



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 417/14

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

634 318

21 Numéro de la demande: 1937/78

73 Titulaire(s):  
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

22 Date de dépôt: 22.02.1978

30 Priorité(s): 22.02.1977 US 770966

72 Inventeur(s):  
Ronnie Ray Crenshaw, Dewitt/NY (US)  
Richard Anthony Partyka, Liverpool/NY (US)

24 Brevet délivré le: 31.01.1983

45 Fascicule du brevet  
publié le: 31.01.1983

74 Mandataire:  
Bovard & Cie., Bern

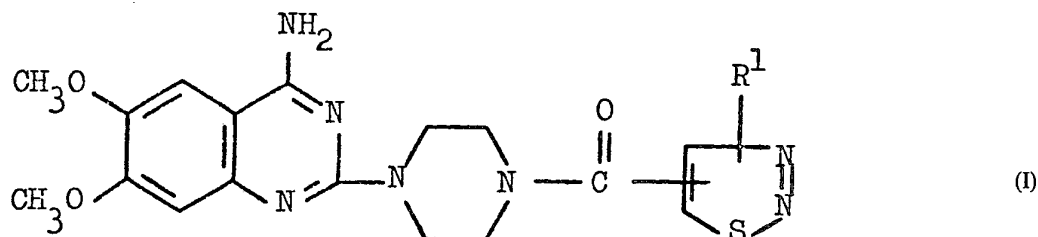
54 **Quinazolines.**

57 On décrit des 4-amino-2-(thiadiazolecarbonylpipérazinyl)-6,7-diméthoxyquinazolines ayant un effet anti-hypertenseur. Le radical de thiadiazole porte éventuellement un radical alkyle ou alkoxy-carbonylamino et est fixé par sa position 4 ou 5 à la fonction carbonyle. L'un des composés préférés est la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(5-éthoxy-carbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl) pipérazine-1-yl]quinazoline.

Ces composés sont préférés pour le traitement de l'hypertension.

## REVENDECATIONS

1. Composé thérapeutiquement actif de formule:



où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical amino, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement ou un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement, éventuellement à l'état de sel pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé suivant la revendication 1, qui est la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline.

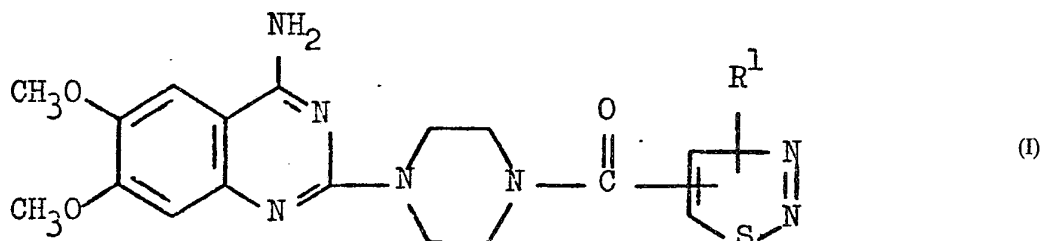
3. Composé suivant la revendication 1, qui est la 4-amino-6,7-

diméthoxy-2-[4-(1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline.

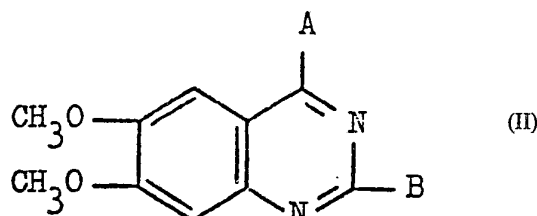
4. Composé suivant la revendication 1, dont le radical de thiadiazole est fixé au radical carbonyle par la position 4 du cycle et dans la formule duquel R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle inférieur.

5. Composé suivant la revendication 4, qui est la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline ou son chlorhydrate.

6. Procédé de préparation de composés de formule:

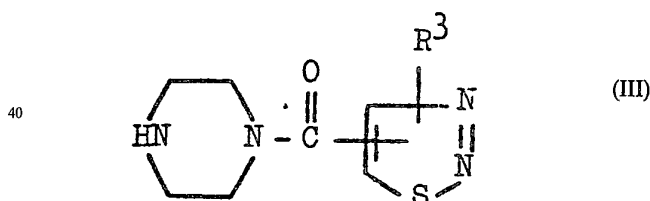


où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un radical amino ou un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement, éventuellement à l'état de sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable non toxique, caractérisé en ce qu'on fait réagir une quinazoline de formule:



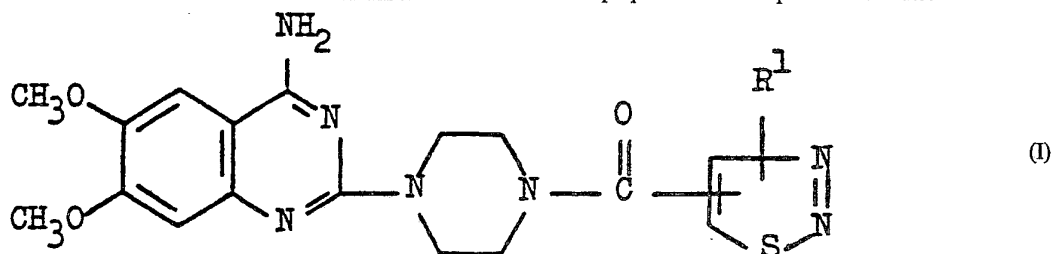
où A représente un radical amino ou un radical NR'<sub>2</sub>, R' représentant un radical protecteur de la fonction amino et B représente un atome d'halogène, un radical alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de

carbone inclusivement, un radical CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, un radical CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> ou un radical aryl-SO<sub>3</sub> avec un réactif de formule:

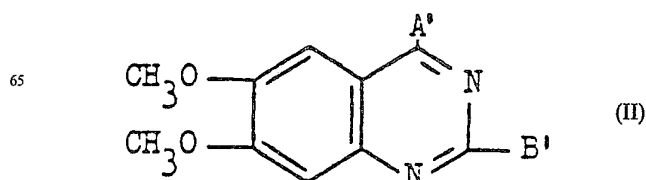


où R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> dans un solvant aqueux ou organique inerte et on élimine le radical R' protecteur de la fonction amino au cas où il est présent puis, si on le désire, on convertit un tel produit en sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable non toxique.

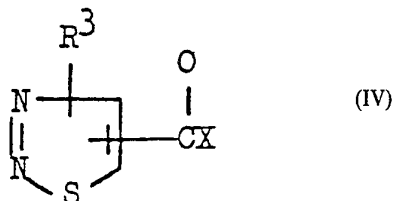
7. Procédé de préparation de composés de formule:



où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un radical amino ou un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement, éventuellement à l'état de sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable non toxique, caractérisé en ce qu'on fait réagir une quinazoline de formule:



où A représente un radical amino ou un radical  $NR'_2$ ,  $R'_2$  représentant un radical protecteur de la fonction amino et B représente un radical pipérazino avec un composé de formule:



où  $R^3$  a la signification qui lui a été donnée ci-dessus et X représente un radical activateur de la fonction carbonyle, dans un solvant aqueux ou organique inerte et, si nécessaire, on élimine le radical  $R'$  protecteur de la fonction amino au cas où il est présent puis, si on le désire, on convertit un tel produit en sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable non toxique.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que, dans la formule II, A représente un radical amino.

9. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que, dans la formule II, B représente un atome de chlore.

10. Procédé pour la préparation de composés de formule I, dans laquelle  $R^1$  représente un radical amino, caractérisé en ce qu'on prépare selon le procédé de la revendication 7 un produit de formule I dans lequel  $R^3$  représente un radical  $NHCO_2R^2$  et qu'on hydrolyse ce produit pour obtenir le produit final.

11. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que, dans la formule II, A représente un radical amino.

12. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait réagir une quinazoline de formule II avec un composé de formule IV où  $R^3$  représente un radical  $NHCO_2R^2$ ,  $R^2$  représentant un radical méthyle ou éthyle et X représente un atome de chlore.

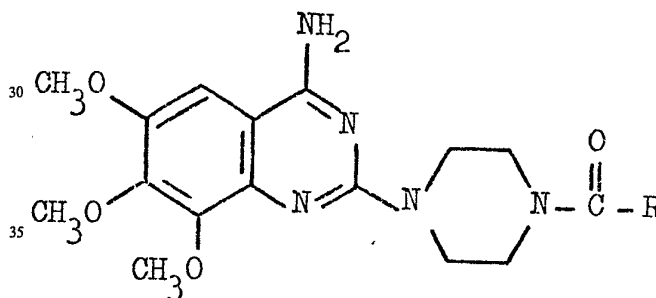
13. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait réagir une quinazoline de formule II avec un composé de formule IV où  $R^3$  représente un atome d'hydrogène.

La présente invention concerne des quinazolines et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables qui sont d'utilité antihypertenseurs. En particulier, elle se rapporte à de nouvelles 1,2,3-thiadiazolocarboxylpipérazinylquinazolines qui sont des antihypertenseurs puissants exerçant un effet durable.

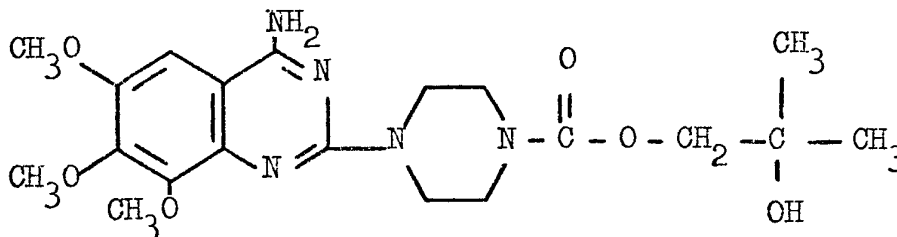
Les brevets des Etats-Unis d'Amérique N<sup>os</sup> 3511836, 3635979 et 3663706 décrivent différentes 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(hétérocyclo-2-carboxyl)pipérazine-1-yl]quinazolines. L'une de celles-ci, à savoir la 2-[4-(2-furoyl)pipérazine-1-yl]-4-amino-6,7-

diméthoxyquinazoline, décrite dans l'exemple 72 de l'un de ces brevets, est un antihypertenseur cliniquement utile qui est vendu à cette fin dans de nombreux pays sous le nom de prazosine. Il est admis que l'effet antihypertenseur de la prazosine résulte d'un double mécanisme d'action: i) un effet vasodilatateur périphérique direct sur les muscles lisses vasculaires, ii) un blocage fonctionnel des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques périphériques [voir H. Adriaensen, «The Practitioner», 214, 268 (1975); Mroczek *et al.*, «Current Therapeutic Research», 16, 769 (1974); Scriabine *et al.*, «Experientia», 24, 1150 (1968); Constatine *et al.*, «Hypertension: Mechanisms and Management», édité par Onesti, Kim et Moyer; Grune and Stratton, pp. 429-444, 1973 et R. Zacest, «Med. J. of Austral.», supplément spécial, 1, 4 (1975)]. Bien que les premières évaluations cliniques de la prazosine aient fait observer peu de réactions secondaires, des travaux récents ont révélé des réactions défavorables graves d'hypotension posturale chez certains patients [voir Bendall *et al.*, «Brit. Med. J.», 727 (29 juin 1975); Rees, «Brit. Med. J.», 593 (6 septembre 1975); Gabriel *et al.*, «The Lancet», 1095 (10 mai 1975); et Bloom *et al.*, «Current Therapeutic Research», 18, 144 (1975)]. Il semble que cet effet secondaire soit une conséquence du blocage  $\alpha$ -adrénergique par la prazosine. En effet, R. Zacest précise, dans «Med. J. of Austral.», supplément spécial, 1, 4 (1975) que, «si le blocage  $\alpha$ -adrénergique n'est pas appréciable aux doses élevées, il peut conduire à de l'hypotension posturale».

Les brevets des Etats-Unis d'Amérique N<sup>os</sup> 3669968 et 3769286 concernent des trialkoxyquinazolines telles que celles de formule:

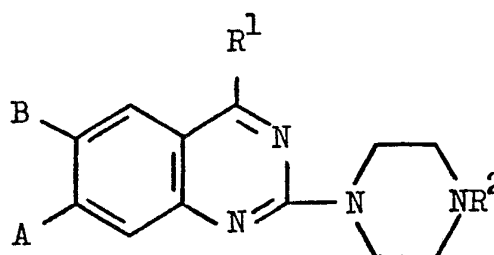


où R peut représenter différents radicaux, notamment furyle et thiényle. Les composés trialkoxylés faisant l'objet de ces brevets semblent offrir certains avantages sur les composés 6,7-dialcoxylés des autres brevets précités. Ainsi, il est précisé que ces composés ont un profil pharmacologique plus favorable, par exemple ne sont pas adrénolytiques chez le chien et ont des propriétés de solubilité beaucoup plus intéressantes, en particulier dans l'eau, que les composés 6,7-dialcoxylés correspondants déjà connus. L'un des composés cités dans ces brevets est appelé trimazosine et répond à la formule:



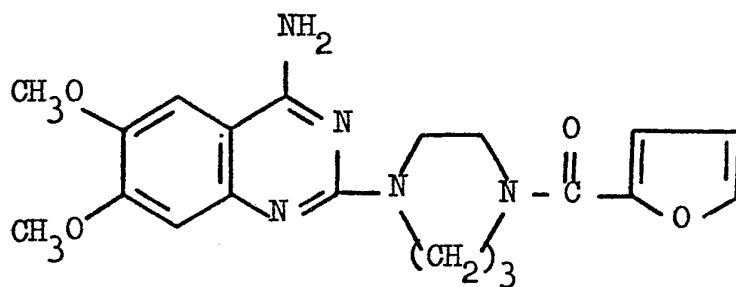
La trimazosine est reconnue comme étant un antihypertenseur en médecine humaine [voir DeGuia *et al.*, «Current Therapeutic Research», 15, 339 (1973); Vlachakis *et al.*, «Current Therapeutic Research», 17, 564 (1975)]. Toutefois, ce composé est beaucoup moins puissant que la prazosine, puisque la dose quotidienne clinique est de 150 à 500 mg pour la trimazosine et de 1,5 à 15 mg pour la prazosine.

Les brevets des Etats-Unis d'Amérique N<sup>os</sup> 3517005, 3594480 et 3812127 décrivent certaines pipérazinylquinazolines qui sont efficaces tant comme bronchodilatateurs que comme antihypertenseurs, par exemple les composés de formule:

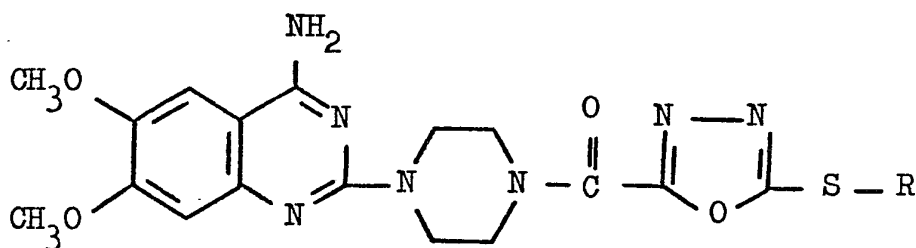


où A et B peuvent représenter chacun un radical alcoxy notamment, R<sup>1</sup> peut représenter un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>2</sup> peut représenter un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, benzoyle, etc.

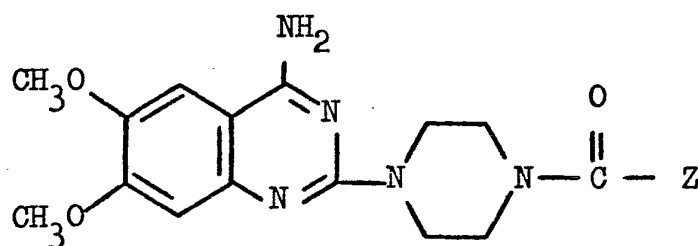
Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3920636 décrit des homopipérazinoquinazolines comme étant des agents anti-hypertenseurs, par exemple celle de formule:



Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4001238 décrit des 1,2,4-oxadiazole-amides intéressants comme agents antihypertenseurs et répondant à la formule:

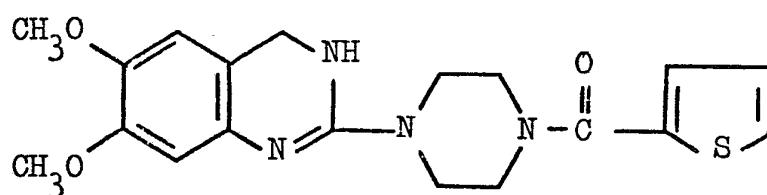


où R représente un radical alkyle inférieur. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4001237 décrit des composés antihypertenseurs de formule:



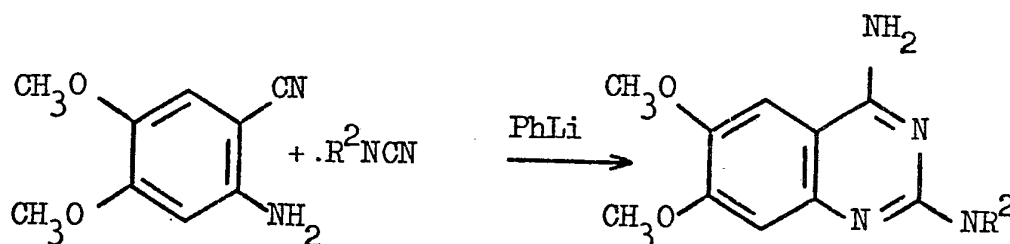
où Z représente un radical d'oxazole, d'isoxazole, de thiazole ou d'isothiazole.

<sup>40</sup> Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3780040 décrit des composés intéressants comme antihypertenseurs, par exemple celui de formule:



La demande de brevet des Pays-Bas N° 72.06067 («CA», 78, 72180s) décrit un procédé de préparation d'aminoquinazolines telles

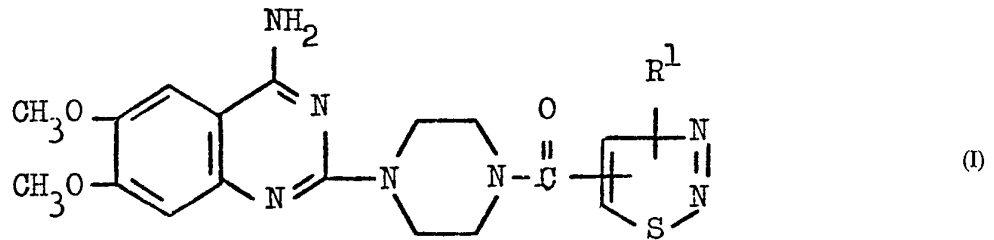
que la prazosine, par réaction de l'o-aminobenzonitrile correspondant en présence de phényllithium comme illustré ci-après:



où R<sup>2</sup>N peut représenter un radical 4-(2-furoyl)-1-pipérazinyle.

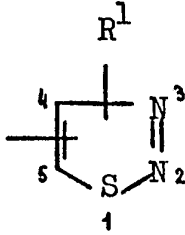
La présente invention concerne de nouvelles quinazolines et des procédés pour les préparer. Ces quinazolines ont d'intéressantes propriétés pharmacologiques et l'invention a, suivant un autre

aspect, pour objet un traitement de l'hypertension appliqué au moyen de ces nouveaux composés. Plus particulièrement, elle concerne spécialement les 1,2,3-thiadiazolecarbonyl-2-pipérazinyl-6,7-diméthoxyquinazolines de formule:



où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub> ou NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de la formule I se répartissent en un certain nombre de classes suivant que le radical de thiazole est défini comme:



1) fixé au radical carbonyle par la position 4 ou 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène,

2) fixé au radical carbonyle par la position 4 ou 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical alkyle inférieur,

3) fixé au radical carbonyle par la position 4 ou 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical méthyle,

4) fixé au radical carbonyle par la position 4 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical amino,

5) fixé au radical carbonyle par la position 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical amino,

6) fixé au radical carbonyle par la position 4 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle inférieur,

7) fixé au radical carbonyle par la position 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle inférieur,

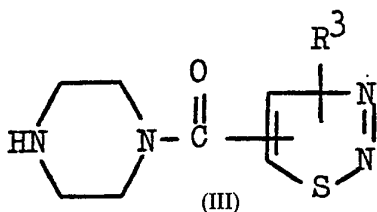
8) fixé au radical carbonyle par la position 4 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical méthyle,

9) fixé au radical carbonyle par la position 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical méthyle,

10) fixé au radical carbonyle par la position 4 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical éthyle,

11) fixé au radical carbonyle par la position 5 du cycle, tandis que R<sup>1</sup> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical éthyle.

Le composé préféré faisant l'objet de l'invention est la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-



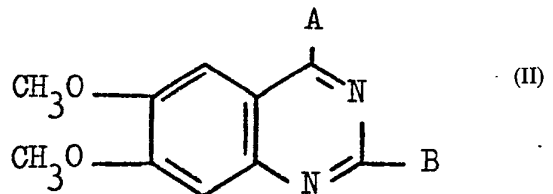
où R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> représentant un radical alkyle inférieur et X représente un radical activateur de la fonction carbonyle de type courant pour les amidations, comme un atome d'halogène, qui est de préférence un atome de chlore ou de brome, ou un radical azido, un

10 carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline. Ce composé exerce un effet durable, comme le montre le fait qu'il réduit de 22%, chez le rat spontanément hypertendu, la pression systolique encore 24 h après administration d'une dose orale de 10 mg/kg de poids du corps.

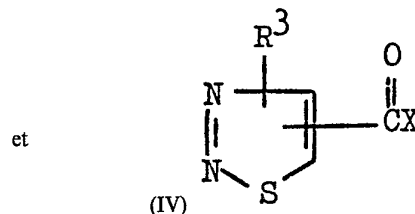
Aux fins de l'invention, on qualifie de pharmaceutiquement acceptable un sel d'addition d'acide d'un composé de formule I dont l'anion est apporté par l'un ou l'autre acide organique ou inorganique relativement non toxique. L'anion ne contribue pas appréciablement à la toxicité du sel, ni à son activité pharmacologique. Des exemples de ces sels sont ceux formés avec l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'acide maléique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide ascorbique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique, l'acide fumarique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide sulfamique, les acides sulfoniques tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique ou l'acide p-toluènesulfonique et des acides apparentés. Les sels de monoaddition d'acides sont préparés de façon classique par réaction d'une suspension ou solution de la base libre dans un milieu de réaction organique inerte avec 1 équivalent chimique de l'acide et les sels de diaddition d'acides sont obtenus de manière analogue avec au moins 2 équivalents chimiques de l'acide. Les sels sont isolés suivant les techniques habituelles de concentration ou cristallisation.

Les radicaux alkyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement comprennent les radicaux méthyle, éthyle, propyle, i-propyle, n-butyle, s-butyle, i-butyle et t-butyle.

Suivant l'invention, les composés de formule I sont obtenus par réaction d'une quinazoline de formule:



où A représente un radical amino ou un radical NR'<sub>2</sub> où R'<sub>2</sub> représente un radical protecteur de la fonction amino et B représente un atome d'halogène (qui est de préférence un atome de chlore ou de brome), un radical pipérazino, un radical alkylthio de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement, un radical CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, un radical CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> ou un radical aryl-SO<sub>3</sub> tel que p-toluènesulfonate avec un réactif choisi parmi les composés de formules:



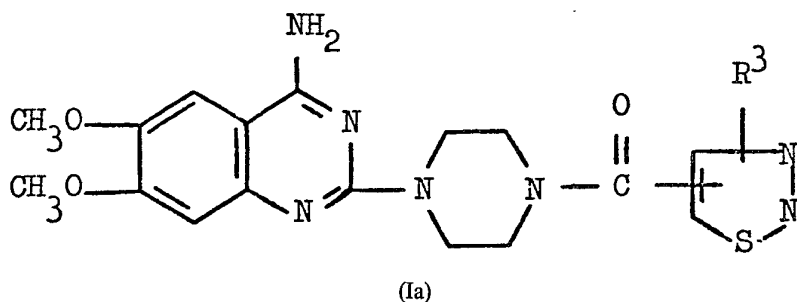
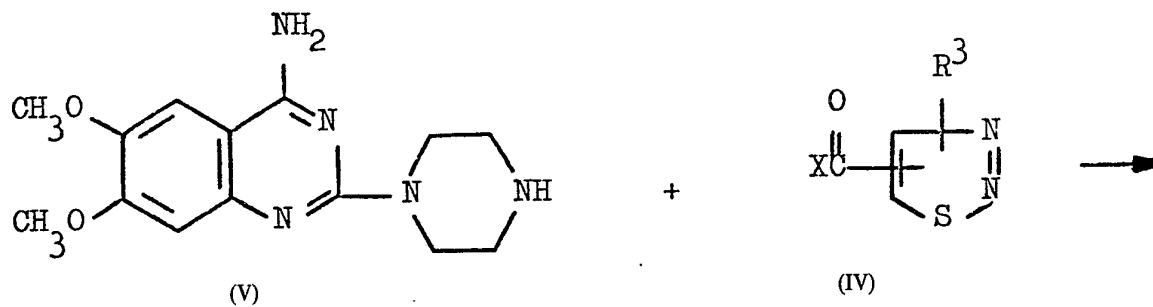
radical éthoxycarbonyloxy, un radical 1-imidazo, etc., dans un solvant de réaction aqueux ou organique inerte et, si nécessaire, par élimination du radical R'<sub>2</sub> protecteur de la fonction amino de façon classique, puis, si la chose est désirée, par hydrolyse du produit dans la formule duquel R<sub>3</sub> représente un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> pour la

formation de composés de formule I où R<sup>1</sup> représente un radical amino et, si la chose est désirée, par conversion d'un tel produit en un sel d'addition d'acide non toxique pharmaceutiquement acceptable de façon classique.

Des quantités équimolaires des composés de formule II et de formule III ou IV sont généralement satisfaisantes, mais l'ammoniac est préféré en un excès sensible. Par solvants de réaction inertes, il convient d'entendre les solvants organiques qui ne participent pas à la réaction, comme le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diméthyl-

acétamide, le diméthylformamide, etc. Lorsque la réaction est achevée, le solvant est chassé par évaporation. Le résidu, consistant en un sel de formule I, est agité avec une base, comme l'hydroxyde d'ammonium, de sodium ou de potassium, ou le carbonate de sodium ou de potassium, puis purifié suivant les techniques habituelles pour donner la base libre de formule I qui peut être convertie en un sel pharmaceutiquement acceptable par réaction avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, etc.

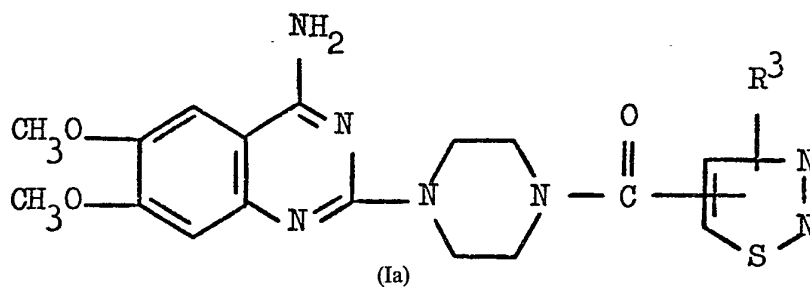
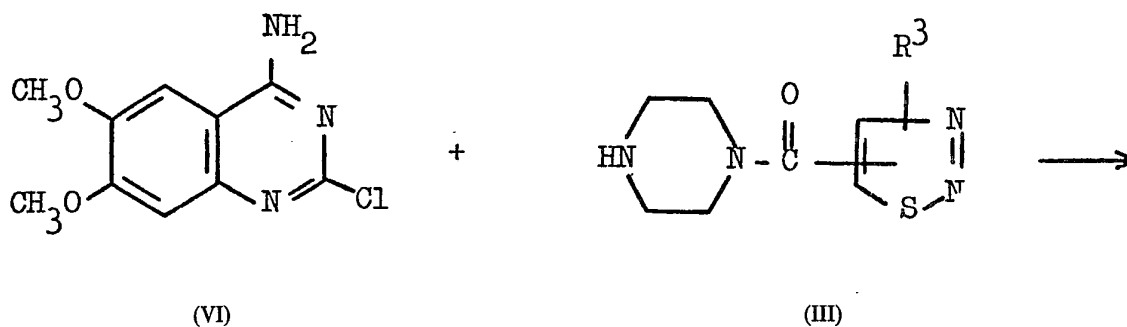
Les équations de réaction 1 à 5 illustrent les différentes voies de synthèse permettant d'obtenir les composés de l'invention.



#### Equation 1

L'équation 1 illustre le procédé préféré et décrit dans les exemples ci-après pour la préparation des composés de formule Ia où R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> où R<sup>2</sup> représente un radical alkyle inférieur. La réaction du composé de formule V avec celui de formule IV est de préférence exécutée dans un solvant organique inerte à la température ambiante, avec un bref chauffage au reflux assurant l'achèvement de la réaction. Des exemples de solvants organiques inertes sont

notamment l'éther, le dioxanne, le benzène, le toluène, l'acétonitrile, les hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, etc. Le réactif carbonyle halogéné de formule IV est utilisé à raison d'au moins 1 équivalent molaire et le mélange de réaction est agité pendant 1 à 24 h au terme de l'addition. Le composé de formule Ia est recueilli par filtration du mélange de réaction ou isolé suivant les techniques habituelles, comme l'évaporation du solvant et la recristallisation du résidu dans un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, le chloroforme, etc.

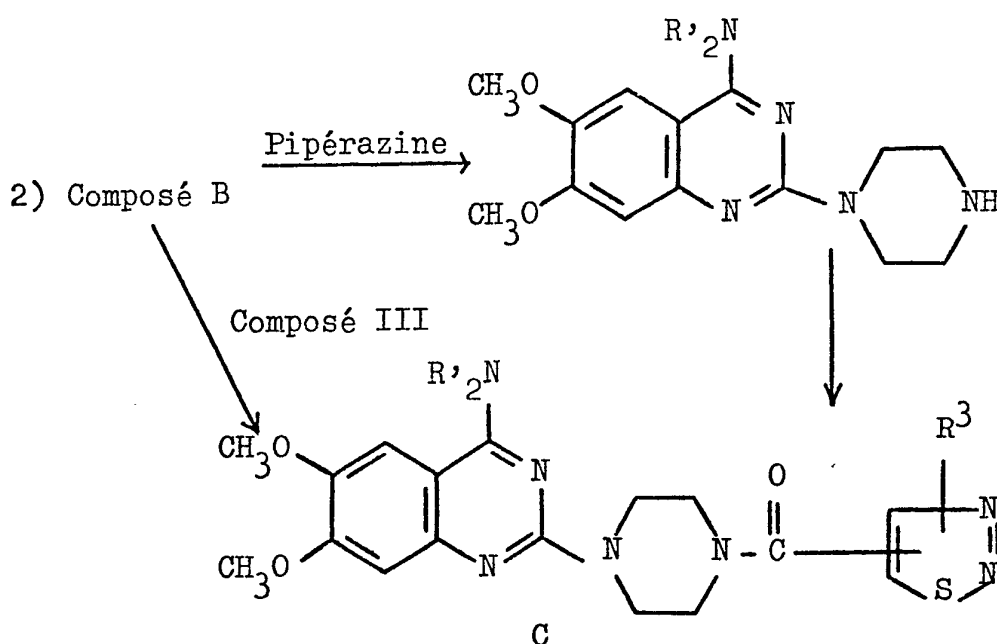
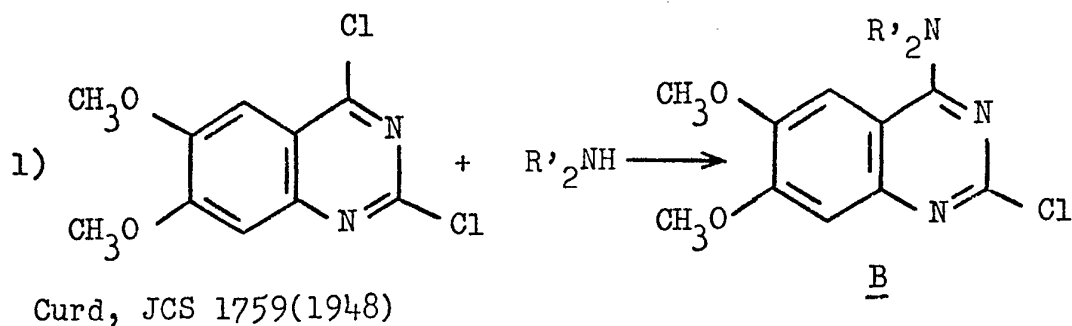


## Equation 2

Comme il ressort de l'équation 2, la 2-chloro-4-amino-6,7-diméthoxyquinazoline de formule VI est mise à réagir avec une pipérazine intermédiaire de formule III où R<sup>3</sup> a la signification qui

lui a été donnée ci-dessus dans un solvant inerte à une température élevée. La réaction est généralement achevée en 16 h à une température de 150 à 180°C, la durée pouvant toutefois s'échelonner de 1 à 48 h.

Un autre procédé de préparation des composés de l'invention est celui illustré par l'équation 3.

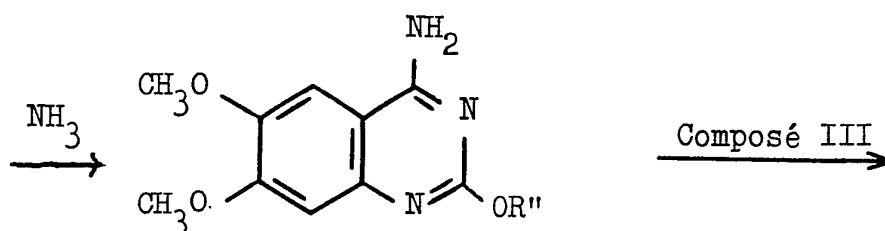
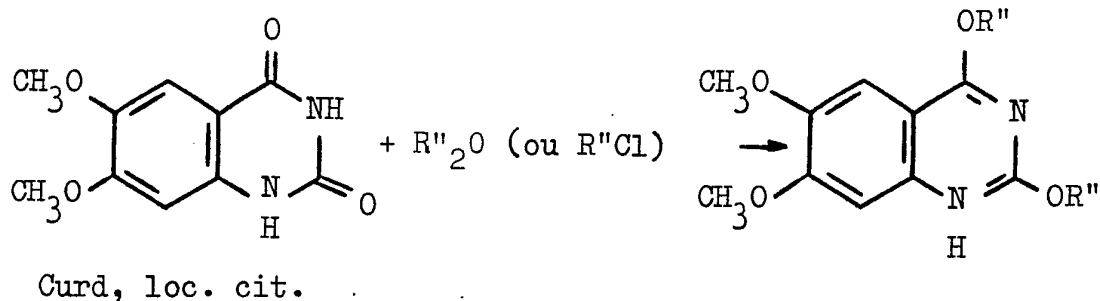


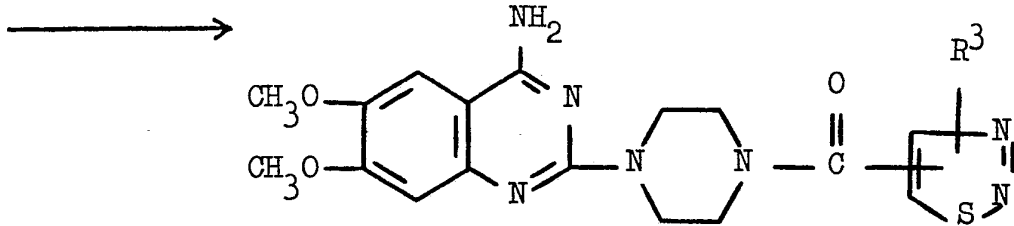
## Equation 3

où R<sub>2</sub>' représente un radical classique protecteur de la fonction amino, par exemple un radical t-butoxycarbonyle, et R<sup>3</sup> a la signification qui lui a été donnée ci-dessus. Le radical protecteur de la

fonction amino peut être éliminé du composé C de façon classique pour conduire au composé recherché de formule Ia.

Un autre procédé de synthèse des composés de l'invention est illustré par l'équation 4.





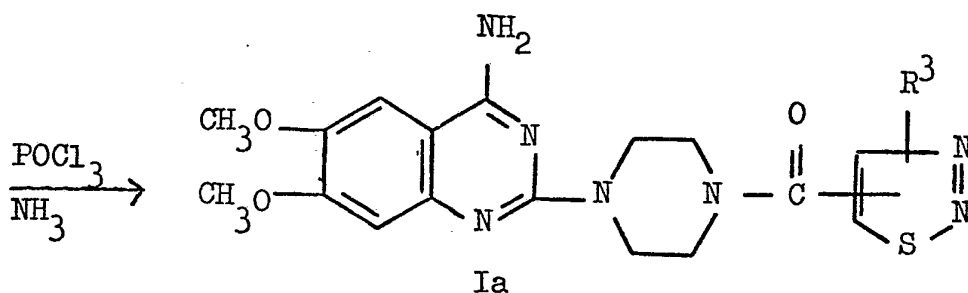
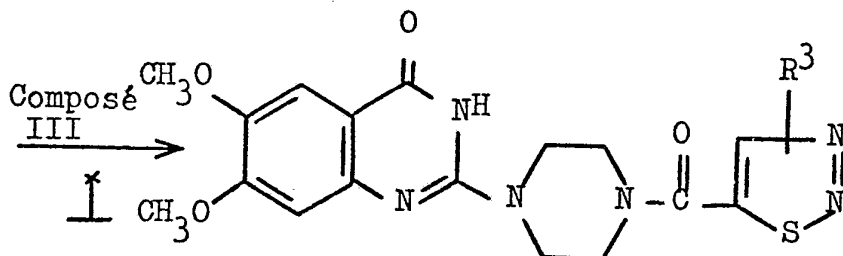
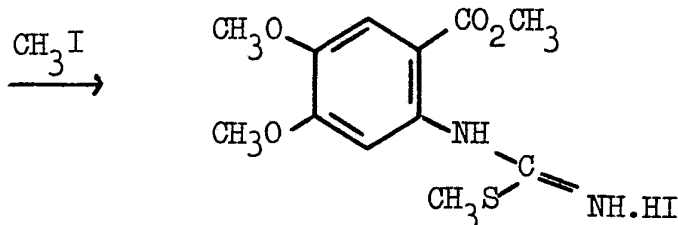
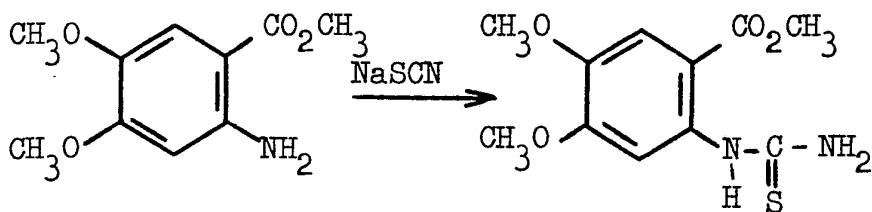
Ia

## Equation 4

où R'' représente un radical tel que CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>, aryl-SO<sub>2</sub>, etc.

Un autre procédé encore de synthèse des composés de l'invention est illustré par l'équation 5.

15

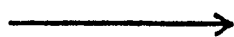


Ia

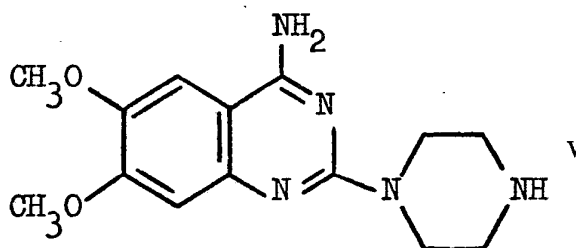
## Equation 5

où R<sup>3</sup> a la signification qui lui a été donnée ci-dessus.

Le procédé spécialement préféré faisant l'objet de l'invention comprend l'acylation du composé de formule V:



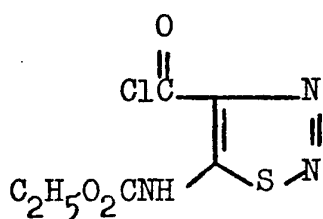
60



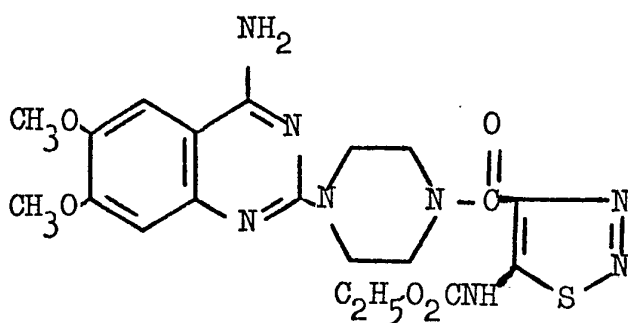
65

v

au moyen du composé de formule:



dans le dioxanne conduisant au produit de formule:



L'efficacité des composés de l'invention comme agents anti-hypertenseurs se détermine suivant les procédés pharmacologiques normalisés. Le tableau I rassemble les résultats d'essais exécutés sur des composés représentatifs de formule I en comparaison avec la prazosine. Comme il ressort du tableau I, les produits des exemples 1-3 ont un pouvoir antihypertenseur sensible comparable à celui de la prazosine, mais avec beaucoup moins d'effet de blocage  $\alpha$ -adrénergique périphérique. Ainsi, les composés faisant l'objet de l'invention permettent un progrès sensible et inattendu dans le domaine des médicaments antihypertenseurs exerçant moins d'effets secondaires, par exemple moins de blocage  $\alpha$ -adrénergique.

L'effet antihypertenseur qui est explicité au tableau I est déterminé par l'administration par voie orale à des rats normalement hypertendus, tandis que l'effet de blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques est déterminé *in vitro* comme décrit ci-dessous.

#### Essai sur vésicule séminale isolée de rat

Dungan et collaborateurs, dans «Int. J. Neuropharmacol.», 4: 219 (1965), ont démontré que la vésicule séminale de rat est un tissu notablement sensible à des composés qui activent les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, mais relativement insensible à l'égard de composés qui activent les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Lietch *et al.*, «Brit. J. Pharmacol.», 9: 236 (1954), ont utilisé la vésicule séminale isolée de rat pour des essais de comparaison entre médicaments de blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques et les études conduites aux fins de l'invention sont effectuées suivant une variante de ce mode opératoire.

Des rats mâles de souche Long Evans d'un poids d'environ 300 g sont sacrifiés d'un coup brutal appliqué sur la tête. Les vésicules séminales sont prélevées et transférées dans une coupelle peu profonde contenant de la solution de Tyrode modifiée. Les vésicules sont vidées de leur contenu par une légère pression avec des pincettes. Du fil de soie (N° 4-0) est attaché aux deux extrémités de la vésicule et celle-ci est suspendue dans une chambre de 20 ml pour expériences sur muscle contenant de la solution de Tyrode modifiée oxygénée (NaCl 8, KCl 0,2, CaCl<sub>2</sub> 0,26, NaHCO<sub>3</sub> 1, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,0575, glucose 0,5 et MgCl<sub>2</sub> 0,02, en grammes par litre). Ce liquide est maintenu à 37° C au moyen d'un bain à commande thermostatique pour tissu d'organe isolé. Les contractions sont enregistrées isométriquement à l'aide d'un transducteur force-déplacement et l'enregistrement est effectué à l'aide de l'appareil Beckman RP Dynograph. De la norépinéphrine est introduite dans la chambre en volumes de 0,1 à 0,4 ml au moyen d'une seringue de 1 ml munie d'une aiguille N° 20

d'une longueur de 76 mm. La norépinéphrine et les composés à essayer sont dissous dans de l'eau désionisée.

Les courbes de réponse sont relevées tant pour la norépinéphrine seule que pour la norépinéphrine en présence des composés à examiner. La norépinéphrine reste au contact de la préparation jusqu'à contraction maximale. La préparation est alors lavée avec du liquide de perfusion pendant 15 à 30 s, puis mise à reposer jusqu'à ce qu'elle retourne à sa ligne de base, avant l'admission de la dose suivante de norépinéphrine. La norépinéphrine est injectée par quantités croissantes dans le liquide de la même façon jusqu'à obtention d'une réponse complète.

Les vésicules séminales utilisées pour l'établissement de la réponse à la dose témoin de norépinéphrine sont rejetées et sont remplacées par d'autres pour l'évaluation du composé à examiner dans le bain d'organe. Le composé à examiner est ajouté directement à raison de 10 ng/ml au liquide de perfusion et les préparations sont conservées au contact du bain pendant au moins 10 min avant la détermination de la réponse à la dose de norépinéphrine.

Par analyse de régression, on calcule la DE<sub>50</sub> pour la norépinéphrine de la façon décrite par Finney dans «Probit. Analysis», 2<sup>e</sup> éd., Cambridge (1964). Pour le calcul des courbes de régression, on utilise au moins quatre préparations et au moins quatre doses. La DE<sub>50</sub> est définie comme étant la concentration en norépinéphrine qui induit une contraction égale à 50% de la contraction maximale.

Le rapport de l'activité de blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques des composés à examiner à celle de la prazosine est donné par la relation suivante:

$$\text{Différence par rapport à la norépinéphrine en \%} = \frac{[\text{DE}_{50} \text{ avec le composé à examiner}] - [\text{DE}_{50} \text{ de la norépinéphrine seule}]}{\text{DE}_{50} \text{ de la norépinéphrine seule}}$$

Le résultat obtenu avec le composé examiné est alors exprimé sous la forme du rapport avec la valeur relevée pour la prazosine.

$$\text{Rapport d'activité} = \frac{\text{Différence par rapport à la norépinéphrine (\% pour le composé examiné)}}{\text{Différence par rapport à la norépinéphrine (\% pour la prazosine)}}$$

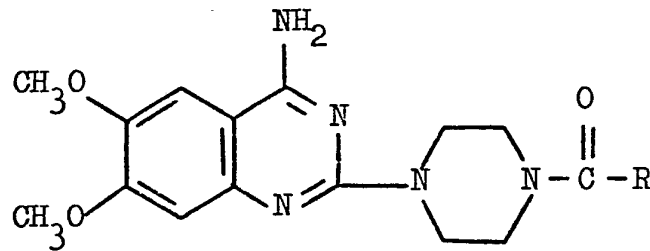
(Tableau en tête de la page suivante)

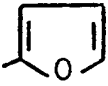
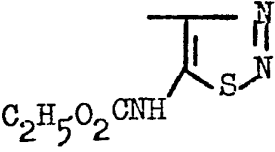
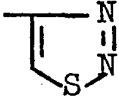
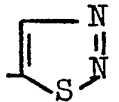
Comme déjà indiqué, les composés de l'invention sont d'utiles agents antihypertenseurs qui ont un effet antihypertenseur semblable à celui de la prazosine, mais un effet de blocage  $\alpha$ -adrénergique périphérique beaucoup moins marqué. Ces composés peuvent être utilisés sous forme de bases libres ou de sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables pour l'administration par voie orale ou parentérale, l'administration par voie orale étant préférée. En règle générale, les doses s'échelonnent de 0,1 à 10 mg trois à quatre fois par jour pour l'homme adulte. Comme d'habitude pour un traitement contre l'hypertension, la dose la plus favorable dépend pour beaucoup de la sensibilité du patient au médicament et de la gravité de l'hypertension.

Le procédé de l'invention pour le traitement de l'hypertension est exécuté par administration systémique à un mammifère requérant un tel traitement, par exemple souffrant d'hypertension ou prédisposé à en souffrir, d'une quantité efficace contre l'hypertension d'une 2-pipérazinyl-6,7-diméthoxyquinazoline de formule I, éventuellement sous forme de sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable. Par administration systémique, il convient d'entendre l'administration par voie tant orale que parentérale. Des exemples d'administration par voie parentérale sont l'administration intramusculaire, intraveineuse, intrapéritonéale, rectale et sous-cutanée. La dose administrée varie avec le mode d'administration et la nature du composé, mais une dose de 0,001 à 3 mg d'une 2-pipérazinyl-6,7-diméthoxyquinazoline de formule I par kilo de poids du corps, administrée à l'aide d'une ou plusieurs unités dosées, est généralement satisfaisante. Suivant la pratique clinique courante, un agent

Tableau I

Effets antihypertenseurs comparés sur le rat normalement hypertendu  
et sur la vésicule séminale isolée de rat



R	Effet antihypertenseur		Effet de blocage $\alpha$ -adrénergique Rapport (B)	Rapport A/B
	DE <sub>50</sub> mm Hg (mg/kg)	Rapport d'activité (A)		
 (Prazosine)	2,1	1	1	1
 (Exemple 1)	2,8	0,75	0,15	5,0
 (Exemple 2)	4,0	0,53	0,27	2,0
 (Exemple 3)	4,0	0,53	0,23	2,3

antihypertenseur de formule I est administré en une dose sensiblement inférieure à celle à laquelle il est présumé être actif. La dose est ensuite augmentée peu à peu jusqu'à exercice de l'effet antihypertenseur optimal. Aux doses efficaces contre l'hypertension, les composés de l'invention sont sensiblement exempts des effets secondaires gênants généralement associés au blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques.

Pour l'application du traitement contre l'hypertension, l'agent actif de formule I ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables peut être administré par voie orale, par exemple sous forme de comprimés, de poudres à disperser, de granules, de capsules, de sirops ou d'élixirs, ou par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions, de suspensions, de dispersions, d'émulsions etc. Les compositions à usage oral peuvent contenir un ou plusieurs adjuvants classiques, comme des édulcorants, des aromatisants, des colorants et des agents de conservation les rendant agréables. Les comprimés peuvent contenir l'agent actif en mélange avec des

excipients pharmaceutiquement acceptables classiques, notamment des diluants inertes, comme le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose et le talc; des agents de granulation et de désagrégation, comme l'amidon et l'acide alginique; des liants, comme l'amidon, la gélatine et la gomme adragante; des lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc. Les comprimés peuvent être non enrobés ou au contraire enrobés de façon classique en vue d'un ralentissement de la désagrégation et de l'absorption dans le tube digestif afin qu'ils exercent leur effet plus longtemps. De même, les suspensions, sirops et élixirs peuvent contenir l'agent actif en mélange avec les excipients habituels pour de telles compositions, par exemple des agents de mise en suspension, comme la méthylcellulose, la gomme adragante ou l'alginate de sodium; des agents mouillants, comme la lécithine ou le stéarate de polyoxyéthylène glycol; des agents de conservation comme le p-hydroxybenzoate d'éthyle. Les capsules peuvent contenir l'agent actif seul ou en mélange avec un diluant solide inerte, comme le carbonate

de calcium, le phosphate de calcium ou le kaolin. Les compositions à injecter sont préparées de manière classique et peuvent contenir des agents dispersants ou mouillants et de mise en suspension convenables qui sont les mêmes que ceux indiqués ci-dessus ou qui sont semblables.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

*Exemple 1:*

*Chlorhydrate de 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline*

On ajoute une solution de 5,17 g, soit 0,022 mol, de chlorure de 5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyle dans 35 ml de dioxanne à une solution de 6,35 g, soit 0,022 mol, de 4-amino-6,7-diméthoxy-2-(1-pipérazinyl)quinazoline dans 190 ml de dioxanne. On agite le mélange résultant au reflux pendant 1 h, puis à 23°C pendant 18 h. Par filtration, on recueille le composé recherché qui fond à 281-284°C après cristallisation dans le méthanol.

*Analyse pour C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S.HCl:*

Calculé: C 45,76 H 4,80 Cl 6,75 N 21,35%

Trouvé: C 45,49 H 4,65 Cl 7,10 N 21,06%

Le chlorure de 5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyle de départ s'obtient comme décrit ci-après.

*A. Acide 5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylique*

En 22 min, on ajoute goutte à goutte une solution de 28,7 ml, soit 0,30 mol, de chloroformiate d'éthyle dans 25 ml d'acétonitrile à une suspension de 24,30 g, soit 0,30 mol, de thiocyanate de sodium dans 120 ml d'acétonitrile maintenue à 19°C. On agite le mélange résultant pendant 25 min à 20°C, puis on y ajoute 31,5 ml, soit 0,30 mol, de diazoacétate d'éthyle. Après 24 h d'agitation, on ajoute sous refroidissement 300 ml d'acide chlorhydrique 6,0N. On chasse l'acétonitrile sous vide et on extrait la suspension aqueuse résiduelle à plusieurs reprises à l'éther. On combine les extraits éthers, on les lave à l'eau, on les sèche sur du sulfate de sodium et on les évapore pour obtenir 51,0 g de 5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate d'éthyle. On hydrolyse l'ester par 6 h de chauffage au reflux dans un mélange de 80 ml d'éthanol et de 400 ml d'acide chlorhydrique aqueux 6N pour obtenir l'acide recherché fondant à 179-180°C avec décomposition après cristallisation dans le nitrométhane.

*B. Chlorure de 5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyle*

On ajoute lentement 8,76 g, soit 0,069 mol, de chlorure d'oxalyle à une suspension agitée de 5,00 g, soit 0,023 mol, d'acide 5-éthoxycarbonylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylique dans 65 ml d'éther sec contenant 3 gouttes de N,N-diméthylformamide. On ajoute du tétrahydrofurane et on agite la solution limpide résultante pendant 2 h à 23°C. Par filtration, puis évaporation, on obtient un résidu qu'on triture dans l'éther de pétrole pour isoler, en quantité de 5,17 g,

soit avec un rendement de 96%, le chlorure d'acide recherché fondant à 129-133,5°C.

*Exemple 2:*

*5 Chlorhydrate de 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline*

On prépare ce composé en faisant réagir du chlorure de 1,2,3-thiadiazole-4-carbonyle [D.L. Pain et R. Slack, «J. Chem. Soc.», 5166 (1965)] et de la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-(1-pipérazinyl)quinazoline en opérant comme dans l'exemple 1. Après cristallisation dans l'éthanol aqueux, le composé recherché fond à 270°C avec décomposition.

*Analyse pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S.HCl:*

Calculé: C 46,62 H 4,60 N 22,39 S 7,32%

Trouvé: C 46,43 H 4,39 N 22,58 S 7,14%

(correction pour 6,08% d'eau d'hydratation).

*Exemple 3:*

*20 Chlorhydrate de 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline*

On ajoute une solution de 3,30 g d'hydroxyde de potassium dans 7 ml d'eau à une solution de 8,00 g de 1,2,3-thiadiazole-5-carboxylate d'éthyle dans 25 ml d'éthanol. On agite le mélange à 23°C pendant 2 h, puis on poursuit les opérations pour isoler le 1,2,3-thiadiazole-5-carboxylate de potassium. On fait réagir une suspension de 3,00 g de ce sel dans 25 ml de toluène à 0°C avec 1,6 ml de chlorure d'oxalyle par 1 h d'agitation à 0°C, après quoi on poursuit les opérations pour isoler le chlorure de 1,2,3-thiadiazole-5-carbonyle.

Par réaction du chlorure de 1,2,3-thiadiazole-5-carbonyle avec la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-(1-pipérazinyl)quinazoline comme dans l'exemple 1, on obtient le composé recherché fondant à 295-297°C après cristallisation dans l'éthanol aqueux.

*Analyse pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S.HCl:*

Calculé: C 46,62 H 4,60 N 22,39 S 7,32%

Trouvé: C 46,91 H 4,51 N 21,91 S 7,39%

(corrigé pour 2,6% d'eau d'hydratation).

*40 Exemple 4:*

*Chlorhydrate de 4-amino-6,7-diméthoxy-2-[4-(5-méthyl-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl)pipérazine-1-yl]quinazoline*

Par hydrolyse de 5-méthyl-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate d'éthyle [D.L. Pain et R. Slack, «J. Chem. Soc.», 5166 (1965)], puis réaction de l'acide avec le chlorure d'oxalyle comme dans l'exemple 3, on obtient le chlorure de 5-méthyl-1,2,3-thiadiazole-4-carbonyle.

Par réaction de ce chlorure de carbonyle avec la 4-amino-6,7-diméthoxy-2-(1-pipérazinyl)quinazoline comme dans l'exemple 1, on obtient le composé recherché.