

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑰

N° 82 01979

⑤④ Composés quinazoliques antitumoraux et leur procédé de production.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 407/06; A 61 K 31/495.

②② Date de dépôt..... 8 février 1982.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA, 6 mars 1981, n° 06/241 317.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 36 du 10-9-1982.

⑦① Déposant : Société dite : BRISTOL-MYERS COMPANY, résidant aux EUA.

⑦② Invention de : William E. Kreighbaum et William T. Comer.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Rinuy et Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne des composés carbonés hétérocycliques de la série de la quinazoline (classe 544, sous-classe 253) portant des groupes substituants contenant de l'oxirane.

5 Les substances suivantes sont mentionnées comme exemples représentatifs de composés cytostatiques connus dans l'art antérieur, qui portent le substituant oxirane. Aucun de ces composés n'est considéré comme étant en relation de structure avec les composés de l'invention
10 au point de susciter une présomption d'évidence. Les numéros d'admission Farmdoc de Derwent Publications, Ltd., Londres WC1X 8RP Grande-Bretagne, relatifs aux abrégés des brevets cités, sont utilisés à des fins de référence.

15 Derwent N° 29 765, brevet de la République d'Afrique du Sud N° 67/3220 mis à l'Inspection Publique le 29 septembre 1967 ; la 5,5-diméthyl-1,3-di(oxiranylméthyl)imidazolidine-2,4-dione est utile comme agent antitumoral.

20 Derwent N° 46879 W/28, brevet japonais N° 5 0030 890 23 mis à l'Inspection Publique le 27 mars 1975 ; la 5-fluoro-1-(oxiranylméthyl)-2,4-(1H,3H)pyrimidine-dione, est douée d'activité anti-cancérigène.

25 Brevet belge N° 844 136 mis à l'Inspection Publique le 3 novembre 1976 (Derwent N° 88859 X/48) ; la 5-fluoro-2-(oxiranylméthoxy)-4-oxypyrimidine est supposée être un agent antitumoral peu toxique.

30 On a attribué une activité antitumorale à des composés quinazoliniques également sans relation de structure avec les substances de l'invention. On en donne ci-après des exemples.

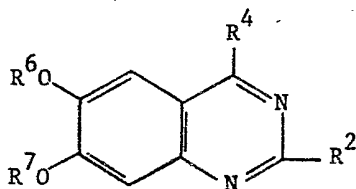
Le brevet belge N° 773 818 (Derwent N° 25523Y) mis à l'Inspection Publique le 12 avril 1972, décrit des quinazolone-diuréthanes tels que la 3-méthyl-6-(méthoxycarbonylamino)-2- $\bar{3}$ -(méthoxycarbonylamino)phényl $\bar{7}$ -quinazoline-4(3H)-one qui sont efficaces contre la
35 leucémie L1210 de la souris (pages 1, 7, 8, 9, 10 et 21).

Brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 455 920 accordé le 15 juillet 1969 (Derwent N° 38866) ; la

6-nitro-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-4-one
 déploie une activité cytotoxique in vivo contre le
 carcinome 256 de Walker chez la souris.

De nombreuses entrées apparaissent dans l'index
 5 des formules de Chemical Abstracts sous la formule molé-
 culaire $C_{11}H_{10}N_2O_2$ qui correspond au noyau de quinazoline
 substitué par le groupe (2-oxiranyl)méthoxy, mais aucun
 composé portant le groupe (2-oxiranyl)méthoxy lié au
 noyau de quinazoline n'y est répertorié. Le composé cité
 10 le plus étroitement apparenté répondant à cette formule
 est la 3-(2-oxiranyl)méthyl-1,4-dihydro-(4H)-quinazoline-
 4-one, dont la structure diffère en plusieurs points
 importants des composés de l'invention.

L'invention concerne des composés quinazoliniques
 15 répondant à la formule développée



20

Formule I

Dans la formule I, au moins l'un de R^6 et R^7 est le groupe
 25 oxiranylméthyle et l'autre est un groupe méthyle ou un
 second groupe oxiranylméthyle. R^2 et R^4 sont choisis,
 indépendamment, entre l'hydrogène, des groupes alkyle
 ayant 1 à 5 atomes de carbone, le groupe phényle, un
 groupe phényle substitué, un groupe phénylalkyle ayant
 30 jusqu'à 8 atomes de carbone, un groupe phénylalkyle
 substitué ayant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'exception
 des substituants. Les substituants des groupes phényle
 substitués et phénylalkyle substitués sont liés au
 noyau et il peut y en avoir un ou deux. Il sont choisis
 35 entre un halogène tel que le chlore, le brome, l'iode
 et le fluor, des groupes méthyle ou des groupes méthoxy.

Les composés de formule I qui sont décrits
 dans les modes opératoires 3 et 4 du présent mémoire,

à savoir ceux dans lesquels R^2 est l'hydrogène, R^4 est le groupe éthyle et l'un de R^6 et R^7 est le groupe oxiranylméthyle et l'autre est le groupe méthyle, sont intéressants comme composés intermédiaires dans la préparation d'agents anti-hypertensifs comme décrit dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 011 819 déposée le 13 février 1979. Ces composés sont également doués d'activité antithrombogénique, hypotensive, de relaxation de l'iléon et du muscle lisse, cette dernière activité étant semblable à celle que déploient des agents bronchodilatateurs. Le composé du mode opératoire 4 inhibe la réaction d'anaphylaxie cutanée passive chez le rat, suggestive d'une activité anti-allergique.

Les composés quinazoliniques de l'invention sont doués d'activité antitumorale contre des tumeurs animales transplantées d'un intérêt établi pour l'examen systématique d'agents anticancéreux. Les tumeurs contre lesquelles les présentes substances sont actives comprennent les tumeurs d'ascite P388 et la leucémie L1210, qui sont largement utilisées en épreuve primaire et le mélanome B16 et le carcinome de Lewis Lung qui sont utilisés en épreuve secondaire. Un compte-rendu de la stratégie d'épreuve systématique avec une énumération des tumeurs animales transplantées utilisées, a été publié par William T. Bradner dans Cancer and Chemotherapy, volume 1, pages 221-227 (1980).

D'une façon générale, la méthode d'épreuve systématique implique l'administration d'un inoculum tumoral normalisé par injection intrapéritonéale aux animaux d'essai disposés par groupes auxquels diverses doses de composé d'essai sont administrées par injection intrapéritonéale, et les temps moyens de survie en jours pour les divers groupes sont déterminés. Les résultats sont ensuite exprimés par le pourcentage T/C qui est le rapport du temps moyen de survie (TMS) pour le groupe d'animaux traités (T) au temps moyen de survie des animaux témoins non traités, multiplié par 100. Tout composé dont le rapport T/C est supérieur ou égal à 125

est considéré comme doué d'une activité antitumorale importante. Divers programmes posologiques peuvent être utilisés, tels qu'une dose unique au jour 1 (d.1), trois doses administrées individuellement les premier, cinquième et neuvième jours après l'inoculation (d.1, 5 et 9), une dose quotidienne administrée en une période de 9 jours par exemple (qd.1→9), ou bien d'autres programmes peuvent être convenables. Les résultats suivants ont été obtenus avec les composés des modes opératoires 3 et 4 de l'invention, qui ont été administrés en suspension en DMSO/solution physiologique de sel ou dans l'hydroxypropylcellulose aqueuse.

Composé du mode opératoire 3 leucémie P388						
Programme de traitement	Dose, IP, mg/kg/inj.	TMS, jours	TMS effectif, T/C %	Variation moyenne de poids, g	Nombre de survivants au 6ème jour	
15	d.1	150	TOX	TOX	TOX	0/6
		100	14,5	145	-1,1	6/6
	20	50	13,0	130	+0,3	6/6
		25	11,5	115	+1,2	6/6
25	d.1, 5&9	100	17,0	170	-2,3	6/6
		50	13,5	135	-0,4	5/6
		25	12,0	120	+0,6	6/6
		12,5	10,0	100	+1,3	6/6
30	qd 1→9	25	15,0	150	-0,7	6/6
		12,5	13,0	130	+0,5	6/6
		6,25	11,0	110	+0,9	6/6
		3,13	9,5	95	+2,1	6/6
	Solution physiologique de sel	10,0	-	+2,6	10/10	
Inoculum tumoral : 10^6 cellules d'ascite implantées par voie intrapéritonéale.						
35	Hôte	: souris ♀ CDF ₁				
	TOX	: < 4/6 souris vivantes le 6ème jour				

Composé du mode opératoire 4
leucémie P 388

Programme de traitement	Dose, IP, mg/kg	TMS, jours	TMS effectif, T/C %	Variation moyenne de poids, g	Nombre de survivants au 5ème jour (30)
5 d.1	100	TOX	TOX	-3,7	2/4
	50	12,5	139	-3,0	4/4
	25	12,0	133	-2,3	4/4
	12,5	11,0	122	-1,1	4/4

10 Inoculum tumoral : 10^6 cellules d'ascite implantées par voie intrapéritonéale

Hôte : souris ♀ CDF₁

TOX : < 4/6 ou 3/4 souris vivantes le 5ème jour.

Composé du mode opératoire 3
leucémie L1210

Programme de traitement	Dose, IP, mg/kg/jour	TMS, jours	TMS effectif, T/C %	Variation moyenne de poids, g	Nombre de survivants le 5ème jour
20 d.1	120	11,0	183	-3,7	6/6
	80	10,5	175	-2,3	6/6
	40	9,0	150	-0,9	5/6
	20	8,0	133	-1,0	5/6
25 d.1, 5&9	120	9,5	158	-3,4	4/6
	80	9,0	150	-1,0	5/5
	40	7,0	117	+0,2	5/6
	20	8,0	133	+0,2	5/6
30 qd 1→9	60	9,0	150	-3,2	6/6
	40	10,0	167	-2,8	6/6
	20	9,5	158	-1,1	6/6
	10	8,5	142	-0,8	6/6

Solution physiologique de sel 6,0 - +1,4 10/10

35 Inoculum tumoral : 10^6 cellules d'ascite implantées par voie intrapéritonéale

Hôte : souris ♀ CDF₁

Composé du mode opératoire 3
mélanome B16

	Programme de traitement	Dose, IP mg/kg/inj.	TMS, jours	TMS effectif, T/C %	Variation moyenne de poids, g	Nombre de survivants le 10ème jour (60)
5	d.1,5&9	120	TOX	TOX	-3,5	5/10
		80	41,0	178	-1,7	9/10 (2) *
		40	35,0	152	-0,2	10/10
		20	29,5	128	-0,3	10/10
10	qd 1→9	60	30,0	130	-2,4	10/10
		40	36,5	159	-2,1	10/10 (3) *
		20	36,0	156	-1,8	10/10
		10	31,0	135	-1,0	10/10
15	Solution physiologique de sel		23,0	-	+2,3	10/10

*Pas de tumeur à l'autopsie, à l'examen visuel.

Inoculum tumoral : 0,5 ml d'un magma à 10 %, voie intrapéritonéale

Hôte : souris ♀ BDF₁

20 TOX : < 7/10 souris vivantes le 10ème jour.

Composé du mode opératoire 3
carcinome de Lewis
Lung

	Programme de traitement	Dose, IP mg/kg/inj.	TMS, jours	TMS effectif, T/C %	Variation moyenne de poids, g	Nombre de survivants le 10ème jour (60)
25	d.1,5&9	80	>60,0	>400	-0,8	10/10 (6) *
		60	>60,0	>400	-0,5	10/10 (6) *
30	qd 1→9	40	20,0	133	-0,5	10/10 (4) *
		60	19,0	127	-2,0	8/10 (3) *
		40	>60,0	>400	-1,4	10/10 (7) *
		20	20,0	133	-0,5	10/10 (3) *
35	Solution physiologique de sel		15,0	-	-0,4	10/10

*Pas de tumeur.

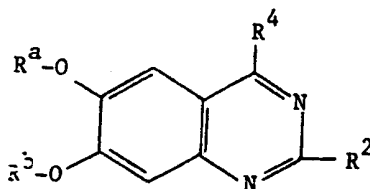
Inoculum tumoral : 10⁶ cellules de magma tumoral, voie intrapéritonéale

Hôte : souris ♀ BDF₁

40 TOX : < 7/10 souris vivantes le 10ème jour.

Les composés de la présente invention sont préparés par réaction d'un composé intermédiaire de formule II dans laquelle R² et R⁴ ont les définitions déjà données, l'un de R^a et R^b est l'hydrogène et l'autre est l'hydrogène ou le groupe méthyle, avec l'épichlorhydrine

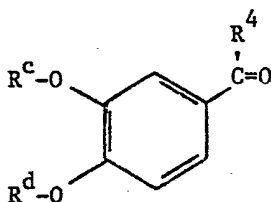
ou l'épibromhydrine en présence d'une base.



Formule II

Un milieu réactionnel liquide organique inerte
 10 vis-à-vis de la réaction est utilisé à une température
 d'environ 25 à environ 150°C. Des bases convenables compren-
 nent les hydroxydes alcoolates et carbonates de sodium
 et de potassium. Des milieux organiques liquides inertes
 convenables comprennent l'éthanol, le propanol, le butanol,
 15 l'éther de dibutyle, le tétrahydrofurane, le benzène,
 le toluène, le diméthylsulfoxyde, le diéthylformamide,
 le diméthylacétamide, l'éther diméthylque de l'éthylèneglycol,
 l'éther monométhylque de l'éthylèneglycol, l'hexaméthyl-
 phosphoramide et d'autres alcanols, éthers et hydrocar-
 20 bures. On préfère utiliser un milieu réactionnel dans
 lequel les corps réactionnels sont solubles. L'utilisation
 d'un catalyseur consistant en un éther en couronne tel
 que 18-corona-6 est parfois avantageuse. Le système préféré
 renferme une poudre fine de carbonate de potassium comme
 25 base dans du diméthylsulfoxyde comme milieu réactionnel,
 avec de l'épibromhydrine comme corps réactionnel à une
 température de réaction d'environ 25°C comme décrit dans
 le mode opératoire 3 ci-dessous.

Les composés intermédiaires de formule II sont
 30 préparés par des procédés connus dans l'art antérieur,
 par exemple par débenzylation catalytique du composé
 correspondant de formule II dans laquelle l'un de R^a et
 R^b ou les deux représente le groupe benzyle. Ces composés
 sont produits à partir des alkylphénones correspondants
 35 de formule III dans laquelle l'un de R^c et R^d est le
 groupe benzyle et l'autre est le groupe méthyle ou benzyle.



Formule III

5
10 Les substances de formule III dans laquelle R^c est le groupe benzyle et R^d est le groupe méthyle sont préparées à partir de 2-méthoxyphénol par transformation de ce dernier en l'ester chloracétique, acylation de cet ester avec un acide de formule R⁴CO₂H en présence d'acide polyphosphorique, hydrolyse de l'ester chloracéti-
15 que pour former la 1-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-phénone correspondante et benzylation de cette dernière pour obtenir les substances correspondantes de formule III dans laquelle R^c est le groupe benzyle et R^d est le groupe méthyle. Cela est illustré dans le mode opératoire
20 2 ci-dessous.

Les composés intermédiaires de formule III dans laquelle R^c est le groupe méthyle et R^d est le groupe benzyle sont préparés par acylation de 2-méthoxyphénol avec un acide carboxylique de formule R⁴CO₂H de la manière
25 indiquée ci-dessus, suivie d'une benzylation de la 3-méthoxy-4-hydroxyphénone correspondante pour former le composé de formule III dans laquelle R^c est le groupe méthyle et R^d est le groupe benzyle.

30 Les composés intermédiaires de formule III sont convertis en les composés de formule II par des moyens classiques pour la synthèse de quinoléines telles que celles qui sont illustrées dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 248 292 accordé le 26 avril 1966. La dernière étape est l'élimination du groupe benzyle représenté par R^c ou R^d dans la formule III, pour former le
35 composé hydroxylé correspondant de formule II.

Un autre mode de production des composés intermédiaires de formule II dans laquelle R^a est le groupe

méthyle et R^b est l'hydrogène ou bien R^a et R^b représentent chacun un atome d'hydrogène, consiste à effectuer l'hydrolyse du composé correspondant dans lequel R^a et R^b sont chacun un groupe méthyle, avec de l'acide bromhydrique aqueux concentré à la température de reflux comme illustré dans les modes opératoires 1 et 5 de l'invention.

Dans les modes opératoires suivants, les températures sont exprimées en degrés Celsius. Les points de fusion sont les valeurs corrigées conformément à la méthode U.S.P., lorsque cela est indiqué (corr.). Les abréviations utilisées sont MeOH (méthanol), DMSO (diméthylsulfoxyde), *i*-PrOH (isopropanol), EtOH abs. (éthanol absolu), EtOAc (acétate d'éthyle), EtOH (éthanol à 95 %), Et₂O (éther de diéthyle), THF (tétrahydrofuranne), MEK (2-butanone), *i*-PrOAc (acétate d'isopropyle), *i*-Pr₂O (éther de diisopropyle), AcOH (acide acétique), CCM (chromatographie sur couche mince), d (décomposition). D'autres abréviations ont les significations classiques établies.

20 Mode opératoire 1. 4-ETHYL-6-METHOXYQUINAZOLINE-7-OL.

On fait refluer une solution de 100 g (0,46 mole) de 4-éthyl-6,7-diméthoxyquinazoline (N° de registre CAS 4015-32-1, p.f. 146-148°) dans 250 ml d'acide bromhydrique à 48 % pendant 3,5 heures, période au bout de laquelle on n'observe que des traces de cette matière de départ par CCM (CHCl₃-MeOH 9:1 ; silice). Le mélange est refroidi à 25° et neutralisé (pH 7) avec NH₄OH concentré. Après que la suspension a été refroidie pendant la nuit (5°), le précipité brut de couleur vert-gris est recueilli sur un filtre et séché -- d'abord pendant la nuit dans l'air puis dans une étuve à vide à 50°/60 mm pendant 18 heures. La substance solide sèche (70 g, p.f. 210-215°) est recristallisée dans MeOH-(*i*-Pr)₂O en donnant 42 g (43 %) d'une poudre de couleur chartreuse fondant à 221-224° (non corrigé). L'identité du produit a été confirmée par l'examen du spectre infrarouge.

Mode opératoire 2. 4-ETHYL-7-METHOXYQUINAZOLINE-6-OL.

On estérifie du 2-méthoxyphénol par réaction avec du chlorure de chloracétyle pour obtenir en un rendement de 75 % le chloracétate de 2-méthoxyphénol fondant à 60-61,5°. Cette matière est acylée à l'acide propionique en présence d'acide polyphosphorique pour produire le chloracétate de 2-méthoxy-5-propionylphényle en un rendement de 75 %, fondant à 77-79,5°C. Cet ester est hydrolysé à l'acétate de sodium dans le méthanol en donnant la 1-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-1-propanone fondant à 91-92°, rendement 90 %. Par benzylation de cette dernière par traitement dans l'acétone avec le chlorure de benzyle et le carbonate de potassium, on obtient la 1-(3-benzyloxy-4-méthoxyphényl)-1-propanone fondant à 83-85°C, rendement 96 %. Cette dernière est ensuite nitrée par traitement avec un mélange acide nitrique/acide acétique à 1:3 à 18-20° en donnant la 1-(2-nitro-4-méthoxy-5-benzyloxyphényl)-1-propanone fondant à 120,5-123°, rendement 65 %. Par réduction de cette matière à l'hydrate d'hydrazine et au nickel de Raney, on obtient la 1-(2-amino-4-méthoxy-5-benzyloxyphényl)-1-propanone. Cette dernière est cyclisée par traitement à l'acide formique et au formamide en donnant la 6-benzyloxy-4-éthyl-7-méthoxyquinoléine en un rendement de 80 %, fondant à 132-134°. L'hydrogénation catalytique de cette dernière produit la débenzylation en donnant le 4-éthyl-7-méthoxyquinoléine-6-ol en un rendement de 85 % ; point de fusion. 200-202°.

Mode opératoire 3. 7-(OXIRANYLMETHOXY)-4-ETHYL-6-METHOXYQUINAZOLINE.

Une suspension de K_2CO_3 anhydre en poudre fine dans 70 ml de DMSO contenant 6,2 g (0,03 mole) de 4-éthyl-6-méthoxyquinazoline-7-ol est agitée à 25° pendant 15 minutes. De l'épibromhydrine (10,3 g, 0,075 mole) est ajoutée en une portion et l'agitation est poursuivie pendant 24 heures à 25°, après quoi le mélange est versé dans 800 ml d'eau et extrait deux fois avec 200 ml de EtOAc et deux fois avec 100 ml de CH_2Cl_2 . Les phases organiques rassemblées sont déshydratées (Na_2CO_3 anhydre),

filtrées et évaporées à 100°/60 mm en donnant 13,5 g de substance solide jaune brute qui est recristallisée dans EtOAc en donnant 4,75 g du composé intermédiaire pur fondant à 120,0-121,0° (corr.). L'analyse élémentaire de C, H et N a confirmé la formule $C_{14}H_{16}N_2O_3$.

Mode opératoire 4. 6-(OXIRANYLMETHOXY)-4-ETHYL-7-METHOXYQUINAZOLINE.

On traite du 4-éthyl-7-méthoxyquinazoline-6-ol comme décrit dans le mode opératoire 3 avec un rendement de 67 %, le produit fondant à 120,0-122,0° après recristallisation dans EtOAc. L'analyse élémentaire pour C, H et N a confirmé la formule $C_{14}H_{16}N_2O_3$.

Mode opératoire 5. 4-ETHYL-6,7-QUINAZOLINEDIOL.

Une solution de 4-éthyl-6,7-diméthoxyquinazoline dans 150 ml de HBr à 48 % est chauffée au reflux pendant 4 heures puis refroidie à la température ambiante et neutralisée à pH 7 avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré. La suspension est refroidie pendant la nuit et le précipité est ensuite recueilli sur un filtre et séché dans l'air pendant la nuit puis dans une étuve à vide à 50°/60 mm pendant 18 heures. Le diol est ensuite séparé par cristallisation fractionnée de 19 g de la substance solide brute, en utilisant d'abord un mélange MeOH-EtOH.Abs. (4:1) puis deux recristallisations dans un mélange MeOH-dioxanne (4:1) et une quatrième cristallisation dans un mélange MeOH-H₂O, en laissant le méthanol s'évaporer de la solution à l'ébullition jusqu'à ce que la cristallisation débute. Le diol est une substance solide cristalline jaune obtenue en un rendement de 4,2 g, fondant à 277,0-278,0° (déc., corr.). Les analyses élémentaires du carbone, de l'hydrogène et de l'azote correspondent à la formule $C_{10}H_{10}N_2O_2$.

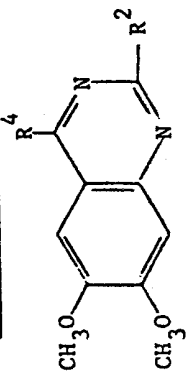
Mode opératoire 6. 6,7-DI(OXIRANYLMETHOXY)-4-ETHYLQUINAZOLINE.

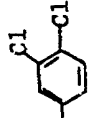
On traite du 4-éthyl-6,7-quinazolinediol avec de l'épibromhydrine en présence de carbonate de potassium dans DMSO comme milieu de réaction conformément aux conditions du mode opératoire 3, et on obtient le produit désiré.

Les 6,7-diméthoxyquinazolines énumérées sur le tableau suivant ont été préparées par le procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 248 292 précité. Elles conviennent pour la transformation conformément aux conditions des modes opératoires 1 et 3 en produits de formule I dans laquelle R^2 et R^4 ont les définitions données sur le tableau, R^6 est le groupe méthyle et R^7 est le groupe oxiranylméthyle. Les points de fusion corrigés et les solvants de recristallisation pour les matières quinazoliniques de départ sont indiqués.








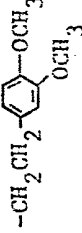
TABLEAU

6,7-Diméthoxyquinazolines



No.	R ²	R ⁴	P.f.	Solvant	Formule moléculaire
1	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	108, 5-110, 5	acétonitrile	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂
2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	90, 5-91, 5	heptane	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂
3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	111-112, 5	éther d'isopropyle	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂
4	-H	-CH(CH ₃) ₂	93-95	éther d'isopropyle	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂
5	H	H	146-148	acétate d'éthyle butanone	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂
6	-H	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	79, 5-81, 5	éther d'isopropyle	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	157, 5-159, 5	acétate d'éthyle	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·HCl
8	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	117-119	éther d'isopropyle acétonitrile	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂
9	-H	-CH ₂ - 	145-146, 5	acétonitrile butanone	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂

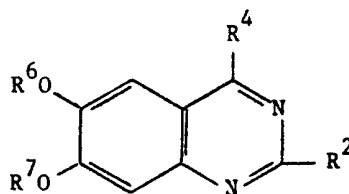
6,7-Diméthoxyquinazolines (suite)

No.	R ²	R ⁴	p.f.	Solvant	Formule moléculaire
10	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	96, 5-98	éther d'isopropyle	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂
11	H	CH ₃	150-152	acétate d'éthyle acétonitrile	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂
12	CH ₃	CH ₃	112-114	acétonitrile	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂
13	H	CH ₂ CH ₃	146-148	acétonitrile	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂
14	H		173-175	acétonitrile	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂
15	CH ₃		170-172	acétate d'éthyle	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂
16	H	-CH ₂ - 	130-132	acétonitrile	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂
17	H	-CH ₂ CH ₂ - 	145-147	acétonitrile	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂
18	H	-CH ₂ - 	155-157	acétonitrile éthanol	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₂
19	H	-CH ₂ CH ₂ - 	134-136	acétonitrile	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂
20	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 	166-168	acétonitrile butanone	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₂
21	H	-CH ₂ CH ₂ - 	146-148	acétonitrile	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄
22	CH ₃	H	163-165	acétonitrile	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂

REVENDEICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule I

5



Formule I

10

dans laquelle l'un de R^6 et R^7 est le groupe oxiranylméthyle, et l'autre est le groupe méthyle ou oxiranylméthyle, et R^2 et R^4 sont choisis, indépendamment, entre l'hydrogène, des groupes alkyle ayant 1 à 5 atomes de carbone, le

15 groupe phényle, un groupe phényle substitué, des groupes phénylalkyle ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, des groupes phénylalkyle substitués ayant jusqu'à 8 atomes de carbone hormis les substituants, les groupes phényle substitués et phénylalkyle substitués ayant 1 ou 2 groupes attachés

20 au noyau choisis indépendamment entre un halogène, des groupes méthyle ou des groupes méthoxy.

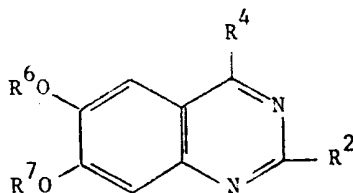
2. La 4-éthyl-6-méthoxy-7-(oxiranylméthoxy)-quinazoline suivant la revendication 1.

3. La 4-éthyl-7-méthoxy-6-(oxiranylméthoxy)-

25 quinazoline suivant la revendication 1.

4. Procédé de production d'un composé de formule I :

30



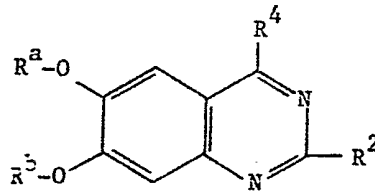
Formule I

dans laquelle l'un de R^6 et R^7 est le groupe oxiranylméthyle, et l'autre est le groupe méthyle ou oxiranylméthyle, et

35 R^2 et R^4 sont choisis, indépendamment, entre l'hydrogène, des groupes alkyle ayant 1 à 5 atomes de carbone, le groupe phényle, un groupe phényle substitué, des groupes

phénylalkyle ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, des groupes
 phénylalkyle substitués ayant jusqu'à 8 atomes de carbone
 hormis les substituants, les groupes phényle substitués
 et phénylalkyle substitués ayant 1 ou 2 groupes attachés
 5 au noyau choisis indépendamment entre un halogène, des
 groupes méthyle ou des groupes méthoxy, caractérisé en
 ce qu'il consiste à faire réagir à une température de 25
 à 150°C un composé de formule II :

10



Formule II

15

dans laquelle R^2 et R^4 ont les définitions déjà données,
 l'un de R^a et R^b est l'hydrogène et l'autre est l'hydrogène
 ou le groupe méthyle,
 avec l'épichlorhydrine ou l'épibromhydrine en présence d'une
 20 base et d'un milieu organique liquide inerte vis-à-vis de
 la réaction, et à recueillir un composé de formule I.

5. Procédé suivant la revendication 4, pour
 la préparation d'un composé suivant l'une des revendications
 2 et 3.

25

6. Procédé suivant l'une des revendications 4
 et 5, caractérisé en ce que la base est de préférence le
 carbonate de potassium en poudre.

30

7. Procédé suivant l'une quelconque des revendi-
 cations 4 à 6, caractérisé en ce que le milieu de réaction
 est de préférence le diméthylsulfoxyde.

8. Médicament caractérisé en ce qu'il est consti-
 tué par ou en ce qu'il contient un composé suivant l'une
 quelconque des revendications 1 à 3.