



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 880.487

Classif. Internat.: C07D | A61K

Mis en lecture le:

06-06-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 6 décembre 1979 à 15 h 40*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION,
Raritan, New Jersey, (Etats-Unis d'Amérique),

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Procédé de préparation de quinazolines substituées, quinazolines ainsi obtenues et méthode de traitement de l'hypertension les utilisant,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 7 décembre 1978, n° 967.173 et le 21 août 1979, n° 68.367 au nom de V. Bandurco et S. Levine dont elle est l'ayant cause.

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 6 juin 1980

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE

Le Directeur

L. SALPÊTEUR

000007

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

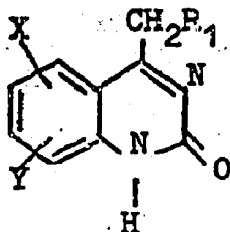
ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION

p o u r

Procédé de préparation de quinazolines substituées, quinazolines ainsi obtenues et méthode de traitement de l'hypertension les utilisant.

Demandes de brevets aux Etats-Unis d'Amérique n° 967.173 du 7 décembre 1978 et n° 68367 du 21 août 1979 en faveur de V. BANDURCO et S. LEVINE

La présente invention concerne l'utilisation, dans le traitement de l'hypertension et de la bradycardie, comme agent cardiotoxique, d'un composé ayant pour formule



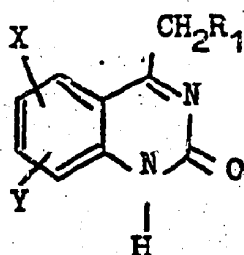
où R₁ est de l'hydrogène ; un alcoyle de 4 à 20 atomes
 10 de carbone ; un cycloalcoyle ; un hétérocycloalcoyle ;
 un halo ; un alcoyle inférieur-COO ; CN ; COOH ; CH₂OH ;
 CH(O-alcoyle inférieur)₂ ou nitro ; et X et Y peuvent
 chacun être de l'hydrogène ; un halo ; un nitro ; un alcoyle
 inférieur ; un alcoxy inférieur ; un aryle ; un arylalcoyloxy ;
 15 un hydroxy ; un acyloxy ; un aryloxy ; un amino ; un
 alcoyle inférieur-amino ; un di-alcoyle inférieur-amino ;
 un amido ; un alcoyle inférieur-amido ; un di-alcoyle
 inférieur-amido ; un cyano ; COOH ; un alcoyle inférieur-
 COO ; CHO ; CH₂CH ; CH₂O-acyle ou CH₂O-aryle ; et les sels
 20 d'addition d'acides acceptables en pharmacie, à condition
 que quand X et Y sont un alcoxy inférieur, R₁ ne soit pas
 de l'hydrogène.

Dans la présente description, les termes "alcoyle
 inférieur" et "alcoxy inférieur" indiquent des
 25 hydrocarbures aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée
 ayant de 1 à 6 atomes de carbone comme, par exemple,
 le méthyle, l'éthyle, l'isopropyle, le pentyle et alcoyles
 inférieurs analogues et respectivement, le métoxy, l'éthoxy,
 l'isopropoxy, le pentoxy et alcoxys inférieurs analogues.
 30 Le terme "halo" comprend fluoro, chloro, bromo et iodo ;
 le terme "aryle" concerne des hydrocarbures aromatiques
 comme le naphthyle, le phényle et analogues et des hydrocar-
 bures aromatiques substitués comme un phényle substitué
 par un à trois éléments, chacun étant choisi dans le
 35 groupe consistant en alcoyle inférieur, alcoxy inférieur,
 halo et méthylènedioxy, à condition qu'un seul de ces
 éléments soit un méthylènedioxy (ci-après "phényle substitué") ;
 et analogues ; le terme "acyle" comprend des radicaux

alcanoyle inférieur et aroyle dérivés d'acides carboxyliques
ayant pour formule HCOOH, alcoyle inférieur-COOH,
et aryl-COOH. On peut citer, comme exemple de groupes
acyles selon l'invention, l'acétyle, le propionyle,
5 le n-butyryle et alcanoyles inférieurs analogues et
le benzoyle, le naphtoyle, le 3,5-dichlorobenzoyle et
aroyles analogues

Les quinazolines selon l'invention ayant la formule
I, possèdent une activité cardiovasculaire et sont
10 également utiles dans le traitement de l'hypertension et
de la bradycardie et comme agents cardiotoniques.

Certains de ces composés sont nouveaux, et tels quels
ils font partie de l'invention. Les nouvelles quinazoïncnes
substituées comprennent les composés ayant la formule
15 qui suit :



20 où R_1 est un alcoyle de 4 à 20 atomes de carbone ou un
cycloalcoyle ; et X et Y sont de l'hydrogène ; halo ;
nitro ; alcoyle inférieur ; alcoxy inférieur ; aryle ;
arylalcoyloxy ; hydroxy ; acyloxy ; aryloxy ; amino ;
25 alcoyle inférieur-amino ; di-alcoyle inférieur-amino ;
amido ; alcoyle inférieur-amido ; di-alcoyle inférieur-amido ;
cyano ; COOH ; COO-alcoyle inférieur ; CHO ; CH_2OH ;
 CH_2C -acyle ou CH_2O -aryle ; et les sels d'addition d'acides
acceptables en pharmacie.

30 Les composés selon l'invention possèdent des activités
cardiovasculaires et sont utiles dans le traitement de
l'hypertension et de la bradycardie et comme agents
cardiotoniques, comme cela est démontré par leur activité
dans l'essai sur le rat spontanément hypertendu à des doses
35 comprises entre environ 50 mg/kg et environ 100 mg/kg
de poids corporel. Ils se sont également révélés inhiber
la phosphodiesterase AMP cyclique à des doses comprises
entre environ 10 et environ 900 mg/kg/jour , produisant

ainsi une augmentation de la concentration intracellulaire de monophosphate adénosine-3',5'-cyclique et ils sont, par conséquent, utiles comme agents anti-asthmatiques. La dose préférée est comprise entre environ 200 et environ 250 mg/kg/jour. Les composés selon l'invention sont également utiles pour le traitement de l'arythmie cardiaque comme cela est démontré par leur activité lors de l'élimination de l'arythmie induite par le chloroforme chez la souris à des doses comprises entre environ 30 et environ 150 mg/kg.

Etant donné les activités des composés selon la formule I, ils peuvent avantageusement être utilisés dans une méthode pour le traitement d'un patient ou sujet souffrant d'hypertension, bradycardie ou arythmie cardiaque, cette méthode consistant à administrer par voie générale, à ce patient ou sujet, une quantité efficace des composés pour le traitement de cette maladie, sous forme de sel d'addition de base ou d'acide, de préférence en mélange avec véhicule acceptable en pharmacie. Les composés selon l'invention sont particulièrement adaptés pour une utilisation pour le traitement des animaux à sang chaud.

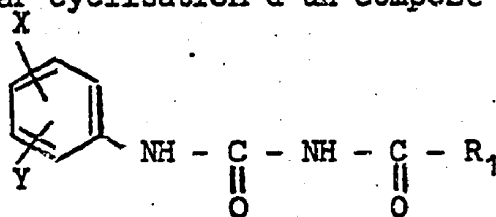
Pour préparer les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on combine, comme ingrédient actif, un composé de formule I ou son sel, en mélange intime avec un véhicule pharmaceutique selon des techniques traditionnelles de mélange pharmaceutique, ce véhicule pouvant prendre une grande variété de formes selon la forme de la préparation souhaitée pour l'administration, c'est-à-dire orale ou parentérale. Dans la préparation des compositions sous une forme de dose orale, tout milieu pharmaceutique habituel peut être employé comme, par exemple, de l'eau, des glycols, de huiles, des alcools, des agents aromatisants, des conservateurs, des agents colorants et analogues dans le cas de préparations liquides orales comme, par exemple, des suspensions, des élixirs et des solutions; ou des véhicules comme des amidons, des sucres, des diluants, des agents granulants, des lubri-

fiants, des liants, des agents désintégrants et analgues dans le cas de préparations solides orales comme, par exemple, des poudres, des capsules et des comprimés. Par leur facilité d'administration, les comprimés et les capsules représentent la forme de dose unitaire orale la plus avantageuse, auquel cas on emploie évidemment des véhicules pharmaceutiques solides. Si on le souhaite, les comprimés peuvent être enrobés de sucre ou enrobés d'un produit entérique par des techniques standards. Pour les administrations parentérales, le véhicule se composera habituellement d'eau stérile, bien que d'autres ingrédients par exemple, pour aider à la solubilité ou pour la conservation, puissent être incorporés. Des suspensions injectables peuvent également être préparées, auquel cas des véhicules liquides appropriés, des agents de suspension et analogues peuvent être employés. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiendront généralement, par dose unitaire, c'est-à-dire comprimé, capsule, poudre, injection, cuillère à thé et analogues, de l'ordre de 5 à environ 500 mg et de préférence de l'ordre de 10 à environ 250 mg.

Les composés selon l'invention peuvent être isolés sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide par le procédé de synthèse normalement employé. Ces composés, sous forme de base, peuvent être convertis en sels d'addition d'acides thérapeutiquement actifs par traitement avec un acide approprié comme, par exemple, un acide inorganique tel qu'un acide halohydrique comme l'acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique ; l'acide sulfurique ou nitrique ; un acide phosphorique ; un acide organique comme l'acide acétique, propionique, glycolique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, maléique, fumarique, malique, tartrique, citrique, benzoïque, cinnamique, mandélique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique, cyclohexanesulfamique, salicylique, p-aminosalicylique, 2-phénoxybenzoïque ou 2-acétoxybenzoïque. Inversement, la forme de sel peut être convertie, à la façon habituelle, en base libre.

La plupart des quinazolines substituées selon l'invention, à l'exception de celles où R₁ est un alcoyle de 4 à 20 atomes de carbone ou un cycloalcoyle, sont généralement connues, ou peuvent être préparées par des procédés connus, comme cela est enseigné dans les articles des livres qui suivent : Schoefield, J. Chem. Soc., 1927 (1952) ; Albert, J. Chem. Soc., 505 (1954) ; Armarego, J. Chem. Soc., (C) 234 (1966) ; et "Part I-Quinazolines" de W.L.F. Armarego dans "Fused Pyrimidines", D.J. Brown, ed., Interscience, 1967.

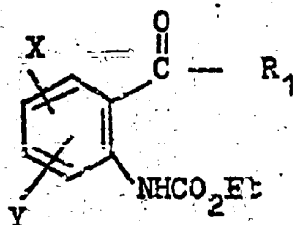
Les nouveaux composés de formule I' peuvent être préparés par cyclisation d'un composé de formule



II

en présence d'un acide polyphosphorique. De préférence, cette réaction est mise en œuvre en chauffant le composé II dans de l'acide polyphosphorique sous azote à environ 135°C, la suspension étant maintenue à cette température pendant environ trois heures. Après refroidissement, le produit est neutralisé par une base appropriée, de préférence de l'ammoniaque. On a également obtenu de meilleurs rendements en préchauffant l'acide polyphosphorique à environ 100-120°C, avant addition du composé II.

Une autre méthode de préparation d'un nouveau composé de formule I' consiste à faire réagir un composé ayant pour formule :

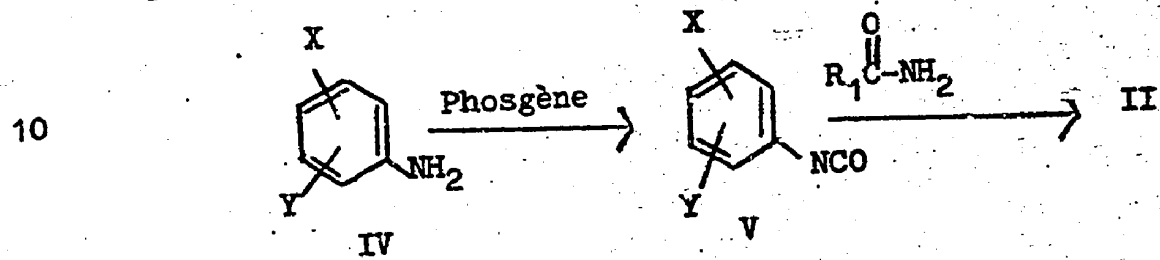


III

avec de l'ammoniac en présence d'acétate d'ammonium.

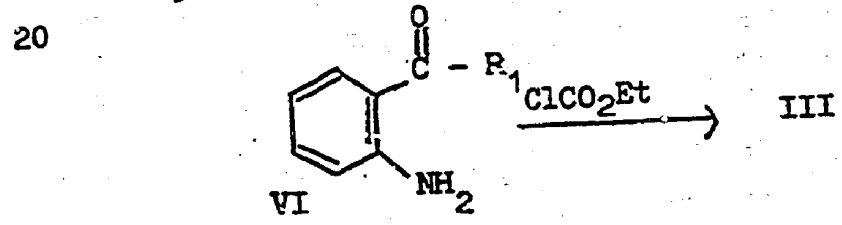
De préférence, on fait passer du gaz ammoniac sec pendant environ trois heures, dans une solution du composé III avec de l'acétate d'ammonium dans un solvant approprié comme du diméthylformamide. La température est de préférence maintenue à environ 155-160°C.

L'intermédiaire utilisé dans la préparation du composé II peut être préparé comme indiqué par le schéma qui suit :



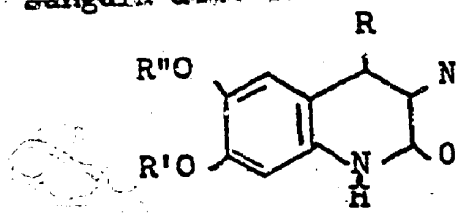
De préférence, on chauffe, sous azote, à environ 140°C, le composé V avec le composé $R_1C(=O)NH_2$ dans un solvant approprié tel que du xylène ou du benzène.

L'intermédiaire utilisé pour la préparation du composé III peut être préparé comme indiqué au schéma qui suit :



De préférence, la réaction ci-dessus est effectuée à la température ambiante dans un solvant approprié tel que du tétrahydrofurane.

Les tableaux qui suivent concernent des données d'abaissement de la pression artérielle chez le rat spontanément hypertendu ainsi que l'augmentation du débit sanguin dans le rein.



000007

I

R	R'	R''	Abaissement de pression artérielle (mm) (SHR)	Dose (mg/kg)
n-C ₁₀ H ₂₁	CH ₃	CH ₃	12	100
n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	18	100
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	27,5	40
CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	17	10
CH ₃	H	CH ₃	6	100
CH ₃	H	H	12	100
CH ₃	CH ₃	H	12	100

II

Augmentation de RBF (%)	Dose (mg/kg)
NA	13,9
+44	13,9
NA	13,9
+26	13,9
+16	13,9
+49	13,9
+29	13,9

8

Notes des tableaux

I - Données d'abaissement de la pression artérielle chez le rat spontanément hypertendu (SHR) : les nombres indiquent, en mm, l'abaissement de la pression artérielle par rapport à des témoins - NA signifie "non actif" - la dose est en mg/kg de poids corporel.

5
II - Augmentation du débit de sang dans le rein (%) en fonction de témoins. Essai effectué sur des chiens. Des vasodilatateurs actifs rénaux provoquent une augmentation de l'écoulement sanguin dans les reins (RBF).

10

Le processus sur les rats spontanément hypertendus (SHR) est le suivant : des groupes de 4 rats males SHR, ayant des pressions systoliques supérieures à 70 mm de mercure, ont été utilisés pour évaluer l'activité des composés contre l'hypertension. La pression artérielle systolique est enregistrée par méthode de serrage de la queue (qui est indirecte). Les composés sont administrés par diverses voies à des doses graduelles. La pression artérielle est enregistrée à divers intervalles de temps à la suite de chaque dose. Il y a deux références concernant ce processus : Okamoto et son co-auteur Aoki. Japanese Circulation Journal Volume 27, page 282 (1963) et Roper Laboratory of Animal Science, volume 26, 305 (1976)

Processus vasodilatateur rénal

Des chiens bâtards adultes sont anesthésiés et chirurgicalement préparés pour une mesure électromagnétique de l'écoulement de sang dans l'artère rénale.

Une artère carotide est pourvue d'une canule pour mesurer la pression artérielle et les médicaments sont administrés par voie intra-veineuse. La vitesse du cœur est contrôlée par un cardio-tachymètre. La résistance vasculaire rénale est calculée comme étant le rapport de la pression artérielle moyenne à l'écoulement de sang dans les artères rénales. On obtient des réponses à des doses cumulatives par infusion du médicament d'essai à des taux d'infusion progressivement croissants, chaque dose étant infusée pendant cinq minutes. Le pourcentage maximum d'augmentation de l'écoulement sanguin dans les artères rénales, par rapport à un témoin avant médicament (ou diminution de la résistance vasculaire rénale) est déterminé quantitativement pour chaque dose d'infusion. On peut se référer à Goldberg et autres, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volume 163 (1968).

La présente invention sera illustrée par les exemples qui suivent.

EXEMPLE 1

7-éthoxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone hémihydrate

On fait passer, pendant trois heures, du gaz ammoniac sec dans une solution de 2-(N-carbéthoxyamino)-4-éthoxy-5-méthoxy acétophénone (12,0 g, 42,6 mM) et d'acétate d'ammonium (118,9 g) maintenue à 155-160°C. Le mélange réactionnel est refroidi et versé dans un mélange d'eau et de glace (500 ml). Le produit brut est recueilli et bien lavé avec de l'acétone pour donner du 7-éthoxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-(1H) quinazolinone hémihydrate sous forme d'un solide de couleur tan ; 8,5 g (85.2%); point de fusion 252-254°C ; \int_{TMS}^{TFA} 7,46 (s, 1H, 5-H), 7,15 (s, 1H, 8-H), 4,56 (q, 2H, J = 7,0Hz, 7-O-CH₂-CH₃), 4,16 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,13 (s, 3H, 4-CH₃), 1,65 (t, 3H, J = 7,0Hz, 7-O-CH₂-CH₃) ; M⁺ 234.

EXEMPLE 2

7-benzyloxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone

On fait passer un courant de gaz ammoniac sec pendant trois heures, dans une solution de 4-benzyloxy-2-(N-carbéthoxyamino)-5-méthoxy acétophénone (16,7 g, 0,0486 m) et d'acétate d'ammonium (140 g) dans du diméthylformamide (75 ml) maintenue à 155-160°C. Le mélange réactionnel est refroidi et versé dans un mélange d'eau et de glace (1000 ml). Le précipité verdâtre est filtré et cristallisé dans le méthanol (après traitement avec du charbon de bois) pour donner de la 7-benzyloxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H) quinazolinone sous forme d'un solide blanc ; 11,4 g (80,0%) ; point de fusion 250-252°C ; $\int_{TMS}^{CF_3COOH}$ 7,46 (s, 5H, 2', 3', 4', 5', 6'-H), 7,45 (s, 1H, 5-H), 7,23 (s, 1H, 8-H), 5,46 (s, 2H, 7-O-CH₂-), 4,11 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,13 (s, 3H, 4-CH₃).

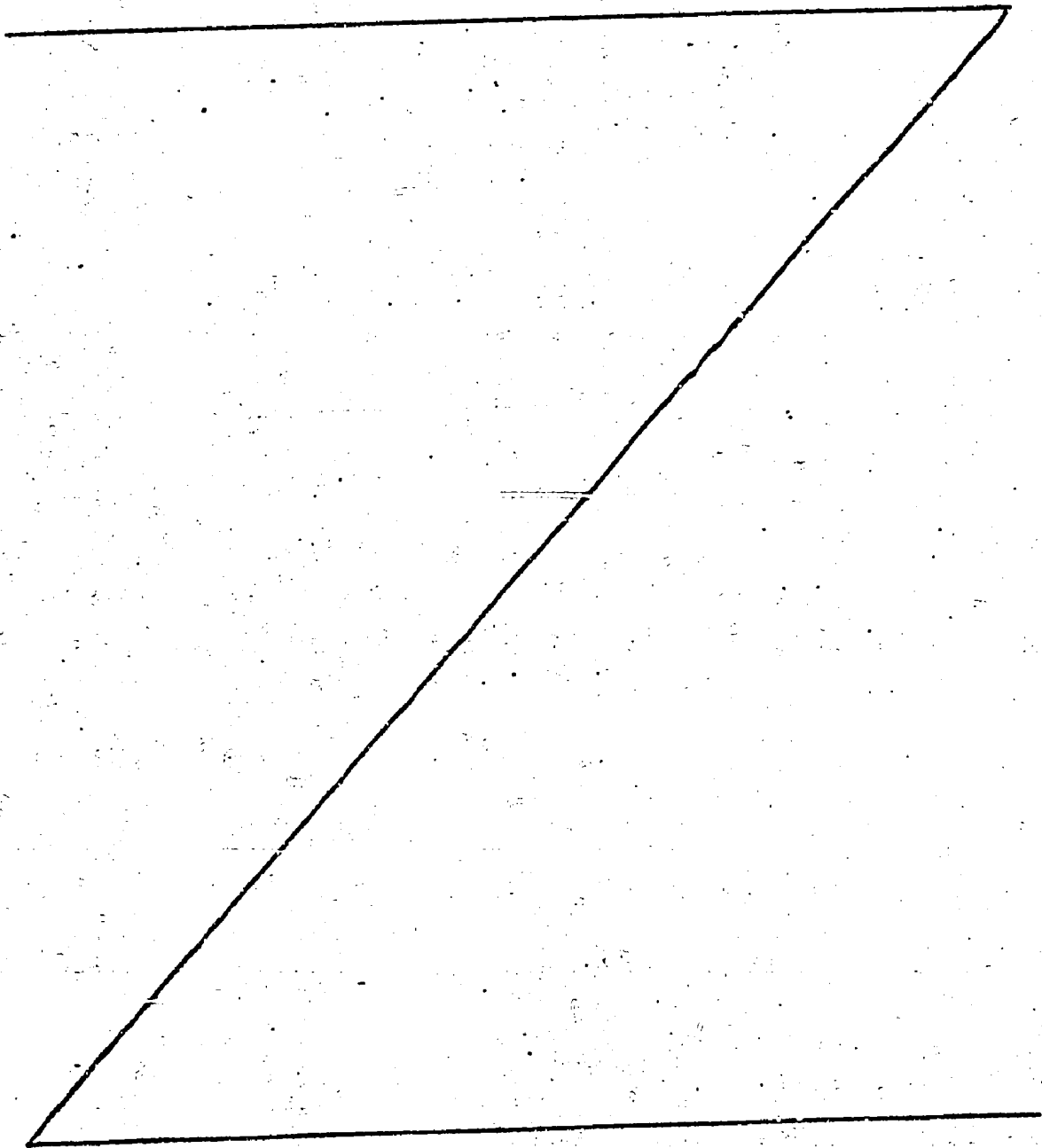
EXEMPLE 3

7-n-butoxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone hydrate

On fait passer un courant de gaz ammoniac sec, pendant trois heures, dans une solution de 4-n-butoxy-2-(N-carbéthoxyamino)-5-méthoxy acétophénone (21,97 g, 71 mM) et d'acétate d'ammonium (196 g) maintenue à 155-160°C.

Le mélange réactionnel est refroidi et versé dans un mélange d'eau et de glace (500 ml). Il se forme un solide de couleur tan. Une filtration, un lavage avec de l'eau (50 ml) et un séchage donnent du 7-n-butoxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H) quinazolinone hydrate sous forme d'un solide de couleur tan, 15,77 g (79,2%) ; point de fusion = 138-140°C ;

5 δ CF_3COOH 7,40 (s, 1H, 5-H), 7,10 (s, 1H, 8-H), 4,40 (t, 2H, J = 6,0Hz, 1'-H), 4,13 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,10 (s, 3H, 4-CH₃), 0,80-2,38 (m, 7H, 2'-H, 3'-H, 4'-H) ; M⁺. 262.



12

EXEMPLE 4

7-(2', 6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone

5 On fait passer un courant de gaz ammoniac sec, pendant trois heures, dans une solution de 2(N-carbéthoxyamino)-4-(2', 6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxy acétophénone et d'acétate d'ammonium (200 g) dans du diméthylformamide (125 ml) à 160-165°C. Le mélange réactionnel est refroidi et versé dans du méthanol-eau (500 ml). Le précipité

10 tan qui se forme est filtré, lavé avec de l'eau froide (50 ml) et trituré avec de l'acétone (250 ml) pour donner de la 7-(2', 6'-dichlorobenzoyloxy)-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone sous forme d'un solide tan ; 15,33 g (76,3%) ; point de fusion = 285-288°C. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CF}_3\text{COOH}}$

15

7,55 (s, 1H, 5-H), 7,30-7,65 (m, 4H, 8-H, 3'H, 4'H, 5'H), 5,80 (s, 2H, CH₂-O), 4,15 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,15 (s, 3H, 4-CH₃)
M⁺ 365.

EXEMPLE 5

20 4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone

Une suspension de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-undécanoyl urée (10,0 g, 0,024 m) dans de l'acide polyphosphorique en excès (80 g) est chauffée sous azote jusqu'à 135°C. La suspension est maintenue à 135°C pendant trois heures

25 tout en agitant. Le mélange réactionnel est refroidi et trempé sur de l'eau froide (200 g), et le mélange gommeux résultant est chauffé et neutralisé avec de l'ammoniaque concentrée à pH de l'ordre de 8,0. Le précipité résultant est isolé, lavé avec de l'eau et séché dans l'air pour

30 donner de la 4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone (6,1 g ; 63,2%). Lors d'une recristallisation dans l'éthanol (200 ml), on obtient des flocons jaunes (point de fusion : 166-167°C).

EXEMPLE 6

35 6,7-diméthoxy-4-n-hexyl-2(1H)quinazolinone

Un mélange de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-heptanoyl urée (21,1 g, 68,8 mM) et d'acide polyphosphorique (254,4 g,

753 mM) est chauffé à 130°C pendant trois heures sous azote. Après refroidissement, de l'eau glacée (environ 200 ml) est ajoutée, suivie par l'addition d'ammoniaque concentrée jusqu'à ce que le pH soit de l'ordre de 7,0.

5 Le précipité est isolé, lavé avec de l'eau et séché pour donner un solide vert clair (4,4 g). Une recristallisation dans l'acétate d'éthyle/isopropanol (1:1) donne de la 6,7-diméthoxy-4-n-hexyl-2(1H)quinazolinone; TMS.

10 δ 0,60- 2,00 (m, 11H, $-(CH_2)_4-CH_3$), 2,80-3,20 (m, 2H- $CH_2-C=N-$), 3,87 (s, 6H, $-OCH_3$ s), 6,80 et 7,30 (2-s, 2H, $C_5-C_8-4's$); M^+ 290.

EXEMPLE 7

4-cyclopentylméthyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone

15 Une suspension de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-cyclopentylacétyl urée (6,95 g, 0,024 m) dans de l'acide polyphosphorique (200 g) est chauffée pendant trois heures sous azote à 130-140°C. Après refroidissement,

20 le mélange réactionnel est trempé sur 1000 g de glace et ramené à un pH de l'ordre de 10 par de l'ammoniaque concentrée. Le précipité qui se forme est isolé, lavé avec de l'eau et séché pour donner de la 4-cyclopentylméthyl-6,7-diméthoxy-2(1H)-quinazolinone (0,97 g, 15,4%) sous

25 forme d'un solide sombre, point de fusion > 240°C avec décomposition.

EXEMPLE 8

4-n-butoxy-3-méthoxyacétophénone

Une solution d'acétovanillone (40,0 g, 241 mM), de soude (10,12 g, 253 mM) et d'iodobutane (56,60 g, 308 mM) dans l'éthanol (800 ml) est chauffée au reflux pendant seize heures. Le mélange réactionnel est refroidi et le solvant est retiré sous vide pour donner un sirop brun. Une cristallisation dans du méthanol/eau

30 donne de la 4-n-butoxy-3-méthoxy-acétophénone sous forme d'un solide blanc; (47,61 g, 88,9%) point de fusion = 46-47°C; $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$ 7,58 (dd, 1H, $J_{6,5} = 9$ Hz, $J_{6,2} = 2$ Hz, 6-H), 7,50 (d, 1H, $J_{2,6} = 2$ Hz, 2-H), 6,85 (d, 1H, $J_{5,6} = 9$ Hz, 5-H), 4,10 (t, 2H, $J = 6$ Hz, 1'-H), 3,95 (s, 3H, 3- OCH_3),

2,55 (s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$), 0,75-2,10 (m, 7H, 2'-H, 3'-H, 4'-H),
M⁺ 222.

EXEMPLE 9

6-amino-3-méthoxy-4-benzyloxyacétophénone

5 On traite une solution de 4-benzyloxy-3-méthoxy-6-nitroacétophénone (24,5 g, 0,0813 m) dans de l'acide acétique glacial (140 ml) et de l'eau (140 ml) à 90-95°C avec de la poudre de fer (19,5 g), ajoutée en portions pendant 1 heure ; de l'eau est ajoutée au début de la
10 réaction et à des intervalles successifs d'un quart d'heure (au total, 5 fois, 5 ml à chaque fois). Au bout de trente minutes supplémentaires, le mélange est dilué avec de l'eau et le solide précipité est filtré. La cristallisation dans l'éthanol (150 ml) et la recristallisation subséquente dans
15 le méthanol (200 ml) donnent de la 6-amino-3-méthoxy-4-benzyloxyacétophénone sous forme d'un solide brun clair ; (15,5 g, 70,8%) ; point de fusion 124-126°C ; $\left\{ \begin{array}{l} \text{DMSO} \\ \text{TMS} \end{array} \right.$
6,6-7,6 (m, 9H, 2, 5, 2', 3', 4', 5', 6'-H et NH₂), 5,06 (s, 2H, O-CH₂-O-), 3,73 (s, 3H, -OCH₃), 2,46 (s, 3H,
20 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$).

EXEMPLE 10

4-Benzyloxy-2-(N-carbéthoxyamino)-5-méthoxyacétophénone

On ajoute précautionneusement, tout en agitant, du chloroformate d'éthyle (18,5 g, 0,125 m), à de la
25 6-amino-3-méthoxy-4-benzyloxyacétophénone (20,5 g, 0,0755 m) dans du tétrahydrofurane (200 ml). On ajoute lentement une solution de soude dans l'eau (5,0 g dans 25 ml). L'enlèvement du solvant sous vide donne un semi-solide brun clair. Le produit brut est extrait avec du chloroforme
30 (3 x 200 ml), séché (sulfate de sodium), filtré et le solvant est retiré sous vide pour donner un résidu marron clair (19,2 g). Une recristallisation dans l'isopropanol donne de la 4-benzyloxy-2-(N-carbéthoxyamino)-5-méthoxyacétophé-
none sous forme d'un solide blanc ; (18,1 g, 70,0 %) point de fusion 88-90°C ; $\left\{ \begin{array}{l} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{array} \right.$ 11,33 (large s, 1H, NH),
35 8,23 (s, 1H, 6-H), 7,20-7,40 (m, 6H, 2', 3', 4', 5', 6', 3-H), 5,16 (s, 2H, 4-O-CH₂), 4,16 (q, 2H, J=7,0 Hz, -O-CH₂-CH₃), 3,83 (s, 3H, 5-OCH₃), 2,53 (s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$), 1,32 (t, 3H, J=7,0 Hz,

-O-CH₂-CH₃).

EXEMPLE 11

Undécanyolamide

On soumet au reflux, tout en agitant, pendant six heures, un mélange d'acide undécanoïque (150 g), de chlorure de thionyle (100 g) et de benzène (150 ml). Le mélange réactionnel est concentré sous vide pour donner une huile sombre. L'huile est dissoute dans du tétrahydrofurane (150 ml), refroidie à 0°C et on y ajoute, goutte à goutte, tout en agitant, de l'ammoniaque concentrée (150 ml). Après vieillissement pendant une heure à 0°C, le précipité qui se forme est isolé, lavé avec de l'eau et séché dans l'air pour donner de l'undécanyolamide (61,0 g, 61%). point de fusion : 88-89°C.

EXEMPLE 12

N-3,4-diméthoxyphényl-N'-undécanyol urée

On chauffe à 140°C, sous azote, un mélange de 3,4-diméthoxyphénylisocyanate (19,69 g, 0,11 m) et d'undécanyolamide (18,5 g, 0,1 m) dans du xylène (15 ml). Au bout de deux heures et demie, le mélange réactionnel est refroidi à 70°C et on ajoute de l'acétone (50 ml). Après refroidissement à environ 10°C, le produit cristallin qui se forme est isolé et séché sous vide pour donner de la N-3,4-diméthoxyphényl-N'-undécanyol urée (22,5 g, 55,2%), point de fusion: 112-113°C.

EXEMPLE 13

4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone

On chauffe, sous azote, pendant trois heures, à 135°C, une suspension de N-3,4-diméthoxyphényl-N'-undécanyol urée (10,0 g, 0,24 m) dans de l'acide polyphosphorique (80 g, plusieurs fois). La réaction est trempée ou refroidie rapidement sur de l'eau glacée (200 g), et son pH est ajusté à environ 8 avec de l'ammoniaque concentrée. Le précipité jaune est isolé, lavé avec de l'eau et séché à l'air pour donner de la 4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone (6,1 g, 64%). Le produit est recristallisé dans l'éthanol (point de fusion : 166-167°C).

Si, dans les processus ci-dessus, on emploie de l'heptadécaneamide à la place de l'undécaneamide, on obtient de la 4-hexadécyl-6,7-diméthoxy-2(1H)-quinazolinone.

5 Si, dans les processus ci-dessus, on emploie du 3-pipéridylpropionamide à la place de l'undécaneamide, on obtient de la 4-(3-pipéridyléthyl)-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone.

10 Si, dans les processus ci-dessus, on emploie du 2-chloroacétamide à la place de l'undécaneamide, on obtient de la 4-chlorométhyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone.

EXEMPLE 14

Heptanamide

15 Un mélange de chlorure d'heptanoyle (52 g, 0,3514 m) et de tétrahydrofurane (100 ml), est refroidi à 0°C et agité sous azote. Après refroidissement, le mélange réactionnel est rendu basique en y ajoutant, goutte à goutte, de l'ammoniaque concentrée. Il se précipite un solide de couleur tan, recueilli par filtration et séché sous vide
20 sur du pentoxyde de phosphore pour donner de l'heptanamide (13,68 g, 30,1%), point de fusion : 87-110°C, M^t 129.

EXEMPLE 15

N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-heptanoyl urée

25 Un mélange d'isocyanate de 3,4-diméthoxyphényle (18,98 g, 0,106 m) et d'heptanamide (13,68 g, 0,106 m), est fondu sous azote à 125°C pendant trois heures. Après refroidissement à la température ambiante, on ajoute de l'acétone et le solide qui se forme est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous vide sur du pentoxyde de phosphore pour
30 donner de la N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-heptanoyl urée (31,2 g, 95,5%) ; point de fusion : 168-172°C, M^t 308.

EXEMPLE 16

Cyclopentylacétamide

35 Une solution d'acide cyclopentyl acétique (50 g, 0,38 m) dans du benzène (100 ml) est traitée avec du chlorure de thionyle (100 ml) et le mélange résultant est soumis au reflux tout en agitant pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré sous vide pour donner une

huile de couleur tan. L'huile est dissoute dans du tétrahydrofurane (200 ml) et refroidie à 0°C.

On ajoute, sur une période d'une heure, tout en agitant, de l'ammoniaque concentrée (200 ml). Après vieillissement pendant une nuit à la température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide à 100 ml et est refroidi à 0°C pendant 12 heures. Le précipité résultant est isolé, lavé avec de l'eau et séché sous vide pour donner du cyclopentylacétamide (21,7 g, 28%) sous forme d'un solide incolore (point de fusion : 137-139°C).

EXEMPLE 17

N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-cyclopentylacétyl urée

Un mélange d'isocyanate de 3,4-diméthoxyphényle (5,0 g, 0,028 m) et de cyclopentylacétamide (3,81 g, 0,028 m) est fondu net à 130-140°C pendant trois heures. La masse solide est refroidie et triturée avec de l'acétone (30 ml) pour donner de la N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-cyclopentylacétyl urée (6,95 g, 78,9%), point de fusion : 180-210°C avec décomposition.

EXEMPLE 18

3-méthoxy-4-n-butoxynitrobenzène

De l'hydrure de sodium (huile minérale) (50%, 1,44 g, 0,03 m) est ajouté à une solution de 3-méthoxy-4-hydroxynitrobenzène (3,73 g; 0,02 m) dans du diméthylformamide anhydre (25 ml) à environ 5°C. Après vieillissement pendant 15 minutes à la température ambiante, on ajoute, en une fois, du bromure de n-butyle (4,11 g), et le mélange est vieilli pendant deux heures à la température ambiante puis deux heures et demie à 80°C. Après refroidissement, la réaction est arrêtée sur de la glace (100 g) et on extrait avec de l'éther (3 x 100 ml). L'éther est lavé avec de l'eau (2 x 75 ml) et séché sur du sulfate de magnésium. L'évaporation de l'éther donne une huile de couleur tan qui est cristallisée dans l'hexane chaud pour donner du 3-méthoxy-4-n-butoxynitrobenzène (1,72 g, 38,5%), point de fusion : 53-54°C.

EXEMPLE 19

chlorhydrate de 3-méthoxy-4-n-butoxyaniline

Une solution de 3-méthoxy-4-n-butoxynitrobenzène (1,1 g, 0,004 m) dans l'éthanol (50 ml) et de l'acide chlorhydrique aqueux et concentré (2 ml), est traitée
5 avec 10% de palladium sur charbon de bois (0,2 g). Le mélange est secoué avec de l'hydrogène pendant deux heures à environ 3,16 kg/cm², filtré à travers de la célite et concentré sous vide pour donner du chlorhydrate de
10 3-méthoxy-4-n-butoxyaniline (1,0 g, 88%) sous forme d'un solide gris, point de fusion : 250°C avec décomposition.

EXEMPLE 20

4-éthoxy-3-méthoxy-2-nitroacétophénone

De l'acide nitrique (180 ml) est refroidi dans de l'eau glacée. On ajoute, par portions, de la 4-éthoxy-3-méthoxy-
15 acétophénone (30 g, 0,154 m), et il se forme une solution marron clair. Après repos pendant 10 minutes, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le produit solide jaune qui se forme est filtré et cristallisé dans
20 l'alcool isopropylique pour donner de la 4-éthoxy-3-méthoxy-2-nitroacétophénone (30, 1 g, 81,9%), point de fusion : 105-109°C.

EXEMPLE 21

2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyacétophénone

Un mélange de 4-éthoxy-5-méthoxy-2-nitroacétophénone
25 (20,1 g, 84 mM) dans de l'acide acétique glacial (144,2 ml) et de l'eau (144,2 ml) est traité à 90-95°C avec de la poudre de fer (20, 1 g) (ajoutée par portions sur une heure). De l'eau est ajoutée au début de la réaction et à des
30 intervalles successifs d'un quart d'heure (5 fois à raison de 5 ml à chaque fois). Au bout de deux heures, le mélange est dilué avec de l'eau et le précipité vert clair qui se forme est filtré. Une recristallisation dans l'isopropanol
35 donne de la 2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyacétophénone sous forme d'un solide jaune (13,5 g, 76,8%), point de fusion : 154-156°C.

9

EXEMPLE 22

2-(N-carbéthoxyamino)-4-éthoxy-5-méthoxyacétophénone

On ajoute, tout en agitant, du chloroformiate d'éthyle (12 g, 117 mM), à de la 2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyacétophénone (14,4 g, 59,5 mM) dissoute dans du tétrahydrofurane (200 ml). Une solution de soude dans l'eau (3,7 g dans 10 ml d'eau) est ajoutée et la solution est soumise au reflux pendant deux heures puis concentrée sous vide. Le résidu marron clair qui se forme est extrait avec du chloroforme (2 x 125 ml), séché sur du sulfate de sodium, filtré et le solvant est retiré sous vide. Le produit brut est recristallisé dans du n-hexane (200 ml) pour donner de la 2-(N-carbéthoxyamino)-4-éthoxy-5-méthoxyacétophénone (14,5 g, 94,7%), point de fusion : 91-93°C.

EXEMPLE 23

4-n-butoxy-5-méthoxy-2-nitroacétophénone

On ajoute de la 4-n-butoxy-5-méthoxyacétophénone (45,33 g, 204 mM), pendant cinq minutes, à de l'acide nitrique (280 ml, densité : 1,42) à 0°C. Après dix minutes supplémentaires à la même température, la solution marron foncé est versée dans de l'eau glacée (1 litre). Le produit brut est recueilli par filtration. Une recristallisation dans le méthanol (200 ml) donne de la 4-n-butoxy-5-méthoxy-2-nitroacétophénone sous forme d'un solide jaune (32,76 g, 60,1%) ; point de fusion : 76-77°C.

EXEMPLE 24

2-amino-4-n-butoxy-5-méthoxyacétophénone

Un mélange de 4-n-butoxy-5-méthoxy-2-nitroacétophénone (30,66 g, 115 mM) dans de l'acide acétique glacial (250 ml) et de l'eau (205 ml) est traité à 90-95°C avec de la poudre de fer (64,4 g, correspondant à un tamis ayant 16 mailles par centimètre), ajoutée par portions sur une heure ; l'eau est ajoutée au début de la réaction et à des intervalles successifs d'un quart d'heure (au total, 5 fois à raison de 5 ml à chaque fois). Au bout de deux heures à 90-95°C, le mélange est dilué avec de l'eau (1000 ml) et le précipité est filtré. Le solide marron foncé qui se forme est lavé avec du chloroforme (2 litres).

Le chloroforme est séché (Na_2SO_4), filtré et le solvant est retiré sous vide pour donner le produit sous forme d'un sirop marron clair se cristallisant au repos. Une
 5 recristallisation d'une partie (3,10 g) dans l'isopropanol (30 ml), donne de la 2-amino-4-n-butoxy-5-méthoxyacétophénone sous forme d'un solide jaune (1,90 g) ; point de fusion : 88-89°C.

EXEMPLE 25

4-n-butoxy-2-(N-carbéthoxyamino)-5-méthoxyacétophénone

10 On ajoute, précautionneusement, tout en agitant, du chloroformiate d'éthyle (23,6 ml, 0,247 m), à de la 2-amino-4-n-butoxy-5-méthoxyacétophénone (23,10 g, 0,097 m), dissoute dans du tétrahydrofurane (500 ml). Une solution
 15 de soude (7,84g, 0,196 m) dans l'eau (24 ml), est ajoutée lentement et la solution résultante est chauffée au reflux pendant deux heures. Le tétrahydrofurane est retiré sous vide du mélange réactionnel et le mélange aqueux brun
 20 résultant est extrait avec du chloroforme (4 x 150 ml), séché (Na_2SO_4) et le chloroforme est retiré sous vide pour donner un sirop brun qui se cristallise au repos. Une recristallisation dans l'hexane donne de la 4-n-butoxy-2-(N-carbéthoxyamino)-5-méthoxyacétophénone sous forme d'un solide jaune pâle (point de fusion : 64-66°C).

EXEMPLE 26

4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxy-2-nitroacétophénone

25 A du HNO_3 (densité : 1,42, 285 ml) refroidi dans de l'eau glacée, on ajoute, par portions, de la 4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyacétophénone (56,27 g, 0,175 m). Il se forme un solide rouge. Le mélange réactionnel est
 30 retiré du bain de glace et est chauffé à 30°C dans un bain d'huile. La température est maintenue à 30°C pendant dix minutes. Pendant ce temps, le solide rouge devient jaune. Le mélange réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée (1 litre), et le solide jaune résultant est filtré, lavé
 35 avec de l'eau (100 ml), et séché pour donner de la 4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxy-2-nitroacétophénone sous forme d'un solide jaune (point de fusion : 148-151°C).

EXEMPLE 272-amino-4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyacétophénone

Un mélange de 4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxy-
 2-nitroacétophénone (60,98 g, 0,165 m) dans de l'acide
 5 acétique glacial (428,5 ml) et de l'eau (428,5 ml) à
 90-95°C, est traité avec de la poudre de fer (134,4 g),
 ajoutée en 10 à 12 portions sur une période d'une demi-
 heure, sous une agitation vigoureuse. Quand l'addition est
 terminée, la suspension est chauffée à 90-95°C pendant
 10 deux heures. Le mélange réactionnel est alors chauffé à
 90-95°C pendant quatre heures supplémentaires, puis il
 est refroidi. De l'eau (1 litre) est ajoutée et le
 matériau solide marron foncé est filtré et lavé avec du
 chloroforme (2 litres). Le chloroforme est séché (Na_2SO_4),
 15 filtré et le solvant est retiré sous vide pour donner
 un solide marron. Une recristallisation dans le méthanol
 (500 ml) traité avec du charbon de bois donne de la
 2-amino-4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyacétophénone
 sous forme d'un solide jaune (22,71 g) ; point de fusion :
 20 86-88°C.

EXEMPLE 282-(N-carbéthoxyamino)-4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxy-
acétophénone

Du chloroformiate d'éthyle (16,28 g, 0,150 m) est
 25 ajouté avec précaution, tout en agitant, à de la 2-amino-
 4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyacétophénone (20,41 g,
 0,558 m) dissoute dans du tétrahydrofurane (500 ml).
 On ajoute lentement une solution de soude (4,84 g, 0,121 m)
 dans l'eau (20 ml), et la solution résultante est chauffée
 30 au reflux pendant deux heures et demie. Le tétrahydrofurane
 est retiré sous vide du mélange réactionnel, pour donner
 un solide marron clair. De l'eau (50 ml) est ajoutée
 et le mélange résultant est extrait avec du chloroforme
 (3 x 150 ml) et séché (Na_2SO_4). Le chloroforme est alors
 35 retiré sous vide pour donner un solide jaune. Une
 recristallisation dans l'isopropanol donne de la 2-(N-car-
 béthoxyamino)-4-(2',6'-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyacéto-
 phénone sous forme d'un solide blanc (7,80 g), point de

fusion : 160-162°C .

EXEMPLE 29

4-benzyloxy-3-méthoxy-6-nitroacétophénone

5 On ajoute de la 4-benzyloxy-3-méthoxyacétophénone
(61,0 g, 0,254 m) à de l'acide nitrique (110 ml ,densité :
1,42) à 0-20°C. Au bout de deux à cinq minutes, il se
produit une réaction vigoureuse qui dissout tous les
solides. La solution marron foncé qui se forme est versée
10 sur de l'eau glacée (1 litre) et le produit brut est
recueilli par filtration. Deux recristallisations dans le
méthanol donnent de la 4-benzyloxy-3-méthoxy-6-nitroacéto-
phénone sous forme d'un solide jaune pâle (40,0 g, 57,5%);
point de fusion : 141-143°C.

EXEMPLE 30

15 6,7-dihydroxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone hydrate

Une solution de 6,7-diméthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazoli-
none (12,4 g, 0,057 M) dans de l'acide acétique (300 ml)
et de l'acide bromhydrique (240 ml, aqueux à 48%), est
20 soumise au reflux pendant 19 heures. La solution est
refroidie dans un bain d'eau et de glace et le sel de
bromhydrate précipité (8,0 g) est recueilli par filtration
puis lavé avec de l'acétone en excès. Le sel est dissous
dans l'eau (75 ml) et on ajoute du bicarbonate de soude
25 aqueux et saturé jusqu'à ce que le pH soit neutre. La
base libre précipitée est recueilli par filtration et
lavée avec de l'acétone pour donner de la 6,7-dihydroxy-
4-méthyl-2(1H)quinazolinone hydrate (4,5 g, 41,0%) sous
forme d'un solide jaune pâle ; point de fusion : 320°C
avec décomposition .

30

EXEMPLE 31

bromhydrate de 7-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone

35

Une solution de 7-benzyloxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)-
quinazolinone (20,0 g, 0,0675 m) dans de l'acide acétique
(350 ml) et de l'acide bromhydrique (325 ml, aqueux à 48%),
est soumise au reflux pendant quatre heures. La solution
est refroidie dans un bain d'eau et de glace et le solide
(10,1 g) qui précipite est recueilli par filtration, lavé
avec du méthanol chaud puis recristallisé dans l'eau (150 ml)

pour donner du bromhydrate de 7-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone pur sous forme d'un solide vert jaunâtre (9,0 g, 46,4%); point de fusion : 303-305°C.

EXEMPLE 32

5 Bromhydrate de 6-hydroxy-7-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone hémihydrate

De la 6,7-diméthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone (6,2 g, 0,0285 m) dans de l'acide acétique (150 ml) et de l'acide bromhydrique (120 ml, aqueux à 48%) est soumise au reflux pendant 19 heures. La solution est refroidie dans un bain d'eau et de glace et le solide (5,1 g) qui précipite est recueilli par filtration. L'enlèvement du solvant du filtrat donne un résidu huileux (1,95 g) qui est cristallisé dans l'eau puis deux fois dans le méthanol pour donner du bromhydrate de 6-hydroxy-7-méthoxy-4-2(1H)quinazolinone hémihydrate pur sous forme d'un solide vert jaunâtre (0,6 g, 7,1%) ; point de fusion : 230-232°C.

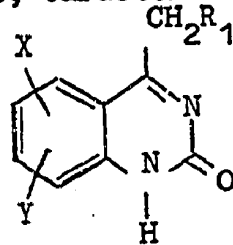
20 Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemple. En particulier, elle comprend tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons si celles-ci sont exécutées suivant son esprit et mises en œuvre dans le cadre des revendications qui suivent.

REVENDICATIONS

=====

1. Composé, caractérisé en ce qu'il a pour formule :

5



I'

où R₁ est un alcoyle ayant 4 à 20 atomes de carbone ; ou un cycloalcoyle ; et X et Y peuvent être chacun de l'hydrogène ; halo ; nitro ; alcoyle inférieur ; alcoxy inférieur ; aryle ; arylalcoyloxy ; hydroxy ; acyloxy ; aryloxy ; amino ; alcoyle inférieur-amino ; di-alcoyle inférieur-amino ; amido ; alcoyle inférieur-amido ; di-alcoyle inférieur-amido ; cyano ; COOH ; COO-alcoyle inférieur ; CHO ; CH₂OH ; CH₂O-acyle ou CH₂O-aryle ; ou les sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.

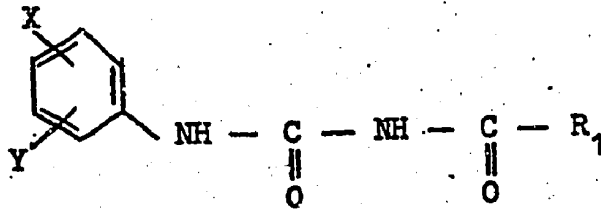
15

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone, la 6,7-diméthoxy-4-n-hexyl-2(1H)quinazolinone et la 6,7-diméthoxy-4-n-hexadécyl-2(1H)quinazolinone.

20

3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que a) on chauffe un composé de formule

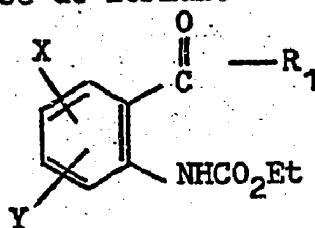
25



II)

en présence d'acide polyphosphorique ; ou b) on chauffe un composé de formule

30



III)

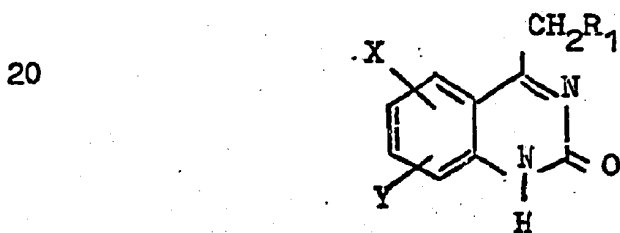
avec de l'ammoniac en présence d'acétate d'ammonium et, si on le souhaite, on prépare les sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie de ces produits.

4. Procédé de préparation de 4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)quinazolinone, caractérisé par la cyclisation de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-undécanoyl urée en présence d'acide polyphosphorique.

5. Procédé de préparation de 6,7-diméthoxy-4-n-hexyl-2(1H)quinazolinone, caractérisé par la cyclisation de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-heptanoyl urée en présence d'acide polyphosphorique.

6. Procédé de préparation de 6,7-diméthoxy-4-n-hexadécyl-2(1H)quinazolinone, caractérisé par la cyclisation de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N'-heptadécanoyl urée en présence d'acide polyphosphorique.

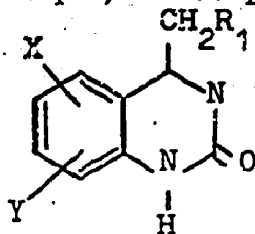
7. Méthode de traitement de l'hypertension, caractérisée en ce qu'elle consiste à administrer, à un sujet qui en souffre, une quantité efficace d'un composé de formule



où R_1 est choisi dans le groupe consistant en hydrogène ;
 25 alcoyle ayant de 4 à 20 atomes de carbone ; cycloalcoyle ;
 hétérocycloalcoyle ; halo ; COO-alcoyle inférieur ;
 CN ; COOH ; CH_2OH ; CH (C-alcoyle inférieur)₂ et nitro ;
 et X et Y peuvent être chacun de l'hydrogène ; halo ;
 nitro ; alcoyle inférieur ; alcoxy inférieur ; aryle ;
 30 arylalcoyloxy ; hydroxy ; acyloxy ; aryloxy ; amino ;
 alcoyle inférieur-amino ; di-alcoyle inférieur-amino ;
 amido ; alcoyle inférieur-amido ; di-alcoyle inférieur-
 amido ; cyano ; COOH ; COO-alcoyle inférieur ; CHO ;
 CH_2OH ; CH_2O -alcoyle ; et CH_2O -aryle ; et les sels d'addition
 35 d'acides acceptables en pharmacie, à condition que quand
 X et Y sont un alcoxy inférieur, R_1 ne soit pas de
 l'hydrogène.

8. Méthode de traitement de l'hypertension et de la bradycardie, caractérisée en ce qu'on utilise, comme agent cardiotonique, un composé ayant pour formule

5



10

où R₁ est de l'hydrogène ; alcoyle de 4 à 20 atomes de carbone ; cycloalcoyle ; hétérocycloalcoyle ; halo ; COO-alcoyle inférieur ; OH ; COOH ; CH₂OH ; OH (O-alcoyle inférieur)₂ ou nitro ; et X et Y peuvent être chacun de l'hydrogène ; halo ; nitro ; alcoyle inférieur ; alcoyloxy inférieur ; aryle ; arylalcoyloxy ; hydroxy ; acyloxy ; aryloxy ; amino ; alcoyle inférieur-amino ; di-alcoyle inférieur-amino ; amido ; alcoyle inférieur-amido ; di-alcoyle inférieur-amido ; cyano ; COOH ; COO-alcoyle inférieur ; CHO ; CH₂OH ; CH₂O-acyle ou CH₂O-aryle ; et les sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie, à condition que quand X et Y sont un alcoxy inférieur, R₁ ne soit pas de l'hydrogène.

15

20

9. Agent selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 4-n-décyl-6,7-diméthoxy-2(1H)-quinazolinone, la 4-cyclopentylméthyl-6,7-diméthoxy-2(1H)-quinazolinone, la 6,7-diméthoxy-4-n-hexyl-2(1H)quinazolinone, la 7-n-butoxy-6-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone, la 6,7-diméthoxy-4-n-hexadécyl-2(1H)quinazolinone, la 6,7-dihydroxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone hydrate, et le bromhydrate de 6-hydroxy-7-méthoxy-4-méthyl-2(1H)quinazolinone hémihydrate.

25

30

Bruxelles, le 6 décembre 1979

P. Pon. de ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.