

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 12745

(54) Nouveaux dérivés de quinazoline, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.⁸). C 07 D 401/04; A 61 K 31/505; C 07 D 491/056.

(22) Date de dépôt 9 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 11-12-1981.

(71) Déposant : Société dite : METABIO-JOULLIE, résidant en France.

(72) Invention de : Yves Pascal, Roger Zaoui et Christian Warolin.

(73) Titulaire : SOCIETE SYNTHELABO, résidant en France.

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

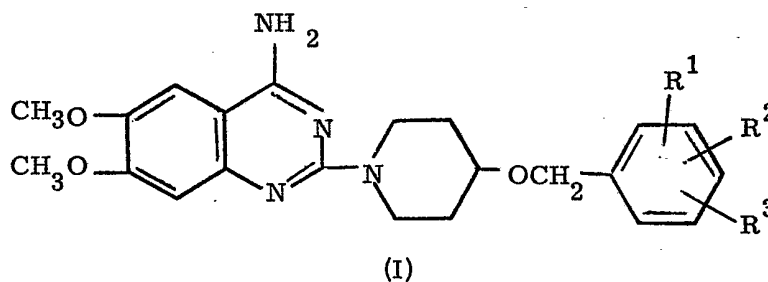
La présente invention concerne des dérivés de quinazolines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les brevets américains n° 3,511,836, 3,635,979 et 3,663,706 décrivent diverses diamino-2,4 diméthoxy-6,7 quinazolines.

5 L'un de des composés, la [(furoyl-2)-4 pipérazinyl-1]-2 amino-4 diméthoxy-6,7 quinazoline ou prazosine est un agent anti-hypertenseur utilisé en thérapeutique.

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de quinazoline répondant à la formule (I) :

10



15

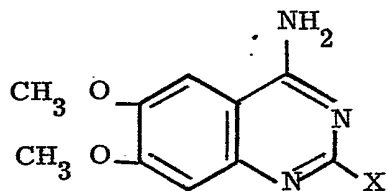
dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 ou alkoxy en C_1-C_6 , un atome d'halogène, un groupe polyhalométhyle tel que CF_3 , CF_2H , CCl_3 , un groupe cyano, nitro, amino, di(alkyl en C_1-C_6)amino, un groupe $-CONR^4R^5$ ou un groupe $-SO_2NR^4R^5$ dans lesquels R^4 et R^5 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 , ou bien R^1 a la signification donnée précédemment, et R^2 , R^3 représentent ensemble un radical méthylène dioxy dont les

25 2 atomes d'oxygène sont fixés sur des atomes de carbone adjacents du noyau phényle, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Les sels d'addition peuvent être ceux formés par exemple avec les acides halohydriques sulfurique, nitrique, phosphorique, formique, acétique, maléique, fumarique,

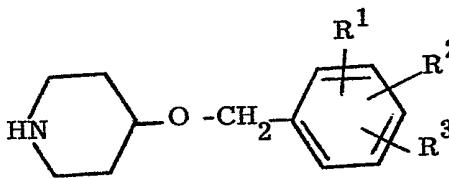
30 méthanesulfonique, lactique, succinique, tartrique et les sels métal-

liques acides tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par condensation d'une halogéno-2 quinazoline de formule (II) avec une benzyloxypipéridine de formule (III) :



(II)



(III)

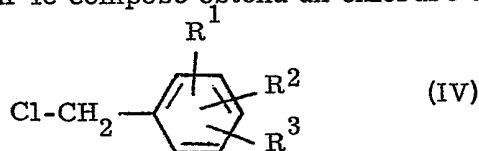
dans lesquelles les radicaux R^1 , R^2 et R^3 ont les significations données précédemment et X désigne un atome d'halogène notamment un atome de chlore ou de brome.

La synthèse de la chloro-2 amino-4 diméthoxy-6,7 quinazoline est décrite dans la littérature en particulier par Althuis et Hess dans J. Med. Chem. 1977, 20, 146.

Les benzyloxypipéridines de formule (III) sont préparées selon le brevet FR 79 06 070 de la façon suivante :

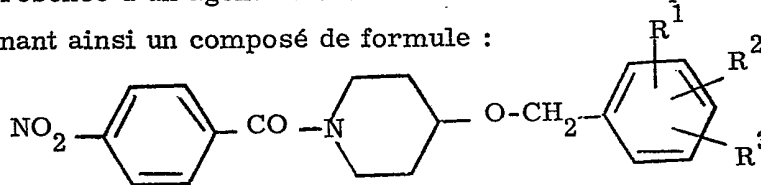
a) on condense l'hydroxy-4 pipéridine avec le chlorure de p-nitrobenzoyl en présence d'un accepteur d'acide, obtenant ainsi la p-nitrobenzoyl-1 hydroxy-4 pipéridine,

b) on fait réagir sur le composé obtenu un chlorure de benzyle de formule



(IV)

en présence d'un agent de condensation et d'un accepteur d'acide obtenant ainsi un composé de formule :



et c) on libère le groupe aminé de la pipéridine.

La réaction de condensation des composés de formule (III) avec ceux de formule (II) peut être effectuée par chauffage dans un solvant polaire, d'un mélange des deux réactifs en quantités approximativement stoechiométriques.

Le solvant polaire peut être un alcool tel que l'alcool isoamylique, le butanol, le sec-butanol, le tert-butanol, etc. Habituellement, le solvant est porté à la température correspondant à son point d'ébullition.

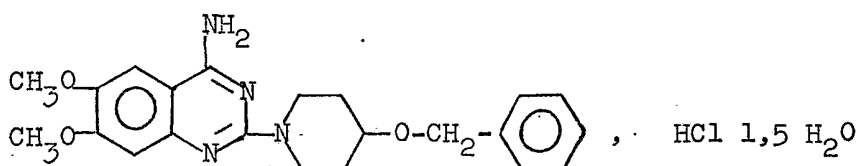
Le temps de chauffage peut varier de 2 à 10 h selon la nature des composés mis en présence et le solvant utilisé.

On obtient généralement par refroidissement du milieu réactionnel un précipité du sel halogéné d'amino-4 diméthoxy-6,7 quinazoline substituée, répondant à la formule I.

Les exemples ci-dessous illustrent la préparation des composés selon l'invention.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 (benzyloxy-4 pipéridino)-2 quinazoline



a) (nitro-4 benzoyl)-1-hydroxy-4 pipéridine

Une solution de 30,3 g (0,3 mole) d'hydroxy-4 pipéridine et de 58 g de carbonate de potassium anhydre (0,42 mole) dans 260 ml d'eau est additionnée de 260 ml de chloroforme. Sous agitation 48,4 g (0,26 mole) de chlorure de p-nitrobenzoyle, sont ajoutés par petites fractions en refroidissant.

Le milieu hétérogène est agité 30 mn à température ambiante, puis il est dilué par adjonction de 260 ml

d'éther. Après 15 mn d'agitation, le précipité est essoré, lavé à l'eau par 5 x 50 ml.

Le produit jaune pâle est séché sous vide à 40-50°C.

5 On obtient 52,4 g de produit (Rdt: 80 %).

F = 205-206°C (banc Kofler).

b) (nitro-4 benzoyl)-1 benzyloxy-4 pipéridine

Une suspension bien agitée de 33,2 g (0,133 mole) de p-nitrobenzoyl-1 hydroxy-4 pipéridine dans 176 ml de
10 chlorure de benzyle est additionnée d'une solution de 53,2 g de soude à 50 % en poids (0,66 mole), puis de 2,25 g de TBAS (sulfate acide de tétrabutylammonium), ajouté par petites fractions.

Le milieu bien agité est porté 4 heures à 50°C,
15 puis il est dilué avec 350 ml d'eau pour dissoudre le NaCl ayant précipité, puis avec 200 ml de chloroforme.

Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 100 ml de CHCl_3 et la phase organique totale est lavée avec 3 x 100 ml d'eau et séchée sur MgSO_4 . Après filtration,
20 le chloroforme est chassé sous vide et la solution résiduelle de produit dans le chlorure de benzyle est versée lentement, sous bonne agitation, dans 1700 ml de cyclohexane. L'agitation est maintenue pendant 3 heures.

Le précipité formé, jaune très pâle, est filtré,
25 lavé avec du cyclohexane et séché sous vide à 40°C.

On obtient 39,24 g de produit (Rdt: 86,5 %).

F = 119°C (Kofler).

c) Benzyloxy-4 pipéridine

Un mélange de 22,12 g (0,065 mole) de p-nitro-
30 benzoyl-1 benzyloxy-4 pipéridine, de 300 ml d'éthanol à 96° et de 97 ml de potasse aqueuse 10 N est agité sous azote et porté 4 heures à 50°C.

L'éthanol est chassé sous vide. Le résidu est repris par 160 ml d'eau, 60 g de NaCl et 160 ml d'éther.
35 Après filtration, la phase aqueuse est extraite par 3 x 160 ml d'éther. La phase étherée est séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide. De longues aiguilles jaune pâle se forment,

à partir de l'huile initiale.

On obtient 12,28 g de produit (98,8 %).

La base est très hygroscopique.

5 d) Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 (benzyl-
oxy-4 pipéridino)-2 quinazoline

On chauffe à reflux sous agitation, à l'abri de l'humidité, pendant 7 heures, 2,5 g de chloro-2 amino-4 diméthoxy-6,7 quinazoline et 2,1 g de benzyloxypipéridine dans 85 ml d'alcool isoamylique.

10 Le mélange réactionnel est refroidi et le précipité formé est essoré, lavé avec de l'éther. Le composé est recristallisé dans l'isopropanol.

Rendement : 55,7 %.

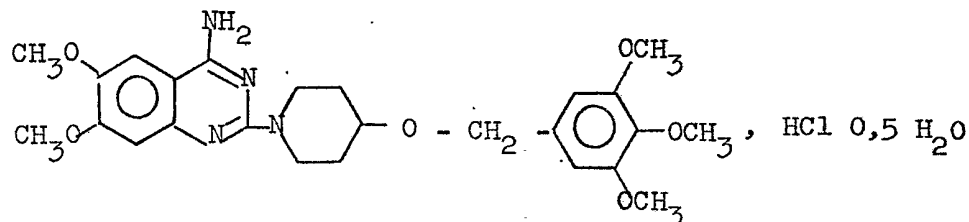
F = 238-240°C (décomposition).

15 Le chlorhydrate cristallisé avec 1,5 molécule d'eau.

La microanalyse, les spectres IR et RMN confirment la structure.

EXEMPLE 2

20 Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 [(triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline



a) (nitro-4 benzoyl)-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyl-
oxy)-4 pipéridine

25 Un mélange de 0,8 g de soude aqueuse à 50 %, de 5 ml de dichlorométhane, de 1 g (0,004 mole) de (nitro-4 benzoyl)-1 hydroxy-4 pipéridine, de 1,30 g (0,006 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle et de 0,08 g (2 x 10⁻⁴ mole) d'iodure de tétrabutylammonium est agité
30 5 heures à 50°C. Après dilution par 10 ml d'eau et 15 ml de dichlorométhane, la phase organique est décantée, lavée

à l'eau à neutralité, séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide. L'huile résiduelle obtenue cristallise par agitation dans l'éther. On obtient 1,36 g (79 %) d'un produit qui est purifié par dissolution dans 7 ml de DMF et reprécipitation lente par 7 ml d'eau. Après lavage à l'eau et séchage sous vide, on obtient 1,14 g (66 %) de (nitro-4 benzoyl)-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine.

$F_{\text{inst}} = 124^\circ\text{C}$.

b) (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine

10 Un mélange de 12 g (0,028 mole) du produit précédent, de 170 ml d'éthanol à 96° et de 48 ml de potasse aqueuse 10 N est agité sous azote et porté 4 heures à 50°C . L'alcool est chassé sous vide, le résidu repris par 70 ml d'eau, 25 g de chlorure de sodium et 70 ml de chloroforme. Après filtration, la phase aqueuse est extraite par deux fois 70 ml de chloroforme, la phase organique totale est séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide.

On obtient 7,85 g (100 %) de produit.

20 c) Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 /[(triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline

On chauffe à reflux, sous agitation, pendant 5 heures, 2,6 g de chloro-2 amino-4 diméthoxy-6,7 quinazoline et 3,3 g de (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine dans 85 ml d'alcool isoamylique.

25 Le mélange réactionnel est refroidi et le précipité formé est essoré, lavé avec du chloroforme, puis de l'éther. Le composé est recristallisé dans l'éthanol.

Rendement : 3,6 g (64,2 %).

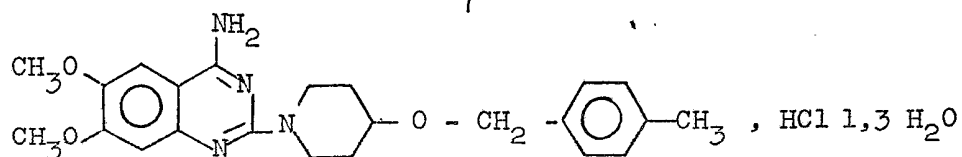
$F = 272-275^\circ\text{C}$ (décomposition)

30 Le chlorhydrate cristallise avec 0,5 molécule d'eau.

EXEMPLE 3

Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 /[(méthyl-4 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline

7



Il est préparé selon l'exemple 1 en utilisant le chlorure de méthyl-4 benzyle.

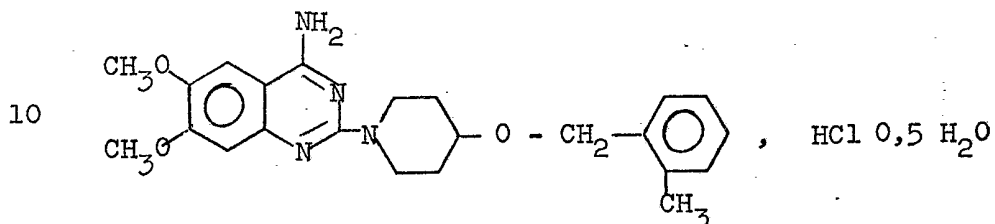
Il est recristallisé dans l'éthanol à 96°.

5 Rendement : 72,2 %.

F = 242-244°C (décomposition).

EXEMPLE 4

Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 [(méthyl-2 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline



Il est préparé selon l'exemple 1 en utilisant le chlorure de méthyl-2 benzyle.

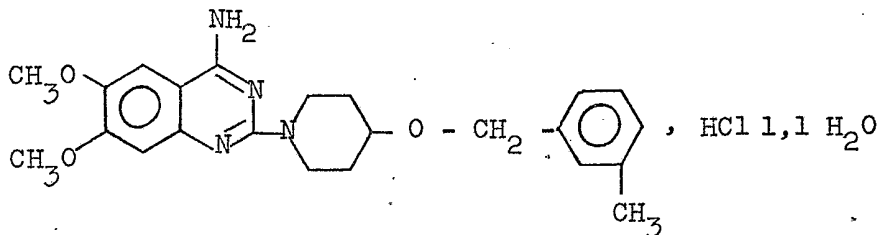
Il est recristallisé dans l'éthanol à 96°.

Rendement : 70,4 %.

15 F = 260-262°C (décomposition).

EXEMPLE 5

Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 [(méthyl-3 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline



20 Il est préparé selon l'exemple 1 en utilisant le chlorure de méthyl-3 benzyle.

8.

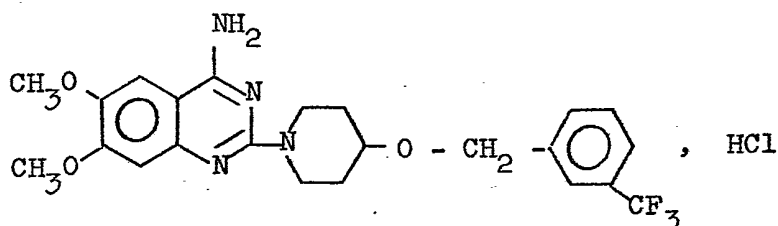
Il est recristallisé dans le n-propanol.

Rendement : 59,3 %.

F = 234-236°C (décomposition)

EXEMPLE 6

- 5 Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 /[(trifluorométhyl-3 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline



Il est préparé selon l'exemple 1 en utilisant le chlorure de trifluorométhyl-3 benzyle.

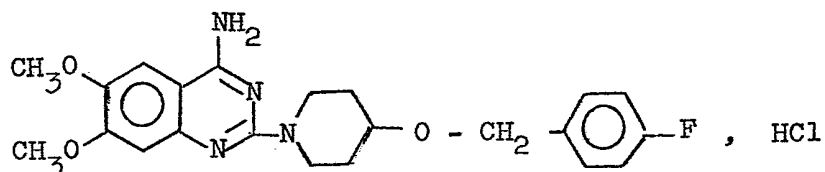
- 10 Il est recristallisé dans l'éthanol.

Rendement : 50 %.

F = 254-256°C (décomposition).

EXEMPLE 7

- 15 Chlorhydrate d'amino-4 diméthoxy-6,7 /[(fluoro-4 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline



Il est préparé selon l'exemple 1 en utilisant le chlorure de fluoro-4 benzyle.

Il est recristallisé dans l'éthanol.

- 20 Rendement : 72,5 %.

F = 248-250°C (décomposition).

- 25 Les composés de formule I et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes et notamment des propriétés antihypertensives. Ils présentent en outre

9.

une toxicité qui n'apparaît qu'à des doses très supérieures aux doses pharmacologiquement actives, ce qui permet leur utilisation en thérapeutique.

On donnera ci-après des résultats des études toxicologiques et pharmacologiques qui mettent en évidence ces propriétés.

I - Toxicité aiguë chez la souris

Les composés de formule I sont administrés à doses croissantes en progression géométrique à des lots de 5 souris femelles Swiss, Eops, NMRI/Han provenant de l'élevage Evic Ceba et d'un poids moyen de 25 g.

Pour l'administration par voie orale, ils sont mis en suspension dans le soluté de gomme arabique à 10 %.

Les DL_{50} sont calculées par la méthode de BEHRENS (B.) et KARBBER (C.) (Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1935, 177, 379-388).

Le nombre d'animaux survivants dans les différents lots est vérifié définitivement 15 jours après administration des composés.

Les résultats sont résumés dans le tableau n° 1.

TABLEAU n° 1

Toxicité chez la souris après administration par voie orale

Composés	DL_{50} en mg/kg
Exemple 1	> 2500
Exemple 2	> 5000
Exemple 3	#2500
Exemple 4	> 2000
Exemple 5	> 1000

Activité anti-hypertensive chez le rat spontanément
II - hypertendu

On utilise des rats mâles Charles RIVER, COBS, SHR, NCrL (souche OKAMOTO) âgés de 14 semaines et d'un poids moyen de 250 à 300 g.

5 La veille de l'expérience, ces rats sont placés deux par deux dans une enceinte thermostatée à 37°C pour être réchauffés; 15 minutes après, ils sont introduits dans des boîtes à contention disposées également dans l'enceinte thermostatée. Les mesures préliminaires de la pression artérielle sont alors effectuées par
10 une méthode oscillométrique à l'aide d'un manchon à double paroi (l'une est en latex) placé à la base de la queue du rat.

L'appareil de mesure ELECTROMED, PNS 73 à programmeur, permet d'envoyer à l'aide d'un compresseur une contrepression d'air dans le manchon qui se gonfle à vitesse constante. Les
15 pulsations artérielles transmises au manchon sont dirigées vers un capteur différentiel dont les oscillations sont transformées en impulsions électriques; celles-ci sont amplifiées et dirigées vers
20 le dispositif galvanométrique d'un enregistreur à 4 pistes;

Par ailleurs, la contrepression d'air est envoyée, en même
20 temps que sur le manchon, à un dispositif étalonné en cm de mercure qui donne la valeur de la pression à tout instant de l'évolution des pulsations. Cette pression est enregistrée sur l'une des pistes de l'enregistreur.

A partir des enregistrements sur papier, on peut déterminer
25 la pression artérielle moyenne correspondant au maximum d'amplitude des pulsations et la pression artérielle maximum (ou systolique) correspondant à la disparition des pulsations. Pour un rat, les deux valeurs retenues sont des moyennes établies sur 5 mesures répétées.

30 Le jour de l'expérience les produits à étudier sont administrés par voie orale en suspension dans le soluté de gomme arabique à 10 % sous un volume de 0,5 ml pour 100 g de poids corporel

2 heures et/ou 5 heures avant les mesures de pression artérielle effectuées dans des conditions identiques à celles mentionnées précédemment. Un lot d'animaux témoins ne reçoit que le véhicule d'administration.

5 Pour les différents lots d'animaux, on calcule les valeurs moyennes des pressions artérielles moyennes et systoliques avant et 2 ou 5 heures après traitement.

10 Les résultats sont donnés dans les tableaux n° 2 et 2 bis ci-après. Ils montrent que l'activité antihypertensive des composés de l'invention est particulièrement intéressante.

TABLEAU n° 2

Activité antihypertensive chez le rat
spontanément hypertendu (souche Okamoto)
2 heures après administration des composés

Composés	Doses mg/kg P.O.	Pression artérielle moyenne en mmHg		Pression artérielle systolique en mmHg	
		Avant	2 h après administration	Avant	2 h après administration
Témoins (11)*	-	143 ± 6	132 ± 4	221 ± 8	208 ± 5
Exemple 1 (10)	5	142 ± 5	114 ± 4 (- 13 %)	227 ± 6	180 ± 6 (- 13 %)
Exemple 2 (9)	5	137 ± 5	101 ± 5 (- 23 %)	217 ± 6	164 ± 6 (- 21 %)
Exemple 3 (10)	5	141 ± 7	115 ± 9 (- 13 %)	220 ± 9	186 ± 12 (- 10 %)
Exemple 4 (10)	5	129 ± 4	103 ± 8 (- 22 %)	210 ± 6	167 ± 8 (- 20 %)
Témoins (6)	-	115 ± 5	123 ± 7	201 ± 9	209 ± 8
Exemple 5 (5)	5	107 ± 2	102 ± 3 (- 17 %)	188 ± 3	177 ± 6 (- 15 %)
Exemple 6 (6)	5	118 ± 5	107 ± 7 (- 13 %)	198 ± 6	181 ± 6 (- 13 %)
Témoins (8)	-	143 ± 4	144 ± 7	216 ± 5	216 ± 5
Exemple 2 (7)	10	143 ± 2	119 ± 4 (- 17 %)	220 ± 5	177 ± 7 (- 18 %)

* () = nombre d'animaux en expérience

TABLEAU n° 2 bis

Activité antihypertensive chez le rat
spontanément hypertendu (Souche Okamoto)
5 heures après administration des composés

Composés	Doses mg/kg P.O.	Pression artérielle moyenne en mmHg		Pression artérielle systolique en mmHg	
		Avant	5 h après administration	Avant	5 h après administration
Témoins (9) *	-	156 ± 5	158 ± 4	220 ± 6	216 ± 11
Exemple 2 (10)	10	161 ± 5	140 ± 5 (- 11 %)	219 ± 5	190 ± 6 (- 12 %)

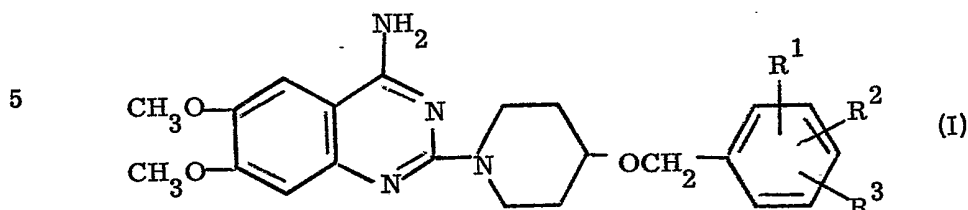
* () = nombre d'animaux en expérience

Les composés de formule I et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables sont utilisables en thérapeutique humaine notamment dans le traitement de toutes les formes d'hypertension essentielle ou
5 secondaire. Ils peuvent être administrés à l'homme par voie orale notamment sous forme de comprimés ou de gélules dosés à 1 ou 5 mg, sous forme de suppositoires ou de solutés injectables.

La dose journalière efficace par voie orale est
10 généralement comprise entre 1 et 30 mg.

REVENDICATIONS

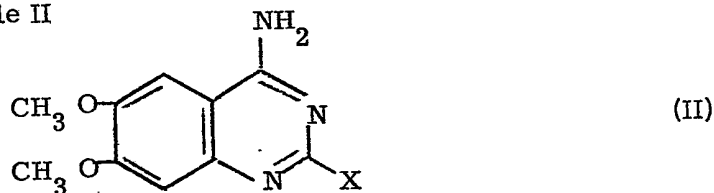
1. Composés de formule



10 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 ou alkoxy en C_1-C_6 , un atome d'halogène, un groupe polyhalométhyle, un groupe cyano, nitro, amino, di(alkyl en C_1-C_6)amino, un groupe $-CONR^4R^5$ ou un groupe $-SO_2NR^4R^5$ dans lesquels R^4 et R^5 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 ,
 15 ou bien R^1 a la signification donnée précédemment et R^2 et R^3 représentent ensemble un radical méthylène dioxy dont les 2 atomes d'oxygène sont fixés sur des atomes de carbone adjacents du noyau phényle, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

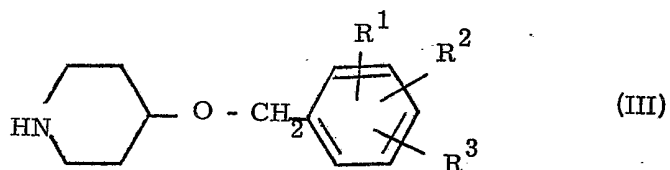
20 2. L' amino-4-diméthoxy-6,7 [(triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridino]-2 quinazoline et ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

25 3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense une halogéno-2 quinazoline de formule II



dans laquelle X désigne un atome d'halogène avec une benzyloxy-
pipéridine de formule III

5



dans laquelle les radicaux R¹, R² et R³ ont les significations
données à la revendication 1.

10

4. Médicament caractérisé en ce qu'il contient à titre de
principe actif un composé selon la revendication 1 ou la revendi-
cation 2.