



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 239/96

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

622 252

⑳ Numéro de la demande: 16550/74

㉔ Date de dépôt: 12.12.1974

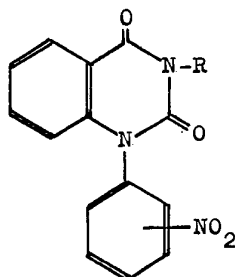
㉓ Priorité(s): 14.12.1973 JP 48-140556

㉒ Brevet délivré le: 31.03.1981

㉑ Fascicule du brevet  
publié le: 31.03.1981㉑ Titulaire(s):  
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.,  
Tosu-shi/Saga-ken (JP)㉒ Inventeur(s):  
Kanji Noda, Chikushino-shi/Fukuoka-ken (JP)  
Akira Nakagawa, Tosu-shi/Saga-ken (JP)  
Terumi Hachiya, Kanzaki-gun/Saga-ken (JP)  
Hiroyuki Ide, Fukuoka-shi/Fukuoka-ken (JP)㉓ Mandataire:  
Patentanwaltsbüro Eder & Cie., Basel

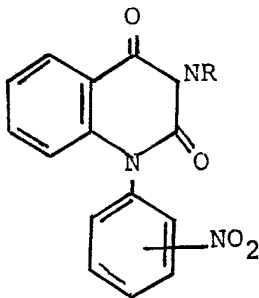
## ⑤④ Procédé de préparation de nouvelles nitrophényl-1(1H, 3H) quinazoline-diones-2,4.

⑤⑦ Les composés à action anti-inflammatoire et/ou analgésique et/ou dépressive du système nerveux central répondent à la formule indiquée à côté; avec NO<sub>2</sub> en position meta, R signifie alkyle, alcényle, propargyle, cyclopropyl-méthyle, benzyle, mono- ou trihalogéno-éthyle, hydroxy-éthyle ou -propyle, acétoxy-éthyle, alkoxy-alkyle, hydroxy-éthoxy-éthyle ou éthoxy-carbonyl-méthyle; avec NO<sub>2</sub> en position para, R signifie alkyle. Les composés sont obtenus par introduction du reste R dans la nitrophényl-1(1H,3H)quinazolinedione-2,4 correspondante.

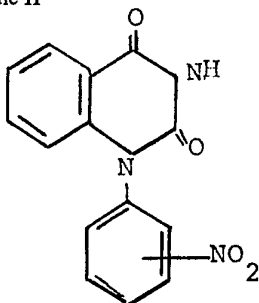


## REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation de nitrophényl-1-(1H,3H)-quinazolinédiones-2,4 de formule générale:



dans laquelle R est un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>5</sub>, un alkyne inférieur, un aralkyle, un cycloalkyle inférieur ou un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> substitué par des halogènes, par un hydroxyle, un alkanoyloxy, un alkoxy inférieur, un hydroxyalkoxy inférieur, ou par un alkoxy-carbonyl inférieur, qui consiste à faire réagir le composé de formule II



avec un composé RX, dans lequel R a la même signification que plus haut, tandis que X est un atome ou un groupement éliminable par réaction avec l'hydrogène du groupe amino.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, propén-(2)-yle ou propargyle.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est un radical cyclopropylméthyle.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est un mono- ou un trihalogénoéthyle.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est un groupe hydroxyéthyle, hydroxypropyle, acétoxyéthyle, éthoxyéthyle, hydroxyéthoxyéthyle, éthoxycarbonylméthyle.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est un radical benzyle.

7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X est un halogène, un groupe sulfonyloxy organique ou un reste d'ester d'acide organique ou minéral.

8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X est l'iode, le brome, le reste paratoluènesulfonique, fluorosulfurique ou phosphorique.

9. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction a lieu au sein d'un solvant organique, en présence d'un composé basique.

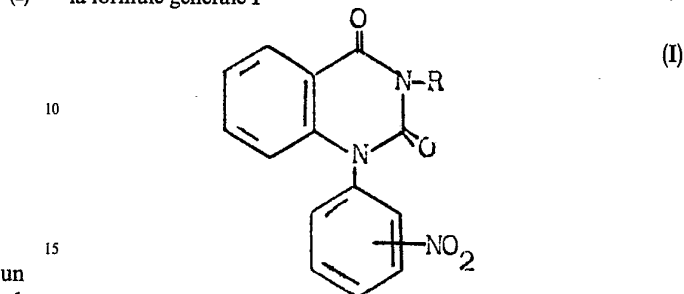
10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que le solvant est le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le benzène, tandis que le composé basique est un hydruure, un amidure ou un alcoolate de sodium, la pyridine, une trialkylamine, ou un hydroxyde ou un carbonate alcalin.

Des dérivés de la phényl-1-(1H,3H)-quinazolinédione-2,4 possédant des activités pharmacologiques, mais ne comportant pas de

2

groupe nitro dans le reste phényl-1, sont connus de la publication française N° 2100623 concernant la demande de brevet d'invention N° 71.16287.

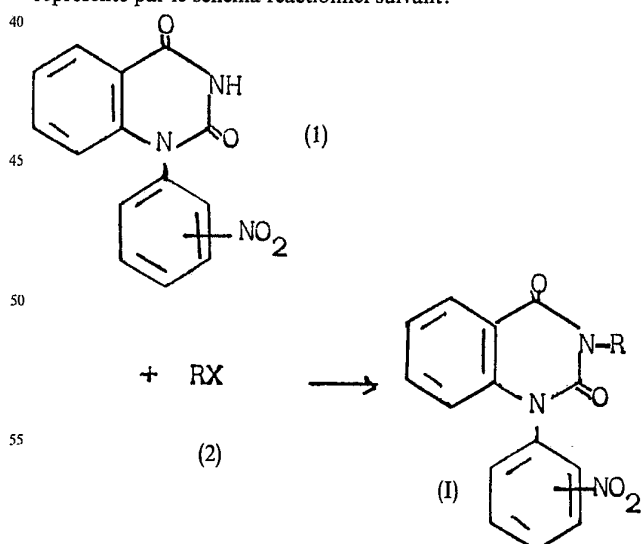
La présente invention concerne le procédé de préparation de nitrophényl-1-(1H,3H)-quinazolinédiones-2,4 représentées par la formule générale I



dans laquelle R est un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>5</sub>, un alkyne inférieur, un aralkyle, un cycloalkyle inférieur ou un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> substitué par des halogènes, par un hydroxyle, un alkanoyloxy, un alkoxy inférieur, un hydroxyalkoxy inférieur, ou par un alkoxy-carbonyl inférieur.

Les composés préparés conformément au procédé selon l'invention possèdent à un degré élevé des activités pharmacologiques telles qu'anti-inflammatoire, antiulcère, analgésique, antipyrétique, antihistaminique et de dépression sur le système nerveux central (SNC) ainsi qu'une faible toxicité, et certains d'entre eux se révèlent intéressants comme nouveaux analgésiques, agents anti-inflammatoires et dépresseurs du SNC. Tous ces composés possèdent au moins une des activités pharmacologiques mentionnées, et la plupart en présentent plusieurs. Plus particulièrement, à titre d'exemples, dans la formule I ci-dessus des composés préparés par le procédé selon l'invention, R est méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, propén-(2)-yle, propargyle, cyclopropylméthyle, mono- ou trihalogénoéthyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, acétoxyéthyle, éthoxyéthyle, hydroxyéthoxyéthyle, éthoxycarbonylméthyle ou benzyle.

Les composés décrits ici peuvent être préparés par le procédé représenté par le schéma réactionnel suivant:



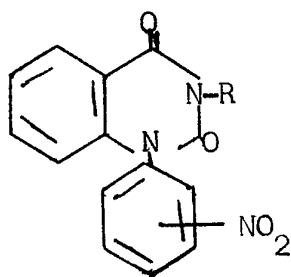
dans lequel R a la signification indiquée plus haut, tandis que X est un atome ou groupement éliminable par réaction avec l'hydrogène du groupe amino. De préférence, X est un halogène, un groupe sulfonyloxy organique ou un reste d'ester d'acide organique ou minéral. Conviennent par exemple, pour la formule générale (2), des X constitués par de l'iode, du brome, le reste paratoluènesulfonique, fluorosulfurique ou phosphorique.

La réaction représentée par ce schéma réactionnel s'effectue de préférence dans un solvant organique approprié tel que diméthyl-

formamide, tétrahydrofurane ou benzène, en présence d'un composé métallique tel qu'hydrure, amidure ou alcoolate de sodium, d'une base organique telle que pyridine ou trialkylamine, ou d'une base minérale telle qu'hydroxyde ou carbonate alcalin. Les composés métalliques mentionnés en premier sont les plus actifs pour l'obtention de rendements les plus élevés possibles en produit cherché. La température de réaction n'est pas critique. Bien que ces réactions se déroulent facilement, même à température ambiante, elles peuvent être accélérées en un court laps de temps par chauffage.

Des exemples de composés obtenus par le procédé selon l'invention sont donnés dans le tableau I, avec leurs points de fusion.

Tableau I



Composé N°	Position de NO <sub>2</sub>	R	Point de fusion (°C)
1	méta	-CH <sub>3</sub>	241-242
2	méta	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	193-194
3	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	162-163
4	méta	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	177-178
5	méta	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	165-166
6	méta	-CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	185-186
7	méta	-CH <sub>2</sub> C≡CH	222-223
8	méta	-CH <sub>2</sub> -<	163-164
9	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	184-185
10	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	170-171
11	méta	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	183-184
12	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	170-172
13	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	143-144
14	méta	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	165-166
15	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	161-162
16	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	136-138
17	méta	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	140-142
18	méta	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	211-212
19	méta	-CH <sub>2</sub> -	206-207
20	para	-CH <sub>3</sub>	238-239
21	para	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	175-176

L'activité pharmacologique de ces composés a été essayée quant aux effets anti-inflammatoire, analgésique et de dépression du SNC, ainsi que leur toxicité aiguë, afin de s'assurer de leur innocuité. Les résultats de chaque essai sont rassemblés dans le tableau II. Ces essais ont été réalisés de la manière suivante.

### 1) Toxicité aiguë

Le composé, mis en suspension dans une solution saline de gomme adragante à 0,5%, est administré par voie intrapéritonéale ou orale à des souris mâles de souche dd (16-24 g). La dose létale est déterminée à partir du nombre d'animaux morts 72 h après l'administration.

### 2) Activité anti-inflammatoire

Un groupe de 5 rats mâles de souche Wistar (100-150 g) reçoit oralement l'un des composés essayés, mis en suspension dans une solution saline de gomme adragante à 0,5%. Au bout de 30 mn, on injecte par voie sous-cutanée, dans une de leurs pattes arrière, une solution aqueuse à 0,5-1% de carragénine. On mesure 3 h après le volume de l'œdème provoqué par la carragénine, et l'on détermine, par comparaison avec les résultats obtenus pour les animaux témoins, le pourcentage d'inhibition. Ceux-ci sont indiqués dans le tableau par les notations suivantes:

moins de 15%:	±
16 à 30%	+
31 à 45%	++
46 à 60%	+++
plus de 61%	++++

### 3) Activité analgésique

Chaque composé, mis en suspension dans une solution saline de gomme adragante à 0,5%, est administré oralement à des souris mâles de souche dd (18-20 g). Au bout de 1 h, on injecte par voie intrapéritonéale une solution d'acide acétique à 0,6% à raison de 0,1 ml pour 10 g. Le syndrome de crispation est observé pendant 10 mn, au bout de 30 mn après l'injection, et l'on calcule, par la méthode de Litchfield-Wilcoxon, la dose analgésique active à 50% (DA<sub>50</sub>) et ses limites sûres à 95%.

### 4) Activité dépressive sur le SNC

Le composé, mis en suspension dans une solution saline de gomme adragante à 0,5%, est injecté par voie intrapéritonéale à des souris mâles de souche dd (16-24 g). La disparition du réflexe de sursaut en milieu insonorisé est observée. La dose nécessaire pour entraîner la disparition de ce réflexe est indiquée dans le tableau par les notations suivantes:

plus de 1000 mg/kg:	-
1000 à 300 mg/kg:	±
300 à 100 mg/kg:	+
100 à 30 mg/kg:	++
30 à 10 mg/kg:	+++
moins de 10 mg/kg:	++++

Dans le tableau II sont donnés à titre de comparaison les activités et toxicités de composés déjà connus.

(Tableau en tête de la page suivante)

La présente invention est illustrée ci-après par des exemples non limitatifs.

#### Exemple 1

A une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4 dans 30 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,5 g d'hydrure de sodium à 55% environ, et l'on agite pendant 30 mn. On ajoute ensuite à cette solution 4,7 g d'iodure d'éthyle et l'on poursuit l'agitation pendant 1 1/2 h à température ambiante. Lorsque la réaction est achevée, le solvant est éliminé par distillation du mélange sous pression réduite. Le résidu obtenu est additionné d'eau pour précipiter un produit brut, qui est ensuite recristallisé à partir de méthanol pour donner 2,7 g de m-nitrophényl-1 éthyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme de prismes brun clair, fondant à 193-194°C.

Analyse élémentaire: pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

Calculé:	C 61,73	H 4,21	N 13,50
Trouvé:	C 61,76	H 4,11	N 13,46

Tableau II

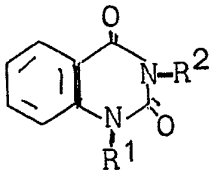
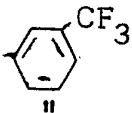
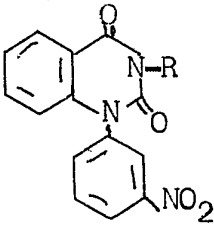
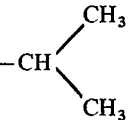
Composés classiques		Action anti-inflammatoire dose (mg/kg)		Action analgésique DA <sub>50</sub> (95% C.L.) (mg/kg)	Action dépressive du SNC	Toxicité aiguë (mg/kg)	
		50	10			i.p.	
Phénylbutazone		++	±	290 (113-435)	±	300-1000	
Acide flufenamique		+	±	180 (131-245)	—	300-1000	
Amidopyrine		±	±	i.p. 56,0 (43,0-73,0)	/	100-300	
Méthaqualone		/	/	/	+++	300-1000	
Diazépam		+	±	/	++	300-1000	
Composés analogues connus		Action anti-inflammatoire dose (mg/kg)		Action analgésique DA <sub>50</sub> (95% C.L.) (mg/kg)	Action dépressive du SNC	Toxicité aiguë (mg/kg)	
							
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	50	10			i.p.	p.o.
	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	±	>100	—	456	>4000
	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	++	±	35 (28,0-43,0)	++	200	970
Composés selon l'invention		Action anti-inflammatoire dose (mg/kg)				Toxicité aiguë (mg/kg)	
		50	10			i.p.	p.o.
—CH <sub>3</sub>		+++	++	12,5 (6,0-26,3)	+	>1000	>2000
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		++++	++++	6,0 (2,30-15,6)	++	>1000	>2000
—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		+	±	51,0 (21,3-122)	—	1000	>2000
		+++	+	2,9 (1,21-6,96)	++	>1000	>2000
—CH <sub>2</sub> —		+++	++	16,5 (6,71-40,6)	+	1000	1000-2000
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		++	+	>100	—	>1000	2000
—CH <sub>2</sub> C≡CH		++	±	40,0 (18,2-88,0)	—	>1000	>2000
—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl		+	/	5,5 (2,12-14,3)	+	>1000	>2000
—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F		+++	++++	1,48 (0,36-6,02)	++	>1000	>2000
—CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		++	+	44,0 (14,4-134,2)	—	>1000	>2000
—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		++	/	2,25 (0,90-5,63)	+++	300-1000	2000

Tableau II (suite)

R	50	10		i.p.	p.o.
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	+	/	1,7 (0,60-4,85)	+++	> 1000 2000
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	/	2,15 (0,73-6,30)	++	> 1000 > 2000
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	+	/	3,7 (1,48-9,25)	++	1000 2000

**Exemple 2**

On ajoute à une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H,3H)-quinazolinedione-2,4 dans 30 ml de diméthylformamide 0,6 g d'hydru de sodium à 55% environ, et l'on agite pendant 30 mn. Puis cette solution est chauffée jusqu'à 60° C, et l'on y ajoute goutte à goutte 6 g de p-toluènesulfonate d'éthyle dissous dans 15 ml de diméthylformamide, et on laisse réagir le tout pendant 1 ½ h à 60° C. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est évaporé du mélange sous pression réduite, et le résidu ainsi obtenu est additionné d'eau pour précipiter le produit brut. La recristallisation de ce dernier, à partir de méthanol, donne 2,4 g de m-nitrophényl-1-éthyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme de prismes brun clair, fondant à 193-194° C.

**Exemple 3**

0,6 g d'hydru de sodium à 55% environ est ajouté à une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4 dans 30 ml de diméthylformamide, et l'on agite à température ambiante pendant 30 mn. A cette solution sont ajoutés 3,6 g de bromure d'allyle, et on laisse réagir pendant 2 h à température ambiante. Puis le solvant est chassé du mélange par distillation sous pression réduite, et laisse un résidu que l'on additionne d'eau pour précipiter un produit brut. Ce produit est recristallisé à partir de méthanol et donne 2,9 g de m-nitrophényl-1 allyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme d'aiguilles brun clair, fondant à 165-166° C.

Analyse élémentaire pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

Calculé: C 63,15 H 4,05 N 13,00

Trouvé: C 63,21 H 4,12 N 12,93.

**Exemple 4**

A une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4 dans 30 ml de diméthylformamide, sont ajoutés 0,6 g d'hydru de sodium à 55% environ, et l'on agite à température ambiante pendant 30 mn. On additionne cette solution de 2,3 g de fluorosulfate de méthyle, et on laisse réagir le tout pendant 1 h à température ambiante. Lorsque la réaction est achevée, le solvant est chassé par distillation sous pression réduite du mélange réactionnel. On ajoute de l'eau au résidu ainsi obtenu pour précipiter le produit brut. La recristallisation de ce dernier à partir de méthanol, donne 2,7 g de m-nitrophényl-1 méthyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme d'aiguilles incolores, fondant à 241-242° C.

Analyse élémentaire pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

Calculé: C 60,60 H 3,73 N 14,14

Trouvé: C 60,80 H 3,67 N 14,16.

**Exemple 5**

Une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4 dans 30 ml de diméthylformamide est additionnée de 0,6 g d'hydru de sodium à 55% environ, et agitée pendant 20 mn à température ambiante. On y ajoute 2,2 g de sulfite de diméthyle, et continue l'agitation à température ambiante pendant 4 h. Lorsque la réaction est achevée, le solvant est éliminé du mélange réactionnel par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est mélangé avec de l'eau pour précipiter un produit brut. Celui-ci est recristallisé à partir de méthanol et donne 2,8 g de m-nitrophényl-1 méthyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme d'aiguilles incolores, fondant à 242-243° C.

**Exemple 6**

On ajoute 4,2 g de phosphate de triméthyle à une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H,3H)-quinazolinedione-2,4 dans 20 ml de diméthylformamide, et l'on porte le tout à reflux pendant 5 h. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est chassé du mélange réactionnel par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu on ajoute de l'eau pour précipiter le produit brut. Celui-ci est recristallisé à partir de méthanol et donne 2,4 g de m-nitrophényl-1-méthyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme d'aiguilles incolores, fondant à 241-242° C.

**Exemple 7**

1,4 g d'éthylate de sodium est ajouté à une solution de 2,8 g de m-nitrophényl-1-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4 dans 30 ml de diméthylformamide, et le tout est agité pendant 30 mn à température ambiante. Cette solution est ensuite additionnée de 4,1 g de bromure de cyclopropylméthyle et on laisse réagir ce mélange à température ambiante pendant 2 h. Puis le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite, et laisse un résidu, que l'on additionne d'eau pour précipiter le produit brut. La recristallisation de ce dernier à partir de méthanol donne 3,1 g de m-nitrophényl-1 cyclopropyl-méthyl-3-(1H, 3H)-quinazolinedione-2,4, sous forme d'aiguilles incolores, fondant à 163-164° C.

Analyse élémentaire pour C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

Calculé: C 64,09 H 4,48 N 12,46

Trouvé: C 63,86 H 4,34 N 12,58.