



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0708098-0 B1



(22) Data do Depósito: 20/02/2007

(45) Data de Concessão: 06/08/2019

(54) Título: DERIVADOS DE 4-BENZOILAMINOFENIL)-6,7-DIMETÓXI-2-METILAMINOQUINAZOLINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE ANTIPRURÍTICO

(51) Int.Cl.: C07D 239/84; A61K 31/517; A61P 17/00; A61P 17/04; A61P 37/08.

(30) Prioridade Unionista: 21/02/2006 JP 2006-043273.

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD..

(72) Inventor(es): KAZUKI MIYAZAKI; KAZUTOMI KUSANO; YASUTAKA TAKASE; OSAMU ASANO; MANABU SHIRATO; HISASHI WAKITA; NAOTO ISHII; TAKAO SAEKI (FALECIDO).

(86) Pedido PCT: PCT JP2007053066 de 20/02/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/097317 de 30/08/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/08/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE 4-(3-BENZOILAMINOFENIL)-6-7-DIMETÓXI-2-METILAMINOQUINAZOLINA. A presente invenção refere-se a um composto representado pela seguinte fórmula (I), seu sal, ou seu hidrato, pode eficazmente aliviar coceira causada por doença tópica ou semelhantes, em que R representa hidroxila, C~1-6~ alcóxi opcionalmente substituído com C~1-6~ alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C~1-6~ alquila.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"DERIVADOS DE 4-BENZOILAMINOFENIL)-6,7-DIMETÓXI-2-METILAMINOQUINAZOLINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE ANTIPRURÍTICO".

CAMPO DA TÉCNICA

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos, a derivados de 4-benzoilaminofenil)-6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolina.

FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

[002] A fim de tratar coceira causada por doença atópica tal como dermatite atópica, um fármaco antiinflamatório, tais como um esteróide, um agente de antiistamina, ou semelhantes, é usado como um agente terapêutico.

[003] No entanto, um fármaco de esteróide dificilmente tem um efeito anti-prurítico direto, e uma redução na coceira pelo agente acima é apenas um efeito secundário obtido como um resultado da ação inibitória sobre a inflamação dérmica. Correspondentemente, um certo período de tempo é necessário até que tal efeito anti-prurítico é obtido. Além disso, a eficácia de um agente de antiistamina é discutível, não há relatório claramente demonstrando sua eficácia sobre coceira.

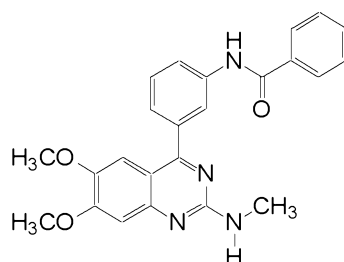
[004] Coceira é um sintoma típico de dermatite atômica. Coceira persistente causa perda de concentração ou insônia, e desse modo significativamente piora QOL. Como descrito acima, uma vez que um fármaco de esteróide exige um certo período de tempo para a exibição de seu efeito anti-prurítico e um agente de antiistamina é ineficaz em muitos casos, coceira não é ainda totalmente controlada por esses fármacos.

[005] Além do mais, um agente anti-prurítico eficaz não apenas para coceira causada por doença atópica, mas também para coceira resistente a fármaco de esteróide e/ou um agente de antiistamina, não

foi ainda revelado (referem-se a documentos 1 a 3 de não patente)

[006] A propósito, o composto da presente invenção que é representado pela fórmula (I) está dentro do escopo do composto da invenção revelado no documento 1 de patente.

[007] No entanto, o composto representado pela fórmula (I) não é especificamente revelado sob qualquer condição no documento 1 de patente acima mencionado. O composto descrito no documento 1 de patente, que tem uma estrutura similar àquela do composto representado pela fórmula (I), é o composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



[008] Além do mais, é descrito que o composto do documento 1 de patente tem uma ação inibitória de PDE4, e assim que o composto acima tem ação antiinflamatória com base na ação inibitória de PDE4. Assim, documento 1 de patente descreve que o composto acima é eficaz para o tratamento de psoríase com base na ação antiinflamatória, mas a publicação acima nem descreve nem sugere aplicação do composto acima a coceira por doença atópica.

[009] Ainda outro, documento 1 de patente nem descreve nem sugere que o composto descrito na publicação 1 é eficaz para coceira em que um fármaco de esteróide ou um agente de antiistamina não é eficaz.

[0010] [Non-Patent Document 1] Lancet 2003; 361: 690-694

[0011] [Documento 2 de não patente] Lancet 2003; 361: 151-160

[0012] [Documento 3 de não patente] Arch. Dermatol. 1999; 135: 1522-1525

[0013] [Documento 1 de patente] WO 99/37622

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

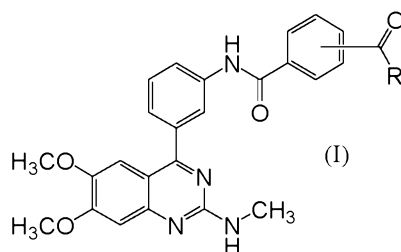
[0014] Problemas a serem resolvidos pela invenção

[0015] É um objetivo da presente invenção prover um composto seguro, que eficazmente aja sobre coceira causada por doença atópica, ou coceira em que um fármaco de esteróide ou semelhantes não é eficaz, a partir do estágio precoce.

MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

[0016] Como um resultado de estudos intensivos, os presentes inventores encontraram a presente invenção. Isto é, a presente invenção refere-se a:

[0017] (1) um composto representado pela fórmula (I), seu sal, ou seu hidrato:



[0018] em que R representa hidroxila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com C1-6 alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C1-6 alquila;

[0019] (2) o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com o ítem (1) acima, em que R-C(=O)-, onde R representa hidroxila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com C1-6 alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C1-6 alquila, está ligado na posição meta ou para;

[0020] (3) o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com os ítems (1) ou (2) acima, em que R representa hidroxila, C1-3 alcóxi opcionalmente substituído com C1-3 alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C1-3 alquila;

[0021] (4) o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com os ítems (1) ou (2) acima, em que R representa hidroxila, metóxi, etóxi, 1-propóxi, 2-propóxi, metoxietóxi, amino, metilamino, dimetilamino,

etilamino, ou dietilamino;

[0022] (5) ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0023] ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0024] N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, seu sal, ou seu hidrato;

[0025] ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0026] ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftálico, seu sal, ou seu hidrato;

[0027] éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato; ou

[0028] éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0029] (6) ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0030] (7) ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0031] (8) N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, seu sal, ou seu hidrato;

[0032] (9) ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0033] (10) ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftálico, seu sal, ou seu hidrato;

[0034] (11) éster de 2-metoxietila de ácido ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0035] (12) éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0036] (13) uma composição farmacêutica compreendendo como

um ingrediente ativo, o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com qualquer um dos itens de (1) a (12) acima;

[0037] (14) um agente antiprurítico para a doença atópica, compreendendo como um ingrediente ativo, o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com qualquer um dos itens de (1) a (12) acima;

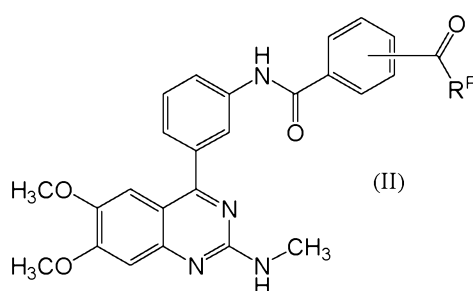
[0038] (15) o agente antiprurítico de acordo com o item (14) acima, em que a doença atópica é uma dermatite atópica;

[0039] (16) um agente antiprurítico para coceira em que um fármaco de esteróide e/ou um agente de antiistamina não são eficazes, compreendendo como um ingrediente ativo, o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com qualquer um dos itens de (1) a (12);

[0040] (17) o agente antiprurítico de acordo com qualquer um dos itens de (14a to (16) acima, em que a forma de dosagem é uma preparação externa.

[0041] A presente invenção também refere-se a:

[0042] (P1) um composto representado pela fórmula (II), seu sal, ou seu hidrato:



[0043] em que R^P representa hidroxila, C1-6 alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C1-6 alquila;

[0044] (P2) o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com o item (P1) acima, em que $RP-C(=O)-$, onde RP representa hidroxila, C1-6 alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C₁₋₆ alquila, está ligado na posição para;

[0045] (P3) o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com os itens (P1) ou (P2) acima, em que RP representa hidroxila, C1-3 alcóxi

ou amino opcionalmente substituído com C1-3 alquila;

[0046] (P4) o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com os itens (P1) ou (P2) acima, em que RP representa hidroxila, metóxi, etóxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, ou dietilamino;

[0047] (P5) ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0048] ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato; ou

[0049] N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, seu sal, ou seu hidrato;

[0050] (P6) uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo, o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com qualquer um dos itens de (P1) a (P5) acima;

[0051] (P7) um agente antiprurítico para a doença atópica, compreendendo como um ingrediente ativo, o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com qualquer um dos itens de (P1) a (P5) acima;

[0052] (P8) o agente antiprurítico de acordo com o item (P7) acima, em que a doença atópica é uma dermatite atópica;

[0053] (P9) um agente antiprurítico para coceira em que um fármaco de esteróide e/ou um agente de antiistamina não são eficazes, compreendendo como um ingrediente ativo, o composto, seu sal, ou seu hidrato de acordo com qualquer um dos itens de (P1) a (P5);

[0054] (P10) o agente antiprurítico de acordo com qualquer um dos itens de (P7) a (P9) acima, em que a forma de dosagem é uma preparação externa.

EFEITO DA INVENÇÃO

[0055] A partir dos resultados dos testes como descritos abaixo, verificou-se que o composto da presente invenção tem um excelente efeito antiprurítico e também tem um excelente efeito em termos do metabolismo. Correspondentemente, o composto da presente invenção

é útil como um agente antiprurítico para coceira causada por doença atópica, *inter alia* dermatite atópica, ou coceira em que um fármaco de esteróide e/ou um agente de antiistamina não são eficazes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0056] Figura 1 mostra os números de comportamentos de coçamento de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplos 1, 4 e 5).

[0057] Figura 2 mostra os resultados do sintoma na pele constatados (depois de 1 dia) de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplo 1, 4 e 5).

[0058] Figura 3 mostra o padrão de difração de raios X em pó de cristais obtidos no Exemplo 22.

[0059] Figura 4 mostra o padrão de difração de raios X em pó de cristais obtidos no Exemplo 23.

[0060] Figura 5 mostra o padrão de difração de raios X em pó de cristais obtidos no Exemplo 24.

[0061] Figura 6 mostra o padrão de difração de raios X em pó de cristais obtidos no Exemplo 25.

[0062] Figura 7 mostra o padrão de difração de raios X em pó de cristais obtidos no Exemplo 26.

[0063] Figura 8 mostra o padrão de difração de raios X em pó de cristais obtidos no Exemplo 27.

[0064] Figura 9 mostra os números de comportamentos de coçamento de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplos 7, 14 e 21).

[0065] Figura 10 mostra os resultados do sintoma na pele constatados (depois de 1 dia) de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplo 7, 14 e 21).

[0066] Figura 11 mostra os resultados do sintoma na pele constatados (depois de 4 dias) de camundongos induzidos por

oxazolona (Exemplo 7, 14 e 21).

[0067] Figura 12 mostra os números de comportamentos de coçamento de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplos 20).

[0068] Figura 13 mostra os resultados do sintoma na pele constatados (depois de 1 dia) de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplo 20).

[0069] Figura 14 mostra os resultados do sintoma na pele constatados (depois de 4 dias) de camundongos induzidos por oxazolona (Exemplo 20).

MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[0070] A presente invenção será descrita em detalhes abaixo.

[0071] No presente relatório, a fórmula estrutural de um composto pode indicar um certo tipo de isômero, do ponto de vista de conveniência. A presente invenção inclui todos os isômeros gerados por causa da estrutura de um composto, tais como um isômero geométrico, um isômero ótico, um estereoisômero, ou um tautômero, e uma mistura isomérica. Assim, o composto da presente invenção não é limitado às descrições de uma fórmula provida no ponto de vista de conveniência, mas pode ser ou um de tais isômeros ou uma sua mistura. Correspondentemente, uma forma opticamente ativa e uma forma racêmica podem existir no composto da presente invenção. Na presente invenção, tal forma opticamente ativa e uma forma racêmica não são limitadas, e qualquer uma delas estão incluídas. Além disso, um polimorfismo de cristal pode também existir no composto da presente invenção. Tal polimorfismo de cristal não é limitado temperatura, e a presente invenção pode ser ou uma forma de cristal simples ou uma sua mistura. Além do mais, a presente invenção também inclui uma forma amorfa, e o composto da presente invenção inclui um anidrato e um hidrato. Além do mais, a presente invenção também inclui assim chamado um metabólito, que é gerado como um resultado de

metabolismo *in vivo* (oxidação, redução, hidrólise, conjugação, etc.) do composto (I) da presente invenção. Ainda ulteriormente, um composto (assim chamado um pró-farmaco), que gera o composto (I) da presente invenção como um resultado de metabolismo *in vivo* (oxidação, redução, hidrólise, conjugação, etc.), está também incluído na presente invenção.

[0072] As definições de termos, símbolos, e outros usados no presente relatório serão explicados abaixo, e a presente invenção será descrita em detalhes abaixo.

[0073] O termo "C1-6 alquila" é usado no presente relatório para significar um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos específicos de C1-6 alquila podem incluir metila, etila, 1-propila (n-propila), 2-propila (i-propila), 2-metil-1-propil (i-butila), 2-metil-2-propil (t-butila), 1-butil (n-butila), 2-butil (s-butila), 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-2-butila, 3-metil-2-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2-metil-3-pentila, 3-metil-3-pentila, 2,3-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2,2-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, 3,3-dimetil-2-butila, e 2,3-dimetil-2-butila.

[0074] Exemplos preferidos podem incluir C1-3 alquila tal como metila, etila, 1-propil (n-propila), 2-propil (i-propila), 2-metil-1-propil (i-butila), 2-metil-2-propil (t-butila), 1-butil (n-butila), ou 2-butil (s-butila). Exemplos mais preferidos podem incluir metila e etila.

[0075] O termo "C1-6 alcóxi" é usado no presente relatório para significar um grupo óxi ao qual as ligações de "C1-6 alquila" definidas acima. Exemplos específicos de C₁₋₆ alcóxi podem incluir metóxi, etóxi, 1-propóxi, 2-propóxi, 2-metil-1-propóxi, 2-metil-2-propóxi, 1-butóxi, 2-butóxi, 1-pentóxi, 2-pentilóxi, 3-pentilóxi, 2-metil-1-butóxi, 3-metil-1-butóxi, 2-metil-2-butóxi, 3-metil-2-butóxi, 2,2-dimetil-1-propóxi, 1-hexilóxi, 2-hexilóxi, 3-hexilóxi, 2-metil-1-pentóxi, 3-metil-1-pentilóxi, 4-

metil-1-pentóxi, 2-metil-2-pentóxi, 3-metil-2-pentóxi, 4-metil-2-pentóxi, 2-metil-3-pentilóxi, 3-metil-3-pentilóxi, 2,3-dimetil-1-butóxi, 3,3-dimetil-1-butóxi, 2,2-dimetil-1-butóxi, 2-etil-1-butóxi, 3,3-dimetil-2-butóxi, e 2,3-dimetil-2-butóxi.

[0076] Exemplos preferidos podem incluir C1-3 alcóxi tais como metóxi, etóxi, 1-propóxi, e 2-propóxi. Um exemplo mais preferido é metóxi.

[0077] Além disso, exemplos de "C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com C1-6 alcóxi" ou "C1-3 alcóxi opcionalmente substituído com C1-3 alcóxi" nas definições de R podem incluir metoximetóxi, etoximetóxi, metoxietóxi, e etoxietóxi.

[0078] Exemplos de "amino opcionalmente substituído com C1-6 alquila" no presente relatório podem incluir amino, mono-C1-6 alquilamino que está substituído com a C1-6 alquila acima mencionada (por exemplo, metilamino, etilamino, t-butilamino, etc.), e di-C1-6 alquilamino (por exemplo, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, etc.).

[0079] Exemplos preferidos podem incluir amino, mono-C1-3 alquilamino, e di-C1-3 alquilamino. Exemplos mais preferidos podem incluir amino e monometilamino.

[0080] O tipo de um "sal" usado no presente relatório não é particularmente limitado, contanto que ele forme um sal juntamente com o composto da presente invenção e seja farmacologicamente aceitável. Exemplos de um tal sal podem incluir um sal de ácido inorgânico, um sal de ácido orgânico, um sal básico inorgânico, um sal básico orgânico, e um sal de aminoácido ácido ou básico.

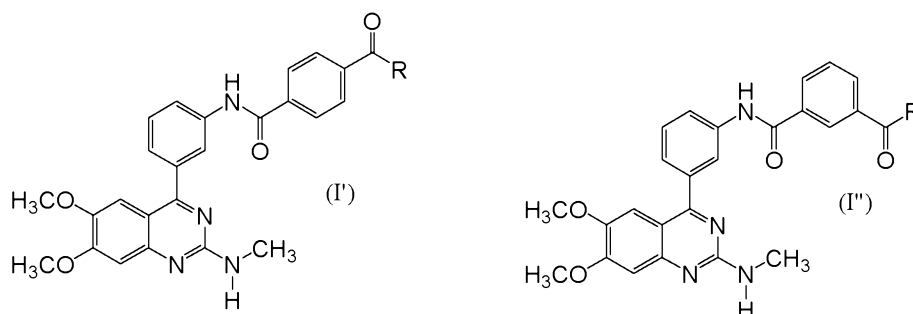
[0081] Exemplos preferidos de um sal de ácido inorgânico podem incluir cloridrato, bromidrato, sulfato, nitrato, e fosfato. Exemplos preferidos de um sal de ácido orgânico podem incluir acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, estearato, benzoato,

metanossulfonato, etanossulfonato, p-toluenossulfonato, e benzenossulfonato.

[0082] Exemplos preferidos de um sal básico inorgânico podem incluir: sais de metal alcalino tal como um sal de sódio ou um sal de potássio; sais de metal alcalino-terroso tal como um sal de cálcio ou um sal de magnésio; sais de alumínio; e sais de amônio. Exemplos preferidos de um sal básico orgânico podem incluir um sal de dietilamina, um sal de dietanolamina, um sal de meglumina, e um sal de N,N'-dibenziletlenodiamina.

[0083] Exemplos preferidos de um sal de aminoácido ácido podem incluir aspartato e glutamato. Exemplos preferidos de um sal de aminoácido básico podem incluir um sal de arginina, um sal de lisina, e um sal de ornitina.

[0084] No presente relatório, R-C(=O) na fórmula (I) (em que R representa hidroxila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com C1-6 alcóxi ou amino opcionalmente substituído com C1-6 alquila) pode estar ligado em quaisquer substituições, a saber, a posição orto, meta ou para sobre um anel de benzeno ao qual ele se liga. É de preferência ligado na posição meta ou para. Isto é, um composto representado pela seguinte fórmula (I') ou (I'') é preferível:



[0085] [em que R tem as mesmas definições que aquelas descritas acima]. Exemplos mais preferidos de tal composto podem incluir:

[0086] ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato;

[0087] ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-

il)fenil]tereftalâmico, seu sal, ou seu hidrato; e

[0088] N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, seu sal, ou seu hidrato.

[0089] O termo "doença atópica" é usado no presente relatório para significar dermatite atópica, urticária, asma brônquica, rinite alérgica, conjutivite alérgica, etc.

[0090] Quando um composto dessa invenção deve ser usado como um medicamento, ele é normalmente combinado com ingredientes farmacêuticos adequados para preparar produtos farmacêuticos para o uso. Não obstante, o uso de uma forma de substância de fármaco da invenção como um medicamento não seria negado.

[0091] Os ingredientes farmacêuticos podem incluir excipientes, aglutinantes, lubrificantes, agentes de desintegração, agentes de coloração, corretores de gosto, emulsificadores, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, agentes de tamponamento, preservativos, antioxidantes, estabilizadores, aumentadores de absorção, e semelhantes, todos os quais são em geral usados em medicamentos. Se desejado, esses agentes may be combined para o uso.

[0092] Os excipientes podem incluir, por exemplo, lactose, adoçante branco ("white light sugar"), glicose, amido de milho, manitol, sorbitol, amido, alfa amido, dextrina, celulose cristalina, anidrido silícico light, silicato de alumínio, silicato de cálcio, aluminometassilicato de magnésio, hidrogenfosfato de cálcio, e semelhantes.

[0093] Os aglutinantes podem incluir, por exemplo, álcool polivinílico, metilcelulose, etilcelulose, goma arábica, tragacanto, gelatins, goma-laca, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidona, macrogol, e semelhantes.

[0094] Os lubrificantes podem incluir, por exemplo, magnesium

estearato, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio, talco, polietileno glicol, sílica coloidal, e semelhantes.

[0095] Os agentes de desintegração podem incluir, por exemplo, celulose cristalina, ágar, gelatina, carbonato de cálcio, hidrogencarbonato de sódio, citrato cálcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose cálcica, croscarmelose sódica, carboximetil amido, carboximetil amido sódico, e semelhantes.

[0096] Os agentes de coloração podem incluir sesquióxido de ferro, sesquióxido de ferro amarelo, carmina, caramelo, beta-caroteno, óxido de titânio, talco, fosfato de sódio de riboflavina, laca de alumínio amarelo, e semelhantes, que foram aprovados como aditivos para medicamentos.

[0097] Os agentes corretores de gosto podem incluir pó de cacau, mentol, pó aromático, óleo de menta, borneol, casca de canela em pó, e semelhantes

[0098] Os emulsificadores ou os tensoativos podem incluir estearil trietanolamina, lauril sulfato de sódio, ácido lauril aminopropiônico, lecithin, glicerina monoestearato, éster de ácido graxo de sacarose, éster de ácido graxo de glicerina, e semelhantes.

[0099] Os auxiliares de dissolução podem incluir polietileno glicol, propileno glicol, benzil benzoato, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, Polissorbato 80, nicotinamida, e semelhantes.

[00100] Os agentes de suspensão podem incluir, além dos tensoativos, polímeros hidrofílicos tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, e hidroxipropilcelulose.

[00101] Os agentes de isotonização podem incluir glicose, cloreto de sódio, manitol, sorbitol e semelhantes.

[00102] Os agentes de tamponamento podem incluir os tampões de fosfato, acetato, carbonato, citrato e semelhantes.

[00103] Os preservativos podem incluir metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico e semelhantes.

[00104] Os antioxidantes podem incluir sulfito, ácido ascórbico, alfa-tocoferol e semelhantes.

[00105] Os estabilizadores podem incluir aqueles em geral usados nos medicamentos.

[00106] Os aumentadores de absorção podem incluir aqueles em geral usados em medicamentos.

[00107] Os produtos farmacêuticos descritos acima podem incluir: agentes orais tais como comprimidos, pós, grânulos, xaropes, capsulas, pastilhas, e inalações; preparações externas tais como supositórios, pomadas, pomadas oftálmicas, fitas, soluções oftálmicas, gotas nasais, gotas de ouvido, migaus grossos, e loções; e injeções. Uma formulação preferida é uma preparação externa, que diretamente age sobre a área afetada.

[00108] Os agentes orais podem apropriadamente ser combinados com os auxiliares descritos acima para formar preparações. Além disso, as superfícies dos agents podem ser revestidos se necessário.

[00109] As preparações externas podem apropriadamente ser combinadas com os auxiliares, em particular, excipientes, aglutinantes, corretores de gosto, emulsificadores, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, preservativos, antioxidantes, estabilizadores, ou aumentadores de absorção para formar as preparações.

[00110] As injeções podem apropriadamente ser combinadas com os auxiliares, em particular, emulsificadores, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização,

preservativos, antioxidantes, estabilizadores, ou aumentadores de absorção para formar as preparações.

[00111] A dosagem do produto farmacêutico da presente invenção é diferente dependendo do grau dos sintomas, da idade, do sexo, do peso de corpo, da forma de dosagem, do tipo de sais, diferença na sensibilidade ao agente, o tipo específico de doença, or semelhantes. Em geral, no caso de administração oral, a dosagem do produto farmacêutico da presente invenção está entre cerca de 30 μg e 10 g (de preferência entre 0,1 mg e 100 mg) por adulto por dia. No caso de uma preparação externa, está entre 30 μg e 20 g (de preferência entre 100 μg e 10 g) por adulto por dia. No caso de uma injeção, está entre 30 μg e 1 g (de preferência entre 100 μg e 500 mg) por adulto por dia. A dosagem acima mencionada é usada por dia como uma única administração, ou dividida durante 2 a 6 administrações.

[00112] Compostos de matéria prima e vários tipo de reagentes usados na produção do composto da presente invenção podem formar um sal, um hidrato, ou um solvato. Tais compostos de matéria prima e reagentes são diferentes dependendo de um material de partida, um solvente usado, or semelhantes. O tipos de tais compostos de matéria prima e reagentes não são particularmente limitados, contanto que eles não do not inhibit a reação. Um solvente used is também different depending on starting raw materials, reagents, or semelhantes. Needless to say, o tipo de such um solvente não é particularmente limitado, contanto que não iniba a reação e desenvolva materiais de partida em uma certa extensão. Quando o composto (I) da presente invenção é obtido em uma forma livre, tal forma livre pode ser convertida em um sal que pode ser formado pelo composto acima (I), ou um seu hidrato, de acordo com métodos comuns.

[00113] O composto (I) da presente invenção é obtido em uma forma de um sal ou hidrate do composto (I), esses componentes podem ser

convertidos em a forma livre do composto acima (I) de acordo com métodos comuns.

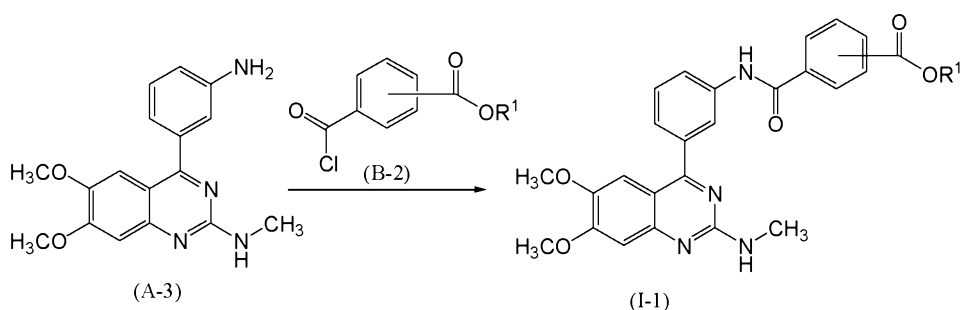
[00114] Além disso, vários isômeros (por exemplo, um isômero geométrico, um isômero ótico, um isômero rotacional, um estereoisômero, um tautômero, etc.) obtidos em relação ao composto (I) da presente invenção podem ser purificados e isolados por meio de separação comum tais como recristalização, método de sal de diastereômero, método de divisão de enzima, vários tipos de cromatografia (por exemplo, cromatografia de camada fina, cromatografia de coluna, cromatografia gasosa, etc.).

[00115] A seguir, um método para a produção do composto da presente invenção que é representado pela fórmula (I) será descrito.

[00116] O composto representado pela fórmula (I) pode ser produzido por método A, método B, ou método C como descrito abaixo. Além disso, o composto pode também ser produzido por método D, que é descrito na WO 99/37622.

[00117] Método A, método B, e método C serão descritos em detalhes abaixo. No entanto, o método de produção do composto da presente invenção não é limitado ao mesmo.

(Método A)



[00118] [em que R1 representa C1-6 alquila.]

[00119] Método A é um método que permite que um composto (A-3) reaja com um composto (B-2) que é cloreto de ácido em um solvente inerte na presença ou na ausência de uma base, de modo a produzir o composto (I-1) da presente invenção.

[00120] Uma vez que tal composto (B-2), um composto conhecido, um composto comercialmente conhecido, ou um composto que pode facilmente ser produzido a partir de um composto comercialmente conhecido por um método que é em geral realizado por aqueles versados na técnica, pode ser usado. Exemplos de tal composto (B-2) pode incluir éster de metila de ácido 4-clorocarbonil benzóico e semelhantes.

[00121] O composto (B-2) pode ser usado em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 2 vezes o equivalente molar do composto (A-3).

[00122] O tipo de um solvente usado não é particularmente limitado, contanto que ele dissolva substâncias de partida em uma certa extensão e não iniba a reação na presente etapa. Exemplos de um solvente podem incluir: hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno, benzeno, ou xileno; éteres tal como éter de dietila, tetraidrofurano, dimetoxietano, ou dioxano; hidrocarbonetos halogenados tal como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, ou tetracloreto de carbono; bases orgânicas tal como piridina, ou 2-, 3- ou 4-picolina; água; e uma mistura desses solventes. Exemplos preferidos são tetraidrofurano ou piridina.

[00123] O tipo de uma base usado aqui não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de uma base podem incluir: bases inorgânicas tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogencarbonato de sódio, hidrogencarbonato de potássio, ou carbonato de cézio; e bases orgânicas tal como piridina ou trietilamina. Um exemplo preferido é piridina.

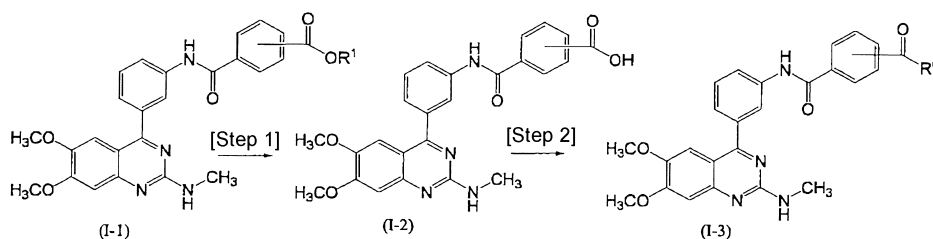
[00124] A base acima mencionada pode ser usada em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 4 vezes o equivalente molar do composto (A-3).

[00125] A temperatura de reação depende de um solvente e de um

reagente usado. Está em geral entre -30°C e 180°C , e de preferência entre 0°C e 100°C .

[00126] O tempo de reação depende de um solvente usado e da temperatura de reação. Está em geral entre 0,5 e 200 horas, e de preferência entre 1 e 100 horas.

(Método B)



[00127] [em que R1 tem as mesmas definições que aquelas descritas acima, e R' representa C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com C1-6 alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C1-6 alquila.]

[00128] Método B é um método, que compreende: a etapa 1 de obtenção de um composto de ácido carboxílico (I-2) com um resultado da reação de hidrólise de um composto de éster (I-1); e a etapa 2 de esterificação ou amidação do composto de ácido carboxílico acima (I-2), de modo a se obter o composto (I-3) da presente invenção.

<Etapa 1: reação de hidrólise>

[00129] O composto (I-2) é obtido com um resultado da reação de hidrólise básica do composto (I-1) em um solvente inerte.

[00130] O tipo de um solvente usado não é particularmente limitado, contanto que dissolva substâncias de partida em uma certa extensão e não iniba a reação na presente etapa. Exemplos de um solvente podem incluir: hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno, benzeno, ou xileno; éteres tal como éter de dietila, tetraidrofurano, dimetoxietano, ou dioxano; álcoois tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, ou etileno glicol; água; e uma mistura desses solventes. Exemplos preferidos são metanol ou tetraidrofurano.

[00131] O tipo de uma base usada aqui não é particularmente

limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de uma base podem incluir: bases inorgânicas tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogencarbonato de sódio, hidrogencarbonato de potássio, carbonato de cézio, ou uma sua solução aquosa; e bases orgânicas tal como piridina ou trietilamina. Um exemplo preferido é uma solução aquosa de hidróxido de sódio.

[00132] A base acima mencionada pode ser usada em uma quantidade de 1 a 100 vezes, e de preferência de 1 a 20 vezes o equivalente molar do composto (I-1).

[00133] A temperatura de reação depende de um solvente e um reagente usado. Está em geral entre -30°C e 180°C , e de preferência entre 0°C e 100°C .

[00134] O tempo de reação depende de um solvente usado e da temperatura de reação. Está em geral entre 0,5 e 200 horas, e de preferência entre 1 e 100 horas.

<Etapa 2: Esterificação ou admidação do composto (I-2)>

[00135] O composto (I-3) é obtido com um resultado da reação de condensação do composto (I-2) com amina ou álcool correspondente, usando-se um agente de condensação, em um solvente inerte na presença ou na ausência de uma base.

[00136] Uma vez que tal amina ou álcool correspondente, um composto conhecido, um composto comercialmente conhecido, ou um composto que pode facilmente ser produzido a partir de um composto comercialmente conhecido por um método que é em geral realizado por aqueles versados na técnica, pode ser usado. Exemplos de tal composto podem incluir metanol, etanol, e metilamina.

[00137] O álcool ou amina acima pode ser usado em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 3 vezes o equivalente molar do

composto (I-2).

[00138] O tipo de um solvente usado não é particularmente limitado, contanto que ele dissolva substâncias de partida em uma certa extensão e não iniba a reação na presente etapa. Exemplos de um solvente podem incluir: hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno, benzeno, ou xileno; éteres tal como éter de dietila, tetraidrofurano, dimetoxietano, ou dioxano; ésteres tal como acetato de etila, acetato de etila, acetato de propila, ou dietil carbonato; amidas tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, ou N-metilpirrolidona; e uma mistura desses solventes. Um exemplo preferido é dimetilformamida.

[00139] O tipo de um agente de condensação usado aqui não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de um agente de condensação podem incluir: carbodiimidas tal como dicicloexilcarbodiimida (DCC) ou N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC: WSC); e agentes de condensação de fosfina tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio (BOP) ou dietil cianofosfonato (DEPC). Um exemplo preferido de um agente de condensação usado aqui é WSC.

[00140] O agente de condensação acima mencionado pode ser usado em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (I-2).

[00141] O tipo de uma base usado aqui não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de uma base podem incluir: soluções aquosas de bases inorgânicas tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogencarbonato de sódio, hidrogencarbonato de potássio, ou carbonato de césio; e bases

orgânicas tal como piridina ou trietilamina. Um exemplo preferido é trietilamina.

[00142] A base acima mencionada pode ser usado em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (I-2).

[00143] Se desejado, 4-dimetilaminopiridina ou 1-hidroxibenzotriazol pode ser usado como um aditivo para a aceleração da reação.

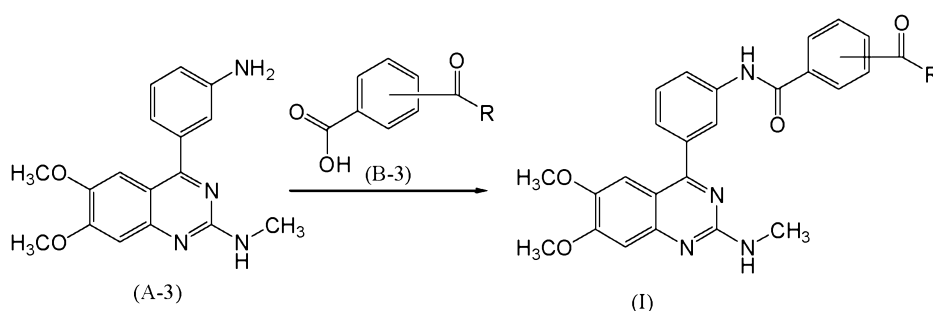
[00144] O aditivo acima mencionado pode ser usado em uma quantidade de 0,1 a 10 vezes, e de preferência de 0,1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (I-2)

[00145] A temperatura de reação não é particularmente limitado. Está em geral entre -30°C e 180°C , e de preferência entre 0°C e 80°C .

[00146] O tempo de reação não é particularmente limitado. Está em geral entre 0,5 e 200 horas, e de preferência entre 1 e 100 horas.

[00147] Deve ser observado que a presente etapa pode também ser realizada pelo método de anidrido misto usando-se cloroformato de etila, acetato de etila, ou semelhantes.

(Método C)



[00148] [em que R tem as mesmas definições que aquelas descritas acima.]

[00149] Esse método é um método de submissão do composto (A-3) a uma reação de condensação com ácido carboxílico correspondente (B-3), usando-se um agente de condensação, em um solvente inerte na presença ou na ausência de uma base, de modo a produzir o composto (I).

[00150] Uma vez que tal um composto (B-3), um composto conhecido, um composto comercialmente conhecido, ou um composto que pode facilmente ser produzido a partir de um composto comercialmente conhecido por um método que é em geral realizado por aqueles versados na técnica, pode ser usado. Um exemplo de tal composto (B-3) é éster de monometila de ácido tereftálico, que pode ser facilmente produzido a partir de ácido tereftálico.

[00151] O composto (B-3) pode ser usado em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (A-3).

[00152] O tipo de um solvente usado não é particularmente limitado, contanto que ele dissolva substâncias de partida em uma certa extensão e não iniba a reação na presente etapa. Exemplos de um solvente podem incluir: hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno, benzeno, ou xileno; éteres tal como éter de dietila, tetraidrofurano, dimetoxietano, ou dioxano; ésteres tal como acetato de etila, acetato de etila, acetato de propila, ou carbonato de dietila; amidas tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, ou N-metilpirrolidona; e uma mistura desses solventes. Um exemplo preferido é dimetilformamida.

[00153] O tipo de um agente de condensação usado aqui não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de um agente de condensação podem incluir: carbodiimidas tal como dicicloexilcarbodiimida (DCC) ou N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC: WSC); e agentes de condensação de fosfina tal como benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP) ou dietil cianofosfonato (DEPC). Um exemplo preferido de um agente de condensação usado aqui é WSC.

[00154] O aditivo acima mencionado pode ser usado em uma

quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (A-3).

[00155] O tipo de uma base usado aqui não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de uma base podem incluir: soluções aquosas de bases inorgânicas tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogencarbonato de sódio, hidrogencarbonato de potássio, ou carbonato de cézio; e bases orgânicas tal como piridina ou trietilamina. Um exemplo preferido é trietilamina.

[00156] A base acima mencionada pode ser usada em uma quantidade de 1 a 10 vezes, e de preferência de 1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (A-3).

[00157] Se desejado, 4-dimetilaminopiridina ou 1-hidroxibenzotriazol pode ser usado como um aditivo para a aceleração da reação.

[00158] O aditivo acima mencionado pode ser usado em uma quantidade de 0,1 a 10 vezes, e de preferência de 0,1 a 3 vezes o equivalente molar do composto (A-3)

[00159] A temperatura de reação depende de um solvente e um reagente usado. Está em geral entre -30°C e 180°C , e de preferência entre 0°C e 80°C .

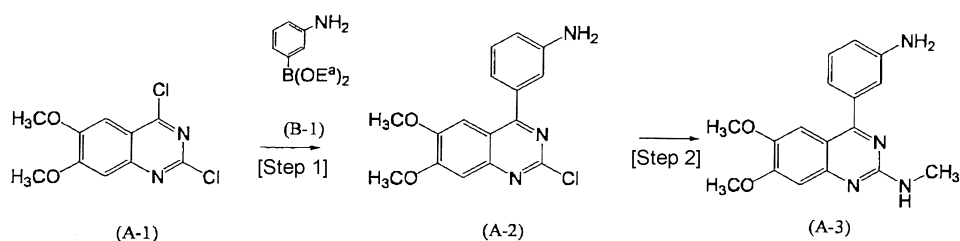
[00160] O tempo de reação depende de um solvente usado e da temperatura de reação. Está em geral entre 0,5 e 200 horas, e de preferência entre de 1 e 100 horas.

[00161] Deve ser observado que a presente etapa pode também ser realizada pelo método de anidrido misto usando-se cloroformato de etila, acetato de etila, ou semelhantes.

(Método de produção de intermediário)

[00162] O composto (A-3) que é um intermediário comumente

usado nos métodos A, B, e C, pode ser produzido pelo método revelado no exemplo de produção 7 de WO 99/37622. Outro que não o método acima, o composto (A-3) é sintetizado pelo seguinte método de produção intermediário, por exemplo:



[00163] [em que Ea independentemente representa hidrogênio ou C1-6 alquila, ou dois Ea formam juntos C2-3 alquilenos opcionalmente substituído com metila.]

[00164] O presente método de produção compreende: etapa 1 de submissão de um composto (A-1) e um composto (B-1) que age como um reagente de metal de boro a uma reação de acoplamento semelhante reação de Suzuki, em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), sob a atmosfera de gás inerte ou sem tal atmosfera, na presença ou na ausência de uma base, e na presença ou na ausência de aditivos, de modo a se obter um composto (A-2); e etapa 2 de conversão do grupo cloro do composto (A-2) em um grupo metilamino, de modo a produzir um composto (A-3) que é o intermediário do composto da presente invenção.

<Etapa 1: Reação de acoplamento>

[00165] A presente etapa é uma etapa de permitir que o composto (A-1) reaja com o composto (B-1) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), na presença de uma base, na presença ou na ausência de aditivos, e sob a atmosfera de gás inerte ou sem tal atmosfera, de modo a produzir o composto intermediário (A-2).

[00166] A presente etapa pode ser realizada de acordo com as publicações descritas em S. P. Stanforth, Tetrahedron (1998), 54, 263.,

N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. (1995), 95, 2457, etc. Mais especificamente, a presente etapa pode ser realizada, fazendo referência às condições de reação, operações conduzidas depois da reação, um método de purificação, etc., que são descritos no exemplo de produção 1 abaixo.

[00167] O composto (A-1) é um composto conhecido. Um produto comercialmente disponível pode ser adquirido e usado como o composto (A-1).

[00168] O tipo do composto (B-1) usado para o acoplamento não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos do composto (B-1) podem incluir ácido 3-aminofenil borônico, uma sua 1/2 sulfato, e um seu hidrato. De preferência, 1/2 sulfato de ácido 3-aminofenil borônico é usado.

[00169] O composto (B-1) pode ser usado em uma quantidade de 0,5 a 10 vezes, e de preferência de 0,5 a 1,5 vezes o equivalente molar do composto (A-1).

[00170] O tipo de um solvente usado não é particularmente limitado, contanto que ele dissolva substâncias de partida em uma certa extensão e não iniba a reação na presente etapa. Exemplos específicos de um solvente podem incluir: amidas tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórico, ou N-metilpirrolidona; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno, benzeno, xileno, ou mesitileno; éteres tal como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, ou éter de dimetila de dietileno glicol; álcoois tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol, ou metil cellosolve; nitrilas tal como acetonitrila ou isobutironitrila; sulfóxidos tal como sulfóxido de dimetila ou sulfolano; ésteres tal como acetato de etila, acetato de etila, acetato

de propila, ou carbonato de dietila; água; e um solvente misto desses solventes. Exemplos preferidos podem incluir tolueno, tetraidrofurano, acetato de etila, água, e um solvente misto desses solventes.

[00171] O tipo de um catalisador de paládio(0) usado não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos de um catalisador de paládio(0) podem incluir tetraquis(trifenilfosfina)paládio, tris(dibenzilideneacetona)dipaládio, bis(dibenzilideneacetona)paládio, bis(tri-t-butilfosfina)paládio, negro de paládio, vários tipos de complexos de paládio que se tornam precursores de paládio(0) como descritos abaixo, e um catalisador de paládio(0) gerado em um sistema de reação com um resultado de combinação com vários tipos de ligantes como descritos abaixo.

[00172] Isto é, o tipos de vários tipos de complexos de paládio que se tornam precursores de paládio(0) não são particularmente limitados, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos específicos de tais complexos de paládio podem incluir acetato de paládio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio, diclorobis(tri-otolilfosfina)paládio, e diclorobis(triscicloexilfosfina) paládio. O tipo de um ligante não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos específicos de tal ligante podem incluir 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino) xanteno (Xantphos), tri-t-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, tri-2-furilfosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenila, 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, tricicloexilfosfina, 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, di-t-butilfosfônio tetrafluoroborato, e 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno. Um exemplo preferido é tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0).

[00173] O catalisador de paládio(0) acima mencionado pode ser usado em uma quantidade de 0,01 a 5 vezes, e de preferência de 0,01 a 0.1 vezes o equivalente molar do composto (A-1).

[00174] O tipo de uma base usada não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos específicos de a base podem incluir: bases inorgânicas tal como trifosfato de potássio, trifosfato de sódio, carbonato de cézio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de cézio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, acetato de sódio, hidróxido de bário, hidróxido de potássio, fluoreto de potássio, ou fluoreto de cézio; alcóxidos de metal tal como etóxido de sódio ou t-butóxido de sódio; acetatos de metais alcalinos tal como acetato de preferência ou acetato de potássio; e bases orgânicas tal como trietilamina. Uma base preferida é carbonato de sódio.

[00175] A base acima mencionada pode ser usada em uma quantidade de 1 a 100 vezes, e de preferência de 1 a 20 vezes o equivalente molar do composto (A-1).

[00176] O tipo de um aditivo usado não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Exemplos específicos de um aditivo podem incluir cloreto de lítio, cloreto de sódio, brometo de lítio, brometo de sódio e brometo de tetrabutilamônio.

[00177] O aditivo acima mencionado pode ser usado em uma quantidade de 1 a 100 vezes, e de preferência de 1 a 10 o equivalente molar do composto (A-1).

[00178] A temperatura de reação não é particularmente limitada. Está em geral entre -30°C e 180°C, e de preferência entre 0°C e 100°C.

[00179] O tempo de reação não é particularmente limitado. Está em

geral entre 0,5 e 200 horas, e de preferência entre 1 e 100 horas.

[00180] Quando a reação é realizada sob a atmosfera de um gás inerte, o tipo de tal gás inerte não particularmente limitado a não ser que ele iniba a reação na presente etapa. Exemplos específicos podem incluir argônio ou nitrogênio.

<Etapa 2>

[00181] A presente etapa é uma etapa que permite que o composto (A-2) reaja com metilamina em um solvente inerte, de modo a obter o composto (A-3).

[00182] A metilamina acima mencionada pode ser usada em uma quantidade de 1 a 200 vezes, e de preferência de 1 a 40 vezes o equivalente molar do composto (A-2).

[00183] O tipo de um solvente usado não é particularmente limitado, contanto que ele dissolva substâncias de partida em uma certa extensão e não iniba a reação na presente etapa. Exemplos de um solvente podem incluir: hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno, benzeno ou xileno; éteres tal como éter de dietila, tetraidrofurano, dimetoxietano, ou dioxano; álcoois tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol ou etileno glicol; água; e uma mistura desses solventes. Exemplos preferidos são isopropanol e tetraidrofurano.

[00184] O método de adição de metilamina usado não é particularmente limitado, contanto que um composto de interesse possa ser obtido e subprodutos não separáveis não sejam gerados. Por exemplo, metilamina pode ser adicionada na forma de gás, uma solução tal como metanol, etanol, tetraidrofurano ou água, ou um sal tal como cloridrato. Metilamina é de preferência adicionada como uma solução de metanol.

[00185] A temperatura de reação não é particularmente limitada. Está de preferência entre -30°C e 180°C, e de preferência entre 0°C e 150°C.

[00186] O tempo de reação não é particularmente limitado. Está em geral entre 0,5 e 200 horas, e de preferência entre 1 e 100 horas.

[00187] Na presente etapa, em geral, um reator hermeticamente selado que é resistente a pressão, tal como reator de aço inoxidável, é usado.

[00188] Os cristais do composto (I) da presente invenção podem ser estavelmente produzidos em uma escala industrial, por produção do composto (I) que dissolve o composto acima por aquecimento em um solvente específico, e então resfriamento da solução obtida sob agitação para cristalização, ou recristalização do composto obtido.

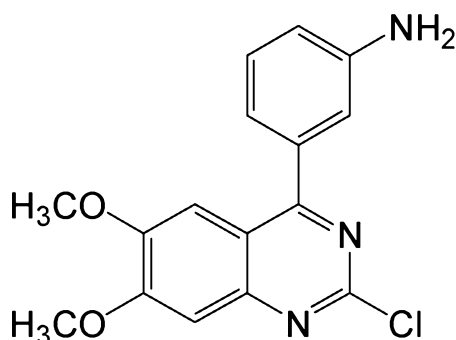
EXEMPLOS

[00189] O composto da presente invenção pode ser produzidos pelos métodos descritos nos seguintes exemplos. No entanto, esses exemplos são providos apenas para finalidades ilustrativas. Pretende-se que os exemplos específicos não sejam descritos abaixo para limitar o escopo da invenção em qualquer caso. Além disso, várias modificações podem também ser produzidas dentro do escopo da presente invenção.

[00190] Compostos, aos quais nomes de publicação ou semelhantes estão ligados, foram produzidos de acordo com as publicações ou semelhantes.

EXEMPLO DE PRODUÇÃO 1

Síntese de 3-(2-cloro-6,7-dimetóxi-quinazolin-4-il)fenilamina



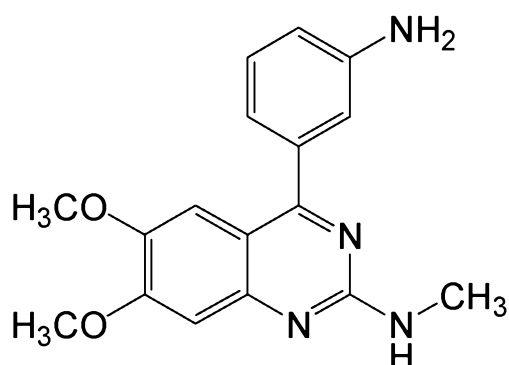
[00191] Vinte cinco gramas de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina

foram suspensas em 2,25 L de uma solução mista que consiste de tolueno:tetraidrofurano: uma solução de carbonato de sódio a 2 N = 1:1:1. À mistura de reação foram adicionados 21,5 g de 1/2 de sulfato de ácido 3-aminofenil borônico, e a mistura foi desgaseificada, a atmosfera no recipiente de reação foi substituído com nitrogênio. À mistura de reação foram adicionados 2,23 g de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), seguido por agitação 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Dezoito horas depois do início da reação, 1,2 g de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) foram adicionados à mistura de reação, e a agitação foi continuada. Trinta horas mais tarde, 1,2 g de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) foram ulteriormente adicionados à mistura de reação, e agitação foi ulteriormente continuada. Quarenta oito horas depois do início da reação, a mistura de reação foi resfriada, e foi então transferida em funil separador, de modo a separar uma camada orgânica. A camada orgânica obtida foi lavada com 300 mL de salmoura, e foi então seca sobre sulfato de magnésio anidro. O dessecante foi removido por passagem dele através de 250 g de sílica gel. A sílica gel foi lavada com 1,5 L de acetato de etila, e as camadas orgânicas obtidas foram combinadas e foram concentradas até a secura. O resíduo foi triturado com 200 mL de acetato de etila, e o sólido obtido foi então filtrado. O sólido foi lavado com 100 mL de éter de dietila e 200 mL de uma solução mista que consiste de n-heptano: acetato de etila = 1:1, foram secas sob aeração para fornecer 28,2 g de um produto de interesse. Rendimento: 92,5%

[00192] 1H-RMN (DMSO-d6) δ (ppm): 3,86 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,40 (2H, br), 6,79 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,93 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,43 (1H, s).

EXEMPLO DE PRODUÇÃO 2

Síntese de [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina



[00193] Quatorze gramas de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il) fenilamina foram suspensos em 135 mL de uma solução mista que consiste de tetraidrofurano:isopropanol = 2:1, À mistura de reação foram adicionados 89 mL de uma solução de metilamina em metanol, e a mistura de reação foi agitada em um reator de tubo selado resistente a pressão a 130°C por 24 horas. Depois que a mistura de reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente, ela foi diluída com 300 mL de acetato de etila e então foi lavada com 300 mL de água. Uma camada aquosa foi extraída com 100 mL de acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com 100 mL de salmoura. A camada orgânica foi separada e foi então seca sobre sulfato de magnésio anidro. O dessecante foi removido por filtração, a camada orgânica foi concentrada até a secura, e o resultante foi triturado com um solvente misto que consiste de acetato de etila:tetraidrofurano = 3:1, O sólido obtido foi filtrado, e o filtrado foi então lavado com acetato de etila, e foi seco sob aeração para fornecer 10 g de um produto de interesse. O filtrado foi adsorvido sobre uma coluna de sílica gel de 50 g, e foi então eluído com uma solução mista que consiste de acetato de etila:metanol = 9:1, e o eluente foi concentrado até a secura. O resíduo foi triturado com acetato de etila, e o sólido obtido foi então filtrado. O sólido foi lavado com éter de dietila, e foi seco sob aeração para fornecer 1,4 g de um produto de interesse. Rendimento total: 82,9%

[00194] ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,12 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,80 (2H, brs), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,30 (1H,br), 6,83 (1H, dd, J = 1,6, 8,0

Hz), 6,99 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,04 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8,0 Hz).

EXEMPLO DE PRODUÇÃO 3

[00195] Método alternativo para a síntese de 3-(2-cloro-6,7-dimetóxi-quinazolin-4-il)fenilamina (exemplo de produção 1)

[00196] A 634 g de carbonato de sódio (5,98 moles) foram adicionados 2,91 kg de água sob uma atmosfera de nitrogênio, seguido por agitação para a dissolução. À solução foram adicionados 3,0 L de tetraidrofurano, 431 g de monoiidrato de ácido 3-aminofenil borônico (2,78 mol), 30,4 g de trifenilfosfina (0,116 mol) e 26,0 g de dicloropaládio (0,116 mol) nessa ordem. À mistura foi adicionada gota a gota uma solução de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (600 g; 2,32 moles) em tetraidrofurano (12,0 L) durante 2 horas enquanto se agitando a 60°C, seguido por agitação da mesma temperatura por 16 horas. À mistura foram adicionados 3,0 kg de uma solução de cloreto de sódio a 5% e 12,0 L de tetraidrofurano nessa ordem, e a mistura foi agitada a 50°C por 1 hora e foi deixada resfriar até 25°C. A mistura foi filtrada através de celite para remover o material insolúvel, e o filtrado foi transferido para funil separatório e a camada orgânica foi separada. À camada orgânica separada foram adicionados 150 g de sulfato de magnésio anidro e 60,0 g de carvão ativado, e a mistura foi agitada a 50°C por 1 hora e foi deixada resfriar até 25°C. A mistura foi filtrada através de celite para remover o material insolúvel, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzido. Ao resíduo foram adicionados 6,0 L de água, e a mistura foi agitada para a temperatura ambiente por 1 hora, e cristais precipitadas foram coletados por filtração. Os cristais coletados foram secos a 50°C sob pressão reduzido para fornecer 730 g de um produto de interesse. Rendimento: 62,1%

EXEMPLO DE PRODUÇÃO 4

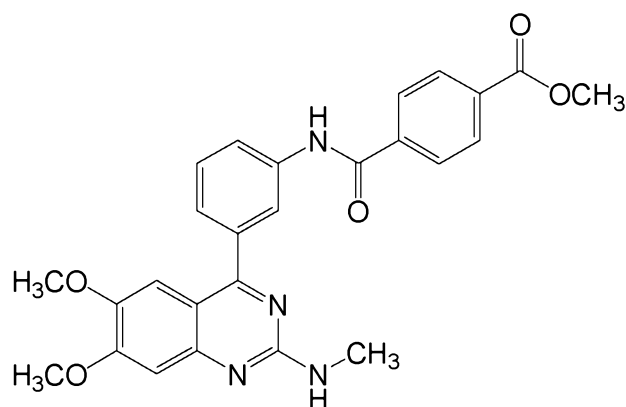
[00197] Método alternativo para a síntese de [4-(3-aminofenil)-6,7-

dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina (exemplo de produção 2)

[00198] Duzentas gramas de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenilamina bruto (teor 124 g; 0,394 mol) foram suspensos em uma solução mista que consiste de 1,2L de tetraidrofurano e 0,6 L de isopropanol. À mistura foram adicionados 1,2 L de uma solução de metilamina em metanol, e a mistura foi agitada em uma autoclave de SUS a 90°C por 15 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até 25°C, e foi concentrada sob pressão reduzido. Ao resíduo foram adicionados 1,0 L de água e 4,0 L de clorofórmio, e a mistura foi agitada a 50°C por 0,5 hora e foi deixada resfriar até 25°C. A mistura foi filtrada através de celite para remover o material insolúvel, e o filtrado foi transferido para funil separatório e a camada orgânica foi separada. À camada orgânica separada foram adicionados 50,0 g de sulfato de magnésio anidro e 20,0 g de carvão ativado, e a mistura foi agitada a 50°C por 1 hora e foi deixada resfriar até 25°C. A mistura foi filtrada através de celite para remover o material insolúvel, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzido. Ao resíduo foram adicionados 904 mL de clorofórmio, e a mistura foi agitada a 50°C por 1 hora e foi agitada de um dia para o outro depois do desligamento do aquecedor. Então a mistura foi agitada em um banho com gelo por 2 horas e cristais precipitadas foram coletados por filtração. Os cristais coletados foram secos a 50°C sob pressão reduzido para fornecer 76,3 g de um produto de interesse. Rendimento: 38,7%

EXEMPLO 1

Síntese de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] tereftalâmico



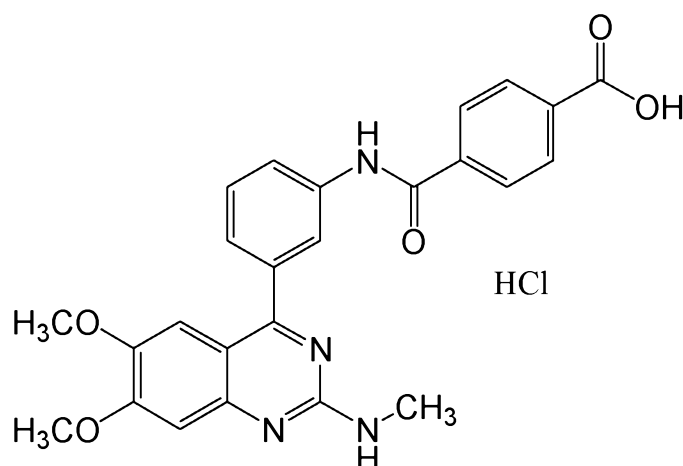
[00199] A uma solução de 16,8 g of [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina e 8,6 g de piridina dissolvida em 300 mL de tetraidrofurano foram adicionados 11,8 g de éster de metila de ácido 4-clorocarbonilbenzóico a temperatura ambiente, seguido por agitação por 24 horas. À mistura de reação foram adicionados 100 mL de sulfóxido de dimetila, a mistura foi dividida entre um solvente misto que consiste de 2,000 mL de acetato de etila e 1,000 mL de tetraidrofurano, e 1,000 mL de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ulteriormente extraída com um solvente misto que consiste de 500 mL de acetato de etila e 500 mL de tetraidrofurano. A camada orgânica foi então lavada com 1,000 mL de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e 1,000 mL de salmoura nessa ordem, e foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O dessecante foi removido por filtração com 100 g de uma almofada de sílica gel básica, seguido por boa lavagem com 2,000 mL de acetato de etila. O eluente combinado foi concentrado sob pressão reduzido, e o produto bruto obtido foi suspenso e foi triturado em um solvente misto que consiste de 100 mL de tetraidrofurano e 500 mL de éter de dietila. Os cristais precipitadas foram coletados por filtração, foram lavados duas vezes com 100 mL de éter de dietila, e foram secos sob aeração a 50°C por 5 horas para fornecer 13,8 g dos cristais do composto intitulado (rendimento: 53,2%).

[00200] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,88 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,74

(3H, s), 3,89 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,00 (1H, brs), 7,17 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,08 (4H, s), 8,20 (1H, brs), 10,61 (1H, s).

EXEMPLO 2

Síntese de cloridrato de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico

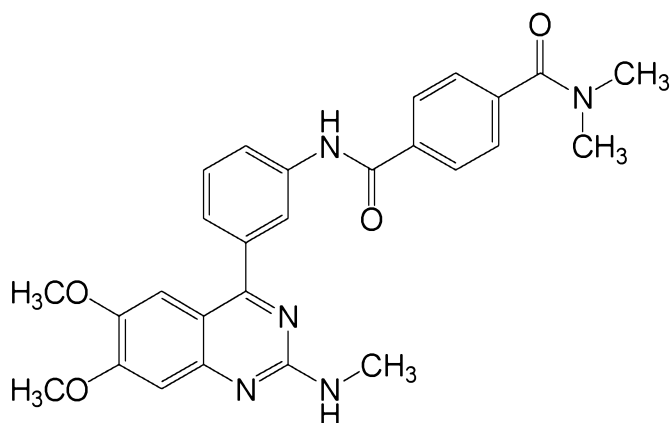


[00201] A uma solução de 2,5 g de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico dissolvida em um solvente misto que consiste de 50 mL de tetraidrofurano e 25 mL de metanol foram adicionados 11,3 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 5 N, seguido por agitação temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi ajustada para se tornar ácida por adição de ácido clorídrico a 5 N, e o sólido obtido foi então filtrado, foi lavado com 10 mL de água e 20 mL de éter, e foi seco sob aeração para fornecer 2,5 g de um produto de interesse. Rendimento: 95,3%.

[00202] 1H-RMN (DMSO-d6) δ (ppm): 3,05 (3H, brs), 3,82 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,32 (1H, s), 7,54 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, brs), 7,61 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (4H, s), 8,35 (1H, brs), 10,71 (1H, s).

EXEMPLO 3

Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N',N'-dimetiltereftalamida



[00203] A uma solução de 100 mg de cloridrato de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico dissolvida em 2 mL de dimetilformamida foram adicionados 60 mg de WSC, 41 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 42 μL de trietilamina, e 10 mg de 4-dimetilaminopiridina, seguido por agitação temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura de reação foram adicionados 200 μL de uma solução de dimetilamina em tetraidrofurano, seguido por agitação temperatura ambiente por 15 horas. À mistura de reação foram adicionados 2 mL de tetraidrofurano, e a mistura de reação foi dividida depois da adição de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi extraída com 10 mL de acetato de etila, foi lavada com salmoura, e foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O sulfato de magnésio anidro foi removido por filtração, e a camada orgânica foi concentrada até a secura, e o resíduo foi triturado com uma solução mista que consiste de acetato de etila:n-heptano = 1:1, O sólido obtido foi filtrado, foi lavado com éter de dietila, e foi seco sob aeração para fornecer 85 mg de um produto de interesse. Rendimento: 87%.

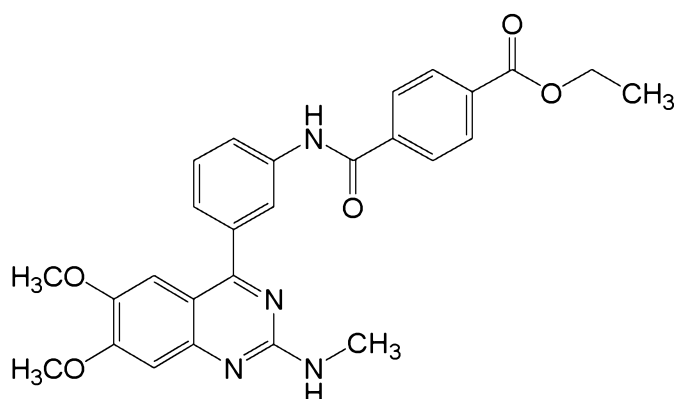
[00204] $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 3,01 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,11 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,52 (1H, ddd, $J = 1,6, 1,6, 8,0$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,81 (1H, ddd, $J = 1,6, 2,0, 8,0$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,19 (1H, t, $J = 2,0$ Hz).

[00205] Os seguintes compostos dos Exemplos 4 a 10 foram

sintetizados por métodos similares ao Exemplo 3, usando-se o composto do Exemplo 2 como uma substância de partida, e também usando-se a amina ou álcool correspondente.

EXEMPLO 4

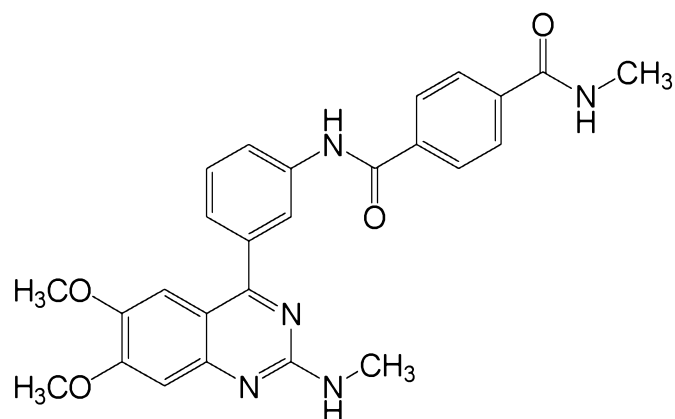
Síntese de ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] tereftalâmico



[00206] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,84 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,74 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,34 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,00 (1H, brs), 7,17 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,08 (4H, s), 8,20 (1H, brs), 10,61 (1H, s).

EXEMPLO 5

Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida

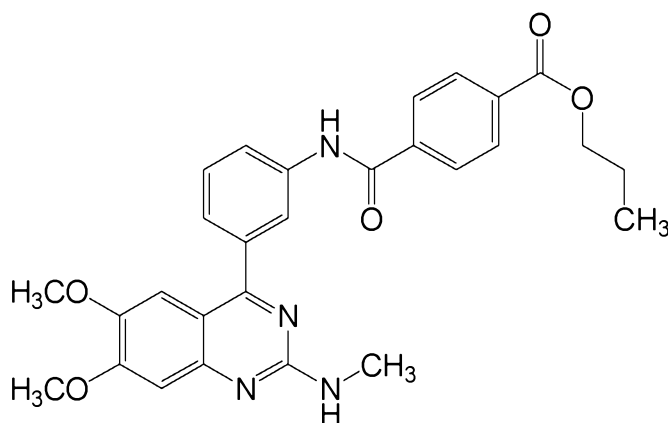


[00207] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,81 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 2,90 (3H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,01 (1H,

brs), 7,18 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,89 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,21 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,59 (1H, br), 10,53 (1H, s).

EXEMPLO 6

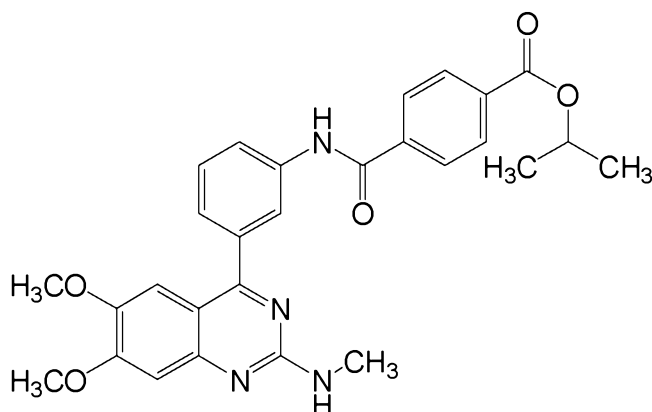
Síntese de ácido propil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] tereftalâmico



[00208] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,76 (2H, m), 2,90 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,28 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,90 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,11 (4H, s), 8,22 (1H, brs), 10,65 (1H, s).

EXEMPLO 7

Síntese de ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico

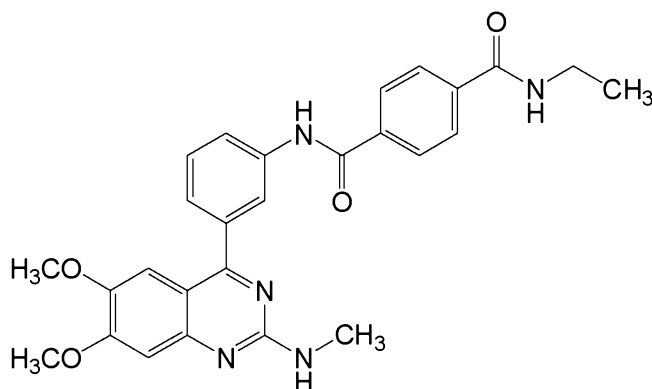


[00209] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,35 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,90 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,18 (1H, m), 7,01 (1H, s),

7,03 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,09 (4H, s), 8,22 (1H, brs), 10,65 (1H, s).

EXEMPLO 8

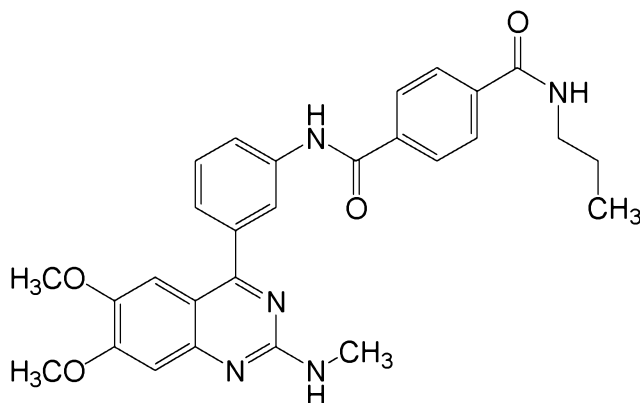
Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)]-N'-etilreftalamida



[00210] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,32 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, brs), 8,64 (1H, t, J = 5,6 Hz), 10,55 (1H, s).

EXEMPLO 9

Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-propilreftalamida

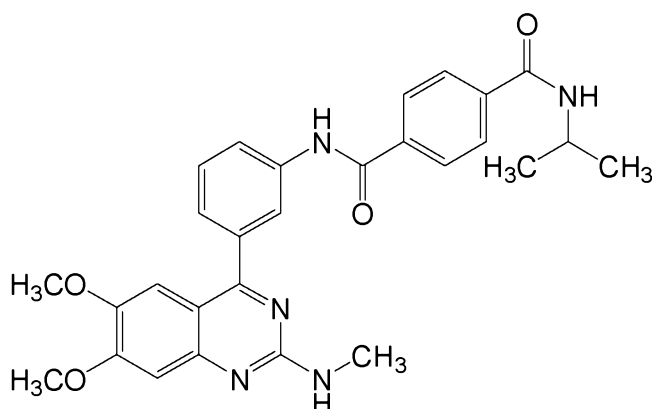


[00211] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,56 (2H, m), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,25 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,76 (3H, s),

3,94 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, brs), 8,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 10,55 (1H, s).

EXEMPLO 10

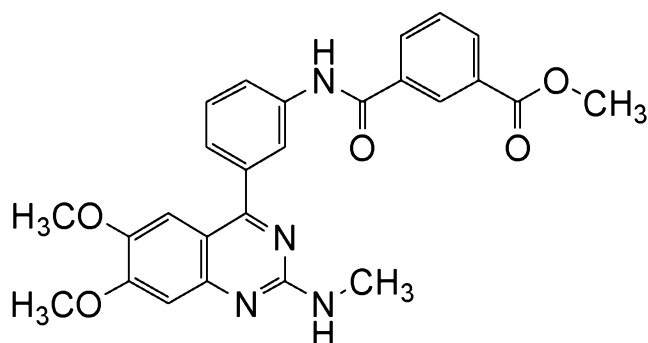
Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-isopropiltereftalamida



[00212] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,12 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, brs), 8,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,55 (1H, s).

EXEMPLO 11

Síntese de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] isoftálico



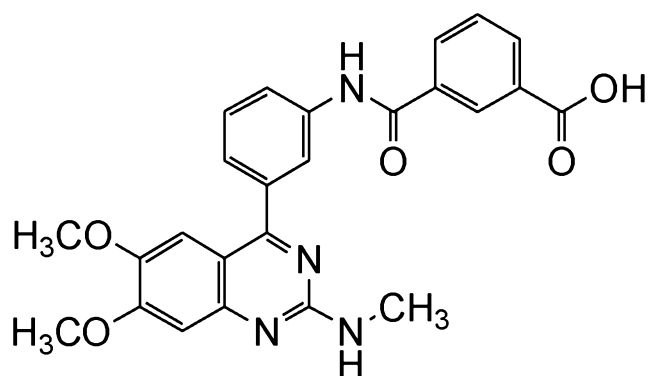
[00213] Uma mistura de 2,00 g (6,44 mmoles) de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenilamina, 1,75 g (9,71 mmoles) de éster de

monometila de ácido isoftálico, 2,7 mL de trietilamina, 1,00 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, e 2,00 g de cloridrato de WSC, foram suspensos em 15 mL de dimetilformamida, seguido por agitação a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada para dentro de água, e foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e foi seca sobre sulfato de magnésio. Depois da filtração, o resíduo obtido por destilação com solvente sob pressão reduzido foi então submetido a cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de etila-heptano). Depois disso, um precipitado sólido com acetato de etila-hexano foi coletado por filtração, e foi seco sob aeração para fornecer 2,65 g do composto intitulado (rendimento: 87%).

[00214] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,17 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,26 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,56 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 10,67 (1H, s).

EXEMPLO 12

Síntese de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftálico



[00215] A uma solução de 2,49 g (5,27 mmoles) do composto do Exemplo 11 como obtida acima dissolvida em um solvente misto que consiste de 40 mL de tetraidrofurano e 40 mL de etanol foram

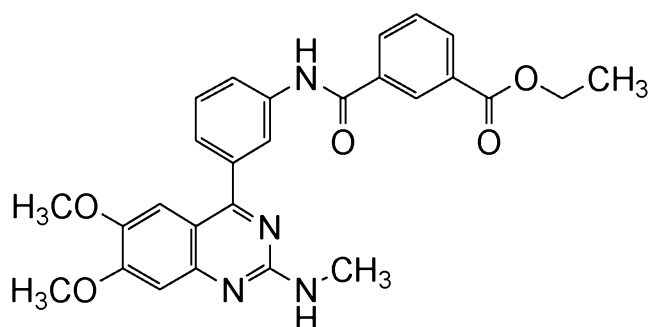
adicionados 15 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N, seguido por agitação temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi neutralizada com 15 mL de ácido clorídrico a 1 N, e 60 mL de água foram adicionados à mesma. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e foi seco sob ar quente para fornecer 3,31 g do composto intitulado.

[00216] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,20 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,15 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,23 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,56 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 10,65 (1H, s).

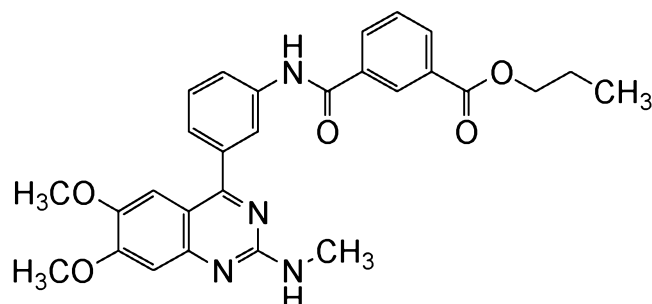
[00217] Os seguintes compostos dos Exemplos 13 a 19 foram sintetizados por métodos similares ao Exemplo 3, usando-se o composto do Exemplo 12 acima mencionado como uma substância de partida, e também usando-se a amina ou álcool correspondente.

EXEMPLO 13

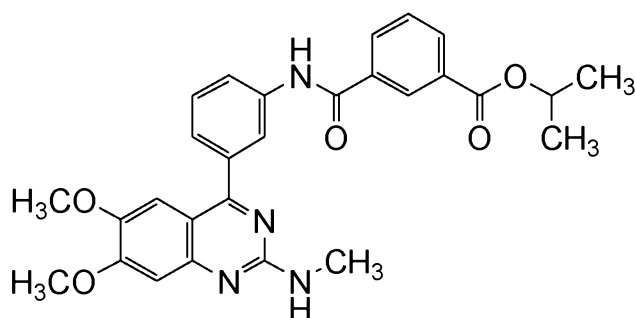
Síntese de ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] isoftálico



[00218] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,17 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,25 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,54 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 10,67 (1H, s).

EXEMPLO 14**Síntese de ácido propil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] isoftálico**

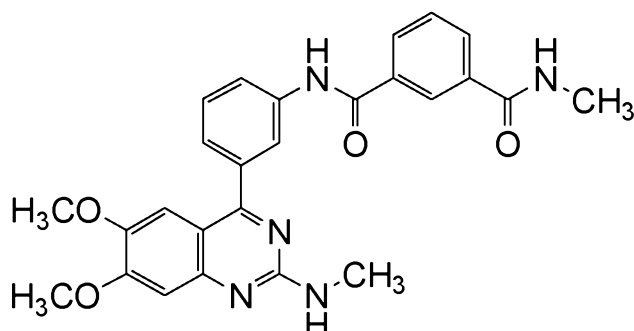
[00219] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,76 (2H, qt, $J = 7,2, 6,8$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,29 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,18 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,25 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,54 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 10,67 (1H, s).

EXEMPLO 15**Síntese de ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]isoftálico**

[00220] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,36 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,19 (1H, septet, $J = 6,4$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,15 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,24 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,52 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 10,67 (1H, s).

EXEMPLO 16

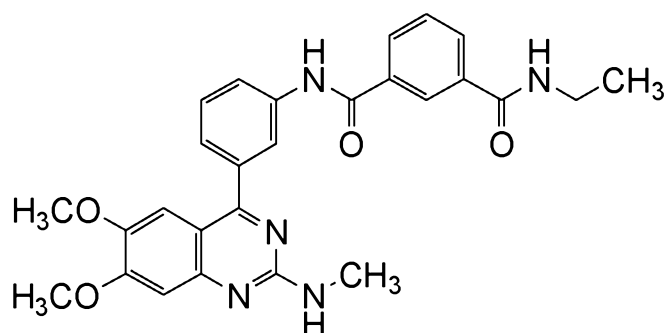
Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metilisoftalamida



[00221] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,82 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,02 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,10 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,42 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,60 (1H, brq, $J = 4,8$ Hz), 10,58 (1H, s).

EXEMPLO 17

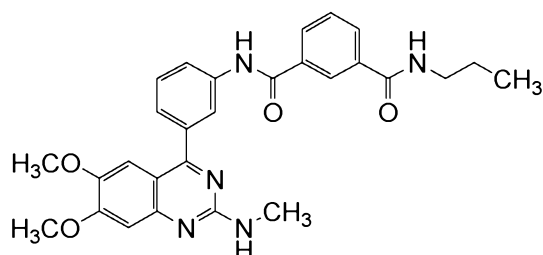
Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-etilsoftalamida



[00222] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,15 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,33 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,03 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,09 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,42 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,63 (1H, brt, $J = 5,4$ Hz), 10,58 (1H, s).

EXEMPLO 18

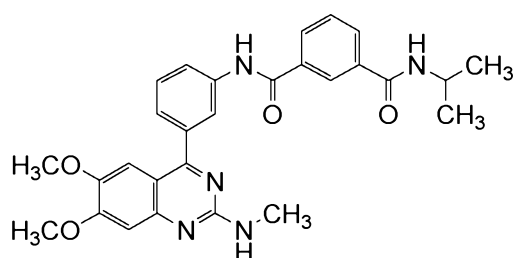
Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-propilisoftalamida



[00223] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,56 (2H, qt, $J = 7,2, 6,4$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,25 (2H, dt, $J = 6,4, 5,4$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,04 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,09 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,42 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,62 (1H, brt, $J = 5,4$ Hz), 10,59 (1H, s).

EXEMPLO 19

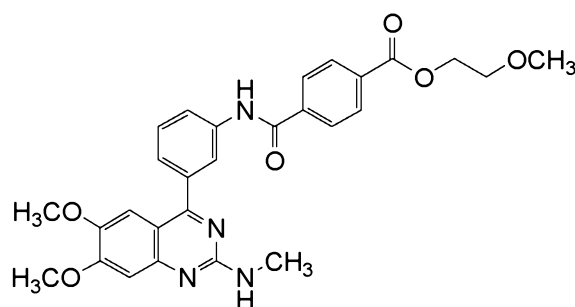
Síntese de N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-isopropilisoftalamida



[00224] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,19 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,13 (1H, septet, $J = 6,4$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,93 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,04 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,08 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,40 (1H, brd), 8,41 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 10,59 (1H, s).

EXEMPLO 20

éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico

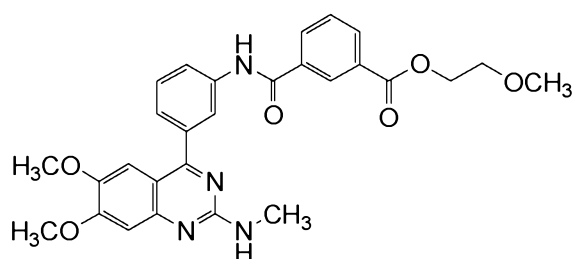


[00225] Uma mistura que consiste de 55 mg (0,11 mmol) de cloridrato de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, 40 μ L (0,51 mmol) de 2-metoxietanol, 47 μ L de trietilamina, 17 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, e 35 mg de cloridrato de WSC, foram suspensos em 2 mL de dimetilformamida, seguido por agitação temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada para dentro de água, e foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e foi então seca sobre sulfato de magnésio. O resíduo obtido por filtração e destilação com solvente sob pressão reduzido foi submetido a cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de etila-heptano). Depois disso, um precipitado sólido com acetato de etila-hexano foi coletado por filtração, e foi seco sob aeração para fornecer 40 mg do composto intitulado (rendimento: 70%).

[00226] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,32 (3H, s), 3,69 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,45 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, brd, $J = 7,6$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,90 (1H, brd, $J = 7,6$ Hz), 8,11 (4H, s), 8,12 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 10,65 (1H, s).

EXEMPLO 21

éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofthalâmico



[00227] O composto intitulado foi obtido por um método que era equivalente a um método similar ao Exemplo 3 usando-se o composto do Exemplo 12 como uma substância de partida e também usando-se 2-metoxietanol.

[00228] ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,32 (3H, s), 3,69 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,46 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, brs), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,26 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,54 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,68 (1H, s).

EXEMPLO 22

Cristais anidros 1 de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico (Exemplo 1)

[00229] A 75,28 mg do composto obtido no Exemplo 1 foram adicionados 9 mL de acetonitrila, e a mistura foi aquecida em um banho oleoso para a dissolução, e foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado por filtração, e foi seco a 50°C de um dia para o outro para fornecer os cristais intitulados.

EXEMPLO 23

Cristais anidros 2 de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico (Exemplo 1)

[00230] A 52,93 mg do composto obtido no Exemplo 1 foram adicionados 12 mL de 2-propanol, e a mistura foi aquecida em um banho oleoso para a dissolução, e foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado por filtração, e foi seco a 50°C de

um dia para o outro para fornecer os cristais intitulados.

EXEMPLO 24

Cristais de hidrato 1 de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico (Exemplo 1)

[00231] A 75,71 mg do composto obtido no Exemplo 1 foram adicionados 15 mL de acetona, e a mistura foi aquecida em um banho oleoso para a dissolução, e foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado por filtração, e foi seco a 50°C de um dia para o outro para fornecer os cristais intitulados.

EXEMPLO 25

Cristais de hidrato 2 de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico (Exemplo 1)

[00232] A 75,88 mg do composto obtido no Exemplo 1 foram adicionados 16 mL de metanol, e a mistura foi aquecida em um banho oleoso para a dissolução, e foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado por filtração, e foi seco a 50°C de um dia para o outro para fornecer os cristais intitulados.

EXEMPLO 26

Cristais de hidrato 3 de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico (Exemplo 1)

[00233] A 49,90 mg do composto obtido no Exemplo 1 foram adicionados 2 mL de tetraidrofurano, e a mistura foi aquecida em um banho oleoso para a dissolução, e foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. Depois disso, 10 mL de água foram ulteriormente adicionados à mistura, que foi deixada repousar. O precipitado foi coletado por filtração, e foi seco a 50°C de um dia para o outro para fornecer os cristais intitulados.

EXEMPLO 27

ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico amorfo (Exemplo 1)

[00234] A 36,49 mg do composto obtido no Exemplo 1 foram adicionados 0,2 mL de sulfóxido de dimetila para dissolver o composto. Depois disso, 10 mL de água foram posteriormente adicionados à mistura, que foi deixada repousar. O precipitado foi coletado por filtração, e foi seco a 50°C de um dia para o outro para fornecer a substância amorfa intitulada.

EXEMPLO 28

Método alternativo para a produção de cristais anidros 1 de ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico

(Exemplo 1)

[00235] Uma suspensão que consiste de 10,00 g (55,51 mmoles) de tereftalato de monometila e 90 mL de 1,2-dimetoxietano foi agitada, enquanto é resfriado em um banho gelado a 10°C. À suspensão foram adicionados 2,0 mL de N,N-dimetilformamida e 6,61 g (52,75 mmoles) de cloreto de tionila nessa ordem. A suspensão foi agitada sob aquecimento a 60°C até 65°C por 1 hora, e foi deixada resfriar. Depois disso, a suspensão foi posteriormente agitada enquanto foi resfriada em um banho com gelo. Subseqüentemente, 6,83 g (52,82 mmoles) de diisopropiletilamina foram adicionados gota a gota à mistura. Subseqüentemente, a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente. Trinta minutos depois que a temperatura interna tinha alcançado 20°C, agitação foi terminada. A mistura de reação foi colocada em um frasco de berinjela de 200 mL, seguido por medição para fornecer 109,49 g de uma solução mista que consiste de [cloreto de tereftalato de monometila/diisopropiletilamina] (o teor de cloreto de tereftalato de monometila: 8,89 g) como uma solução acastanhada ("tannish") leve.

[00236] Subseqüentemente, uma suspensão que consiste de 9,50 g (30,00 mmoles) de [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina e 380 de tetraidrofurano foi agitada, enquanto foi resfriada

a 0°C. À suspensão foram adicionados gota a gota durante 1 hora, 80,71 g da solução mista acima que consiste de [cloreto de tereftalato de monometila/diisopropiletilamina] (o teor de cloreto de tereftalato de monometila: 6,55 g; 33,00 mmoles). A mistura foi então agitada a 0°C por 11 horas. Depois disso, 190 mL de acetato de etila foram adicionados à mistura de reação enquanto se resfriando a 0°C, e 380 g de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio a 5% foi então adicionada gota a gota thereto. A mistura de reação foi transferida em funil separador, e 190 mL de acetato de etila foram adicionados. Depois da extração, a camada orgânica foi separada, e foi lavada com 190 g de uma solução de cloreto de sódio a 5% sodium e 190 mL de água (duas vezes) nessa ordem. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzido a 40°C. Ao resíduo foram adicionados 143 mL de metanol, e a mistura foi agitada enquanto se aquecendo até 40°C. Trinta e três minutos depois do início da agitação, a temperatura de um banho oleoso foi ajustada a 75°C. Depois disso, 30 minutos depois que a temperatura interna tinha excedido 60°C, a temperatura do banho oleoso foi ajustada a 50°C. Quando a temperatura interna foi diminuída para 55°C, 143 mL de 2-propanol foram adicionados gota a gota ao mesmo. Subseqüentemente, a temperatura interna foi gradualmente resfriada até 27,3°C, e a mistura foi então agitada a 20°C por 17 horas. Os cristais precipitados foram submetidos a filtração a vácuo, e o resultante foi lavado com uma solução mista que consiste de 14,3 mL de metanol e 14,3 mL de 2-propanol. O resultante foi aspirado com uma linha de vácuo por 10 minutos para a remoção de líquido para fornecer 15,72 g de um produto bruto de interesse (corpo úmido; o teor de um produto de interesse: 13,31 g) como cristais amarelos pálidos (rendimento: 93,9%).

[00237] Uma suspensão que consiste de 15,48 g do produto bruto de interesse (corpo úmido) (o teor do produto de interesse: 13,11 g; 27,00 mmoles) e 40 mL de sulfóxido de dimetila foi agitada sob aquecimento

a 60°C, e os cristais foram dissolvidos. A solução obtida foi submetida a filtração por clarificação, e foi lavada com 10 mL de sulfóxido de dimetila. O filtrado foi transferido em um recipiente de vidro de quatro gargalos de 1.000 mL, que tinha sido anteriormente aquecida com uma camisa de água quente a 60°C, e o resíduo foi lavado com 10 mL de sulfóxido de dimetila. A mistura foi então agitada sob aquecimento a 60°C. Depois disso, 119 mL de 2-propanol foram adicionados gota a gota a essa solução, e 49,3 mg de cristais de semente do produto de interesse foram colocados na mistura. Depois disso, 60 mL de 2-propanol foram posteriormente adicionados gota a gota à mistura. Essa suspensão foi agitada a 60°C por 2 horas, a temperatura da camisa foi ajustada a 80°C, e a suspensão foi continuamente agitada sob aquecimento por 16,5 horas. Subseqüentemente, 120 mL de 2-propanol foram adicionados gota a gota à suspensão, e 3 horas mais tarde, 362 mL de 2-propanol foram posteriormente adicionados gota a gota à mesma. Depois disso, a mistura foi gradualmente resfriada até 20°C (10°C/h), e foi então agitada na mesma temperatura. Cinquenta nove pontos cinco horas mais tarde, os cristais precipitados foram coltados por filtração, e os cristais foram lavados com uma solução mista que consiste de 2,6 mL de sulfóxido de dimetila e 24 mL de 2-propanol. Os cristais foram posteriormente lavados com 40 mL de 2-propanol, e foram então aspirados com uma linha de vácuo para a remoção de líquido. Os cristais obtidos foram secos sob pressão reduzido para fornecer 9,84 g de um produto de interesse como cristais amarelos (rendimento: 73,7%).

EXEMPLO DE TESTE 1

[00238] Avaliação dos compostos no modelo de comportamento de coçamento induzido por oxazolona

MÉTODO DE TESTE

[00239] Uma vez que animais de teste, camundongos fêmeas

NC/Nga de 5 semanas de idade comercialmente disponíveis (Japan SLC, Inc. and CRJ, Inc.) foram usados. Para aclimação, os camundongos passaram um período de reprodução preliminar de 7 dias. Depois disso, apenas animais, em que nenhuma mudança foi encontrada em um estado geral e o peso de corpo foi favoravelmente aumentado para o teste.

(1) Sensibilização e indução

[00240] Sensibilização foi realizada por aplicação de uma vez de 20 μ l de uma solução de acetona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que continham 0,5% de 4-etóximetileno-2-fenil-oxazolin-5-ona (aqui em seguida abreviada como "oxazolona"; Sigma) a cada aurícula esquerda e direita de camundongos de seis semanas de idade, que tinham passado um período de aclimação.

[00241] Indução foi realizada por aplicação de 10 μ l de oxazolona a 0,3% à aurícula esquerda de cada camundongo, 3 vezes no total, a intervalos de 2-3 dias a partir do quinto dia depois de sensibilização.

(2) Medição de comportamento de coçamento

[00242] Para a avaliação objeto, o comportamento de coçamento de cada camundongo foi automaticamente medido usando-se um dispositivo Micro Act (NeuroScience, Inc.). Um pedaço de magneto (diâmetro: 1 mm: comprimento: 3 mm; NeuroScience) foi inserido para dentro da pele da perna traseira esquerda de cada camundongo anestesiado com éter de dietila (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) pela dia anterior da medição o mais tardar. Imediatamente depois que o comportamento de coçamento tinha sido induzido por aplicação de oxazolona, o camundongo foi transferido em uma câmara (diâmetro: 11 mm: altura: 18 mm) com uma bobina. Depois disso, corrente elétrica induzido pelo movimento por um certo período de tempo. Uma forma de onda característica que reflete tal comportamento de coçamento foi detectada pelo dispositivo de Micro Act, e a freqüência de aparência da

forma de onda detectada foi contada como numerosos comportamentos de coçamento.

(3) Avaliação de substâncias de teste

[00243] Preparação de substâncias de teste: Os compostos dos exemplos 1, 4, 5, 7, 14, 20 e 21 foram preparados, de modo que eles tivessem uma concentração de 0,1-0,3% com base na concentração de um solvente misto (acetona:etanol = 1:1).

[00244] Com relação aos grupos de substâncias de teste, os seguintes 5 grupos foram determinados: (1) grupo normal - um solvente misto (acetona:etanol = 1:1) grupo de aplicação; (2) grupo de controle - um solvente misto (acetona:etanol = 1:1) grupo de aplicação; (3) um composto do grupo de aplicação do exemplo 1; (4) um composto do grupo de aplicação do exemplo 4; e (5) um composto do grupo de aplicação do exemplo 5. Além disso, os seguintes 5 grupos foram determinados: (1) grupo normal - um solvente misto (acetona:etanol = 1:1) grupo de aplicação; (2) grupo de controle - um solvente misto (acetona:etanol = 1:1) grupo de aplicação; (3) um composto do grupo de aplicação do exemplo 7; (4) um composto do grupo de aplicação do exemplo 14; e (5) um composto do grupo de aplicação exemplo 21. Além do mais, os seguintes 3 grupos foram determinados: (1) grupo normal - um solvente misto (acetona:etanol = 1:1) grupo de aplicação; (2) grupo de controle - um solvente misto (acetona:etanol = 1:1) grupo de aplicação; e (3) um composto do grupo de aplicação do exemplo 20. Os camundongos foram divididos em grupo, de modo que o número de comportamentos de coçamento se tornassem uniformes com base no número de comportamentos de coçamento obtidos durante a segunda indução.

[00245] Avaliação da substância de teste: Dez microlitros de uma substância de teste (apenas o solvente misto (acetona:etanol = 1:1) foi aplicado ao grupo normal e ao grupo de controle) foi administrada 1 hora

antes da terceira aplicação de oxazolona. Avaliação da substância de teste foi realizada, usando-se, como um indicador, o número de comportamentos de coçamento obtidos durante 2 horas depois da indução devido à 3ª aplicação de oxazolona (o solvente misto (acetona : etanol = 1 : 1) foi aplicado ao grupo normal). Além disso, uma outra avaliação foi realizada com base no sintoma cutâneo. Isto é, com relação a constatações de comportamentos de coçamento obtidos antes da 3ª aplicação de oxazolona e 1 dia ou 4 dias depois da aplicação, a saber, com relação a cada um dos íntens de (1) abrasão e (2) sangramento/erosão, 4 estágios de classificação que variam de 0 a 3 (0: nenhum sintoma; 1: leve; 2: moderado; e 3: sério) foi realizada. Assim, usando-se as diferenças em classificações obtidas antes e depois da indução com oxazolona como um indicador, o comportamento de coçamento foi avaliado. Tal classificação foi realizada para cada item, e a classificação total foi definida como a classificação de cada indivíduo.

<Resultados de teste>

(1) Os resultados de medição com relação ao número de comportamentos de coçamento são mostrados nas figuras 1, 9 e 12 (grupo normal: n = 11; os outros grupos: n = 17 na figura 1; cada grupo: n = 10 na figuras 9 e 12).

(2) Os resultados de medição com relação a sintomas cutâneos são mostrados nas figuras 2, 10, 11, 13 e 14.

[00246] Figuras 2, 10 e 13 são gráficos produzidos com base no valor obtidos por subtração da classificação obtida antes da administração da classificação obtida 1 dia depois da administração, e Figuras 11 e 14 são gráficos produzidos com base no valor obtido por subtração da classificação obtida antes da administração da classificação obtida 4 dias depois da administração (grupo normal: n = 11; os outros grupos: n = 17 na figura 2; grupo normal: n = 8; os outros grupos: n = 9 na figuras

10 and 11; cada grupo: n = 8 na figuras 13 e 14).

[00247] A partir dos resultados, verificou-se que os compostos da presente invenção suprimem o comportamento de coçamento e também suprime a deterioração nos sintomas cutâneos causados pelo tal comportamento de coçamento, desse modo tendo um excelente efeito antiprurítico.

EXEMPLO DE TESTE 2

[00248] Experiência para avaliar potência de indução de enzima de metabolização de fármaco (CYP) usando-se hepatócitos humanos criopreservados.

<Operações de teste>

[00249] Hepatócitos humanos criopreservados (XenoTeck) foram rapidamente descongelados a 37°C, e células viáveis foram obtidas usando-se kit de Isolamento de Hepatócitos (Nosan Corporation). Depois que células preparadas foram diluídas com Meio E de William's gelado (10% de FBS, +PSG) para dar uma concentração de 5×10^5 células viáveis/mL, as células foram semeadas sobre uma placa revestida de colágeno de 48 cavidades (BD Biosciences) a uma concentração de 1×10^5 células/cm² e foram cultivadas a 37°C em 5% de CO₂ por 24 horas. Então, o meio foi substituído com Hepato-STIM (marca registrada: BD Biosciences) (+EGF, PSG, -FBS), e as células foram ulteriormente cultivadas a 37°C em 5% de CO₂ por 24 horas. Hepato-STIM(+EGF, PSG, -FBS) foi usado como meio de cultura, e as células foram incubadas com meio de cultura contendo composto de teste, β-naftoflavona (aqui em seguida abreviado como β-NF, SIGMA) usado como um controle positivo de CYP1A humano, ou rifampicina (aqui em seguida abreviado como Rif, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) usado como um controle positivo de CYP3A4 humano a 37°C em 5% de CO₂ por cerca de 48 horas. O meio de cultura contendo composto de teste, β-NF ou Rif foi substituído a cada 24 horas. Composto de teste,

β -NF e Rif foram cada um dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), e meio de cultura contendo composto de teste (cuma vezntrações finais; 1, 3 w 10 μ M), β -NF (cuma vezntração final; 10 μ M) ou Rif (cuma vezntração final; 10 μ M) foi preparado por adição deles a Hepato-STIM (+EGF, PSG, -FBS), respectivamente. Cuma vezntração final de DMSO foi austada a ser de 0,1%, e meio de cultura contendo 0,1% de DMSO foi usado para o controle. Depois da conclusão do tratamento, as células foram lavadas com PBS uma vez, e RNA total foi purificado usando-se Kit de Purificação de RNA Total (Applied Biosystems). O RNA total purificado foi submetido a reação de transcrição reversa usando-se Reagentes de transcrição reversa de TaqMan (Applied Biosystems) para sintetizar cDNA, onde oligo dT foi usado como um iniciador. A reação foi realizada usando-se sistema 9700 de Gene Amp PCR a 25°C por 10 minutos, seguido a 48°C por 60 minutos. Então, transcriptase reversa foi desativada a 95°C por 10 minutos. Os níveis de mRNA para CYP1A1 e GAPDH foram quantificados usando-se SYBR Green PCR Core Reagents Kit (Applied Biosystems), e aqueles para CYP1A2 e aquele de CYP3A4 foram medidos usando-se Kit Taqman PCR Core Reagents (Applied Biosystems) e ABI Prism 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems). Seqüências de iniciador e condições de PCR usadas para quantificação de cada mRNA são mostrados nas Tablas 1 e 2, respectivamente.

[TABELA 1]

Alvo	Nome	Seqüência
CYP1A1	hCYP1A1_F1	tggtctcccttctctacactcttgt (SEQ ID NO:1)
	hCYP1A1_R1	atfttccctattacattaaatcaatggttct (SEQ ID NO:2)
CYP1A2	hCYP1A2_F_EJCP	gttcctgcagaaaacagtcca (SEQ ID NO:3)
	hCYP1A2_R_EJCP	ctgtgcttgaacagggcac (SEQ ID NO:4)
	hCYP1A2_probe_EJCP	agcactatcaggactttgacaagaacagtgtct (SEQ ID NO:5)
CYP3A4	hCYP3A4_F_m	gcaggaggaaattgatgcagtt (SEQ ID NO:6)
	hCYP3A4_R_x	gtcaagatactccatctgtagcacagt (SEQ ID NO:7)
	hCYP3A4_probe_m	Acccaataaggcaccaccacacctatga (SEQ ID NO:8)
GAPDH	hGAPDH_F	gaaggtgaaggtcggagtc (SEQ ID NO:9)
	hGAPDH_R	gaagatggtgatggatttc (SEQ ID NO:10)

Condições de PCR conditions

TABELA 2

Temperatura	Tempo	
95	10 min	
94	15 sec	desnaturação
58	20 sec	anelamento
72	30 sec	reação de alongamento

* Um ciclo que consiste de desnaturação, anelamento e reação de alongamento, foi repetido 50 vezes.

<Cálculo da capacidade de induzir CYP>

[00250] A capacidade de um composto de teste para induzir CYP1A1 foi calculada como se segue:

[00251] Capacidade de um composto de teste para induzir CYP1A1 (%) = $\frac{\{[(\text{quantidade de mRNA de CYP1A1 nas células tratadas com composto de teste}) / (\text{quantidade de mRNA de GAPDH nas células tratadas com composto de teste})] / [(\text{quantidade de mRNA de CYP1A1 nas células de controle}) / (\text{quantidade de mRNA de GAPDH em células de controle})] - 1\}}{[(\text{quantidade de mRNA de CYP1A1 nas células$

tratadas com controle positivo)/ (quantidade de mRNA de GAPDH nas células tratadas com controle positivo)]/ [(quantidade de mRNA de CYP1A1 em células de controle)/(quantidade de mRNA de GAPDH em células de controle)] -1} x 100

[00252] A capacidade de induzir CYP1A2 ou CYP3A4 foi calculada do mesmo modo descrito acima.

<Resultados de teste>

[00253] Os resultados com relação aos compostos dos exemplos 1, 4, 5, 7, 14, 16, 20, e 21 são mostrados na Tabela 3. Com um exemplo comparativo, o composto descrito como o exemplo 1 na WO 99/37622 (4-(3-benzoilaminofenil)-6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinalozina) foi usado.

[00254] Os resultados indicavam que os compostos da presente invenção não mostram qualquer potência de indução nos CYPs, enquanto que a potência de indução nos CYPs foi observada no exemplo comparativo.

[TABELA 3]Capacidade de indução em comparação com controle positivo (%)

		CYP1A1	CYP1A2	CYP3A4
Rifampicina	10 μ M			100.0
β -naftoflavona	10 μ M	100.0	100.0	
Exemplo 1	1 μ M	0.1	-0.1	-2.4
	3 μ M	0.6	-0.7	-3.4
	10 μ M	4.6	2.5	-4.0
Exemplo 4	1 μ M	0.1	-1.1	-5.6
	3 μ M	0.4	0.6	-6.1
	10 μ M	1.5	6.1	0.1
Exemplo 5	1 μ M	0.0	-2.0	-6.9
	3 μ M	0.0	-1.3	-6.2
	10 μ M	0.0	0.5	-2.0
Exemplo 7	1 μ M	0.2	0.5	-6.6
	3 μ M	1.8	1.5	-9.8
	10 μ M	5.7	3.1	-11.9
Exemplo 14	1 μ M	0.2	1.2	0.7
	3 μ M	0.3	3.0	-0.1
	10 μ M	0.7	1.8	-1.5
Exemplo 16	1 μ M	0.0	0.2	-0.7
	3 μ M	0.3	3.9	-0.3
	10 μ M	1.0	1.2	2.7
Exemplo 20	1 μ M	0.1	-1.7	-2.0
	3 μ M	0.1	-1.6	-2.1
	10 μ M	0.8	-1.2	-2.2
Exemplo 21	1 μ M	0.0	0.6	-1.2
	3 μ M	0.0	-0.3	-1.6
	10 μ M	0.1	0.4	-2.0
Exemplo comparativo	1 μ M	2.1	7.2	1.6
	3 μ M	18.5	34.3	10.8
	10 μ M	51.9	35.0	17.0

[00255] Os padrões de difração de raios X dos cristais e substância amorfa obtidos no exemplos 22 a 27 foram medidos. Tal medição foi realizada de acordo com o método de medição de difração de raios X em pó descrito em Testes Gerais na Japanese Pharmacopoeia, sob as seguintes condições.

(Apparatus)

[00256] Sistema de Rigaku X-ray DTA: RINT-2000 (fabricado por Rigaku Corporation)

(Método de operação)

[00257] Uma amostra foi moída em um almofariz de ágata, e então foi amostrada sobre uma chapa de cobre. Depois disso, medição foi realizada sob as seguintes condições.

Raios X usado: $\text{CuK}\alpha$ ray

Voltagem do tubo: 40 kV

Corrente do tubo: 200 mA

Fenda divergente: 1/2 deg

Fenda de recebimento: 0,3 mm

Fenda de dispersão: 1/2 deg

Taxa de varredura: 2°/min

Etapas de varredura: 0,02°

Faixa de varredura (2θ): de 5° a 40°

[00258] Os padrões de raios X em pó dos cristais e substância amorfa obtidos nos exemplos 22 a 27 são mostrados nas figuras 3 a 8. Além disso, os picos característicos de ângulos de difração (2θ) são sumarizados na Tabela 4.

[TABELA 4]

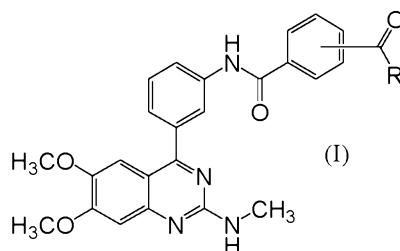
Exemplo	ângulo de difração (2θ)
22	8,2°, 16,5°, 24,5°
23	9,4°, 16,8°, 23,3°
24	8,6°, 9,1°, 23,2°
25	7,0°, 10,4°, 12,6°
26	5,4°, 10,9°, 11,9°

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[00259] A presente invenção provê um agente útil para coceira causada por doença atópica ou semelhantes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



na qual

R representa hidroxila, C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído com C₁₋₆ alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C₁₋₆ alquila.

2. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R-C(=O)- onde R representa hidroxila, C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído com C₁₋₆ alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C₁₋₆ alquila está ligada na posição meta ou para.

3. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R representa hidroxila, C₁₋₃ alcóxi opcionalmente substituído com C₁₋₃ alcóxi, ou amino opcionalmente substituído com C₁₋₃ alquila.

4. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R representa hidroxila, metóxi, etóxi, 1-propóxi, 2-propóxi, metoxietóxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, ou dietilamino.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

ácido metil N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo,

ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo,

N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-

metiltereftalamida, ou um sal do mesmo ,

ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil] tereftalâmico, ou um sal do mesmo,

ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftálico, ou um sal do mesmo,

éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo, ou

éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftalâmico, ou um sal do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

ácido metil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

ácido etil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

N-[3-(6,7-Dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, ou um sal do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

ácido isopropil N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il) fenil]isoftálico, ou um sal do mesmo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que é

éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalâmico, ou um sal do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

éster de 2-metoxietila de ácido N-[3-(6,7-dimetóxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftalâmico, ou um sal do mesmo.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, como um ingrediente ativo, o composto ou um sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

14. Agente antiprurítico, caracterizado pelo fato de que é para doença atópica e compreende, como um ingrediente ativo, o composto ou um sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

15. Agente antiprurítico de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a doença atópica é uma dermatite atópica.

16. Agente antiprurítico, caracterizado pelo fato de que é para coceira na qual um fármaco de esteróide e/ou um agente de antiistamina não são eficazes, compreendendo, como um ingrediente ativo, o composto ou um sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

17. Agente antiprurítico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 14 a 16, caracterizado pelo fato de que a forma de dosagem é uma preparação externa.

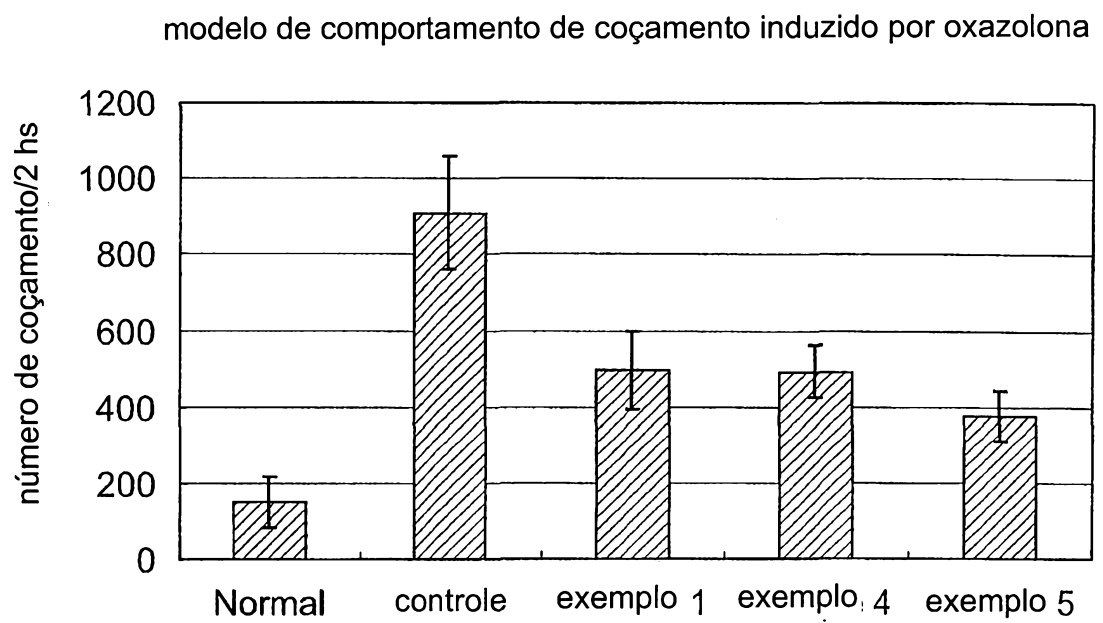
Fig.1

Fig.2

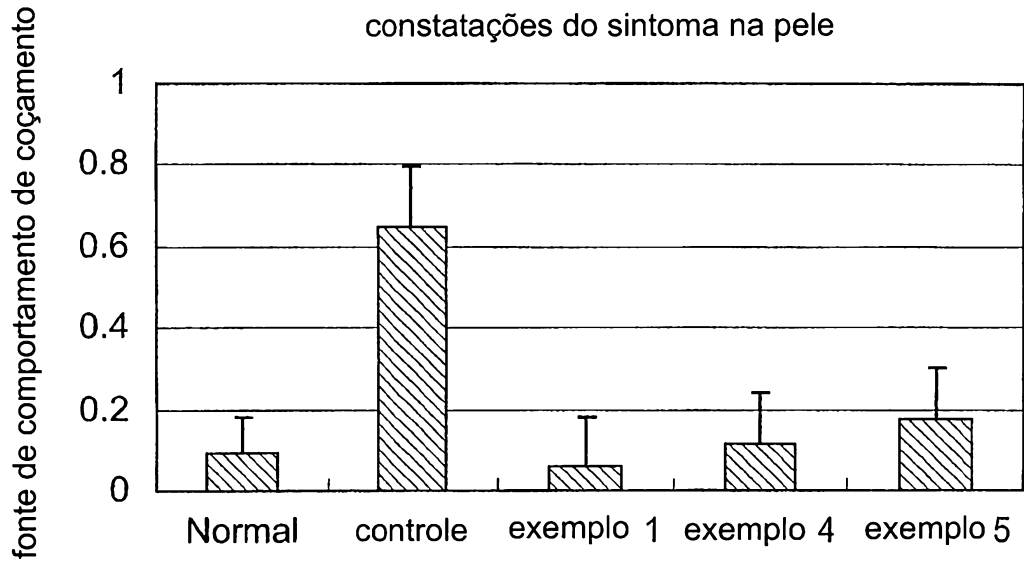


Fig.3

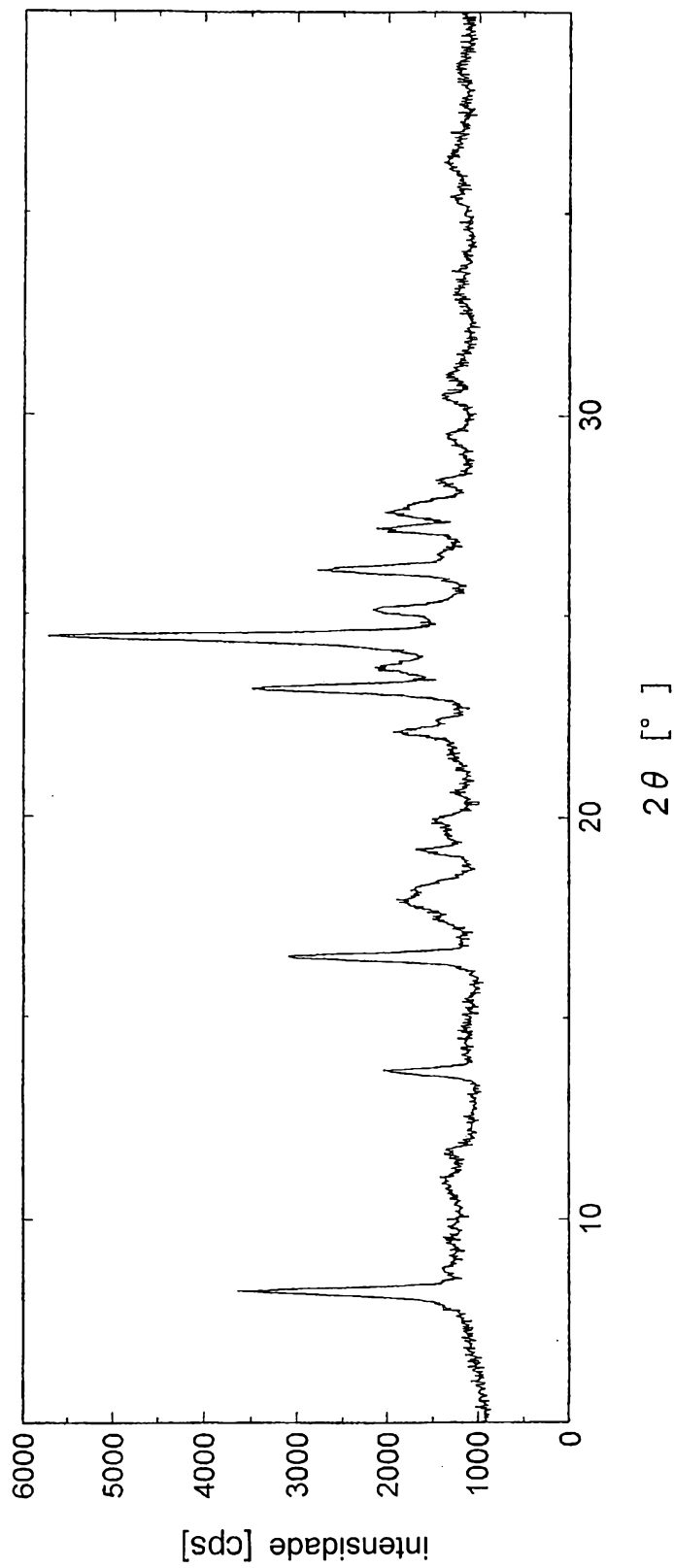


Fig.4

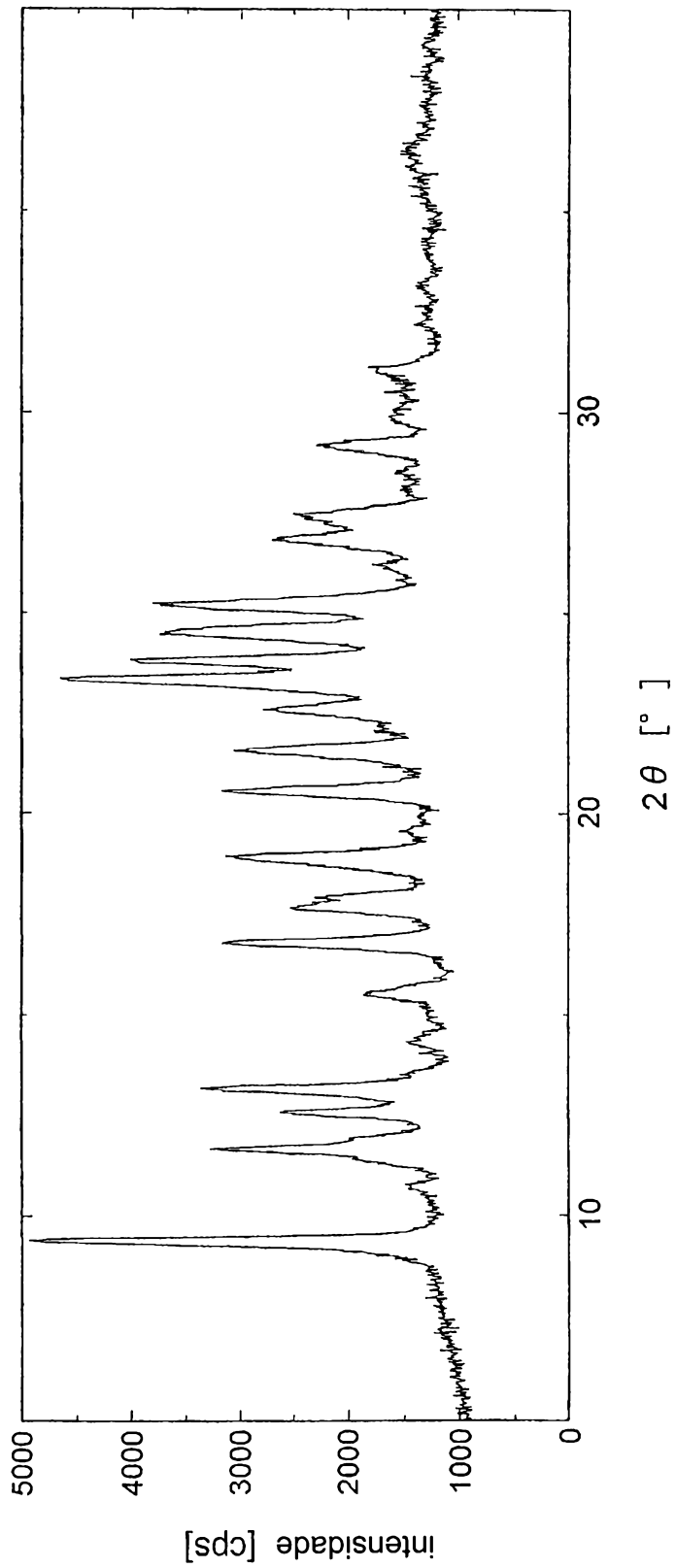


Fig.5

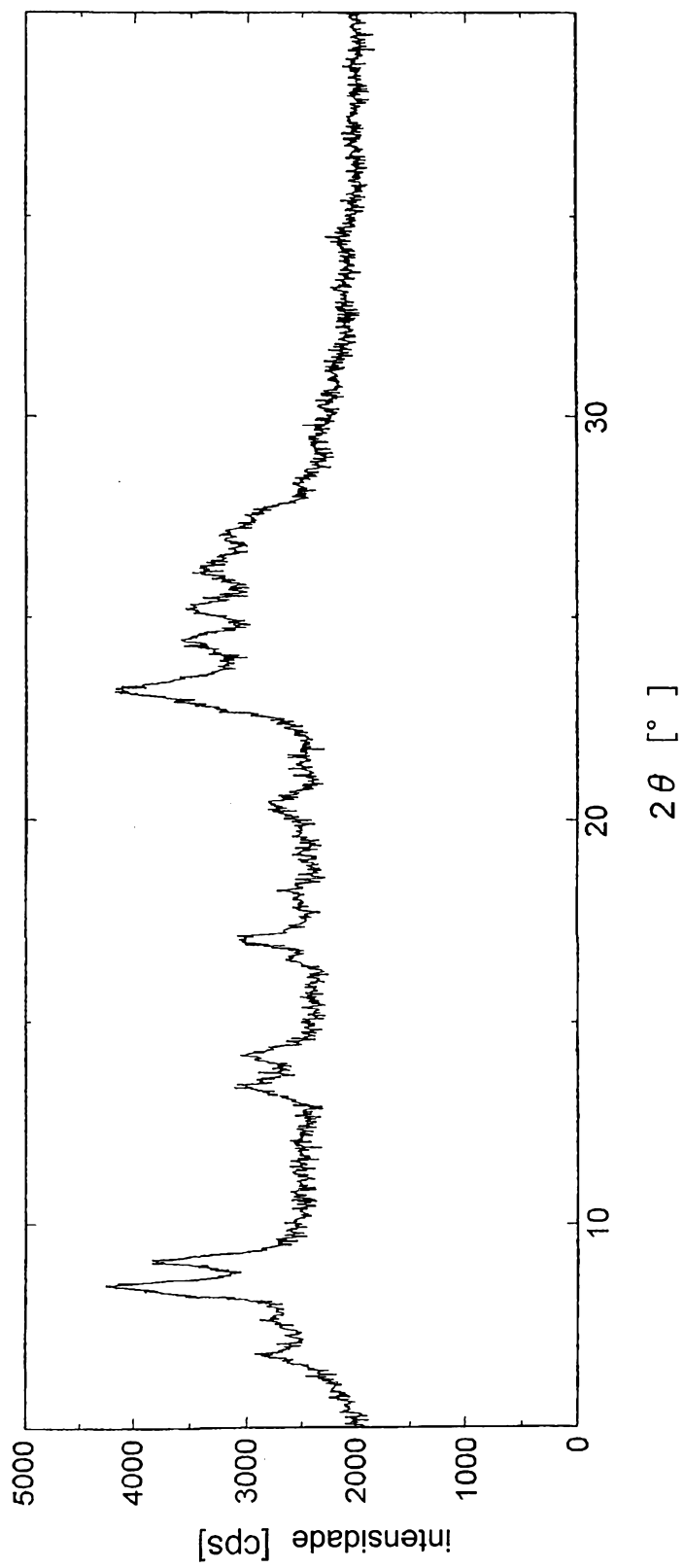


Fig.6

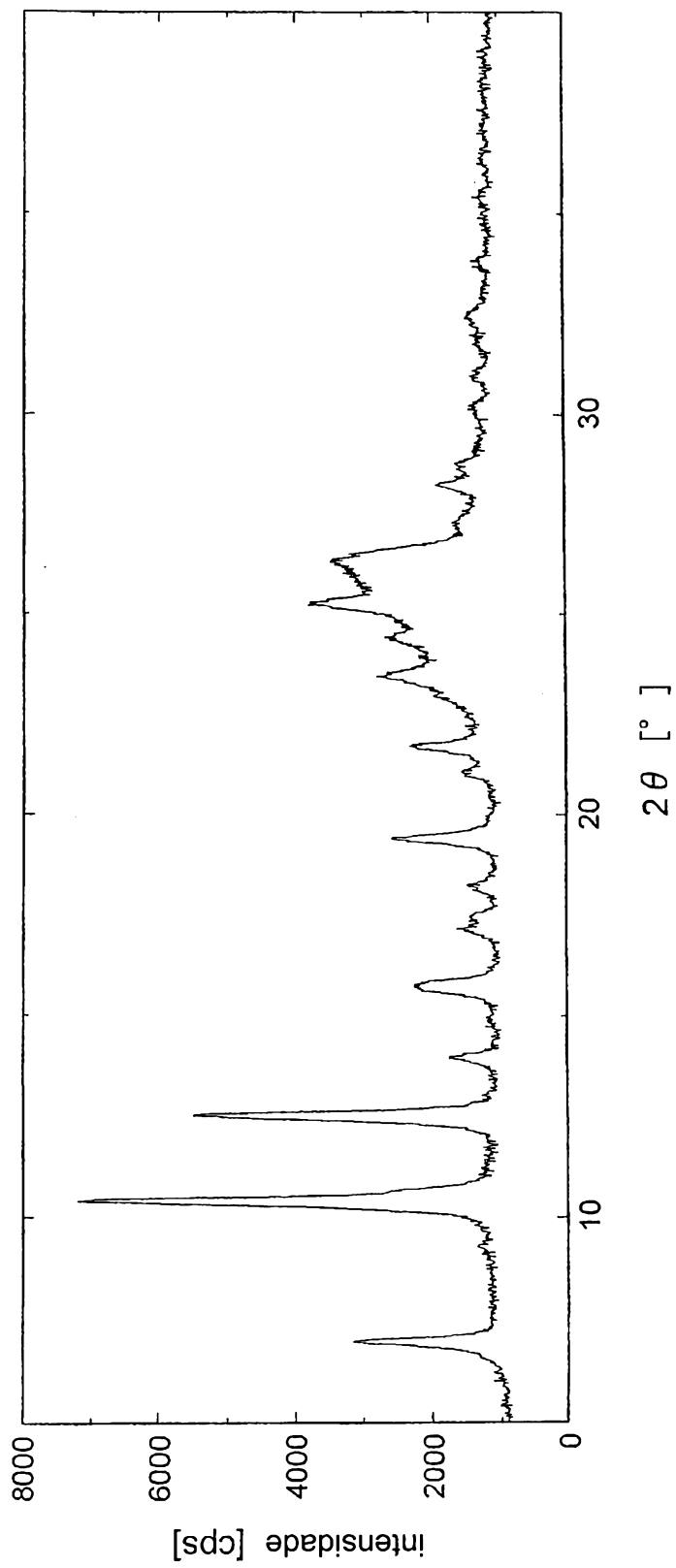


Fig.7

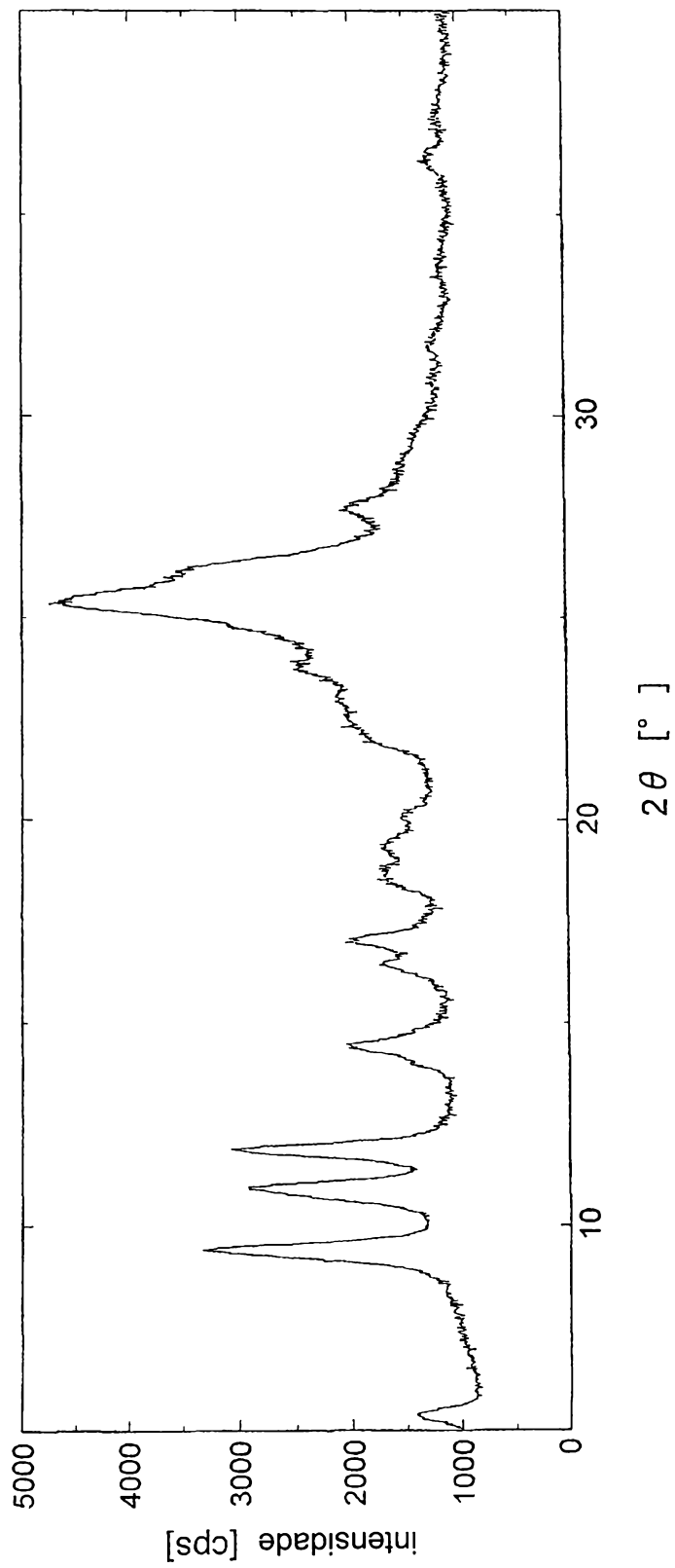


Fig.8

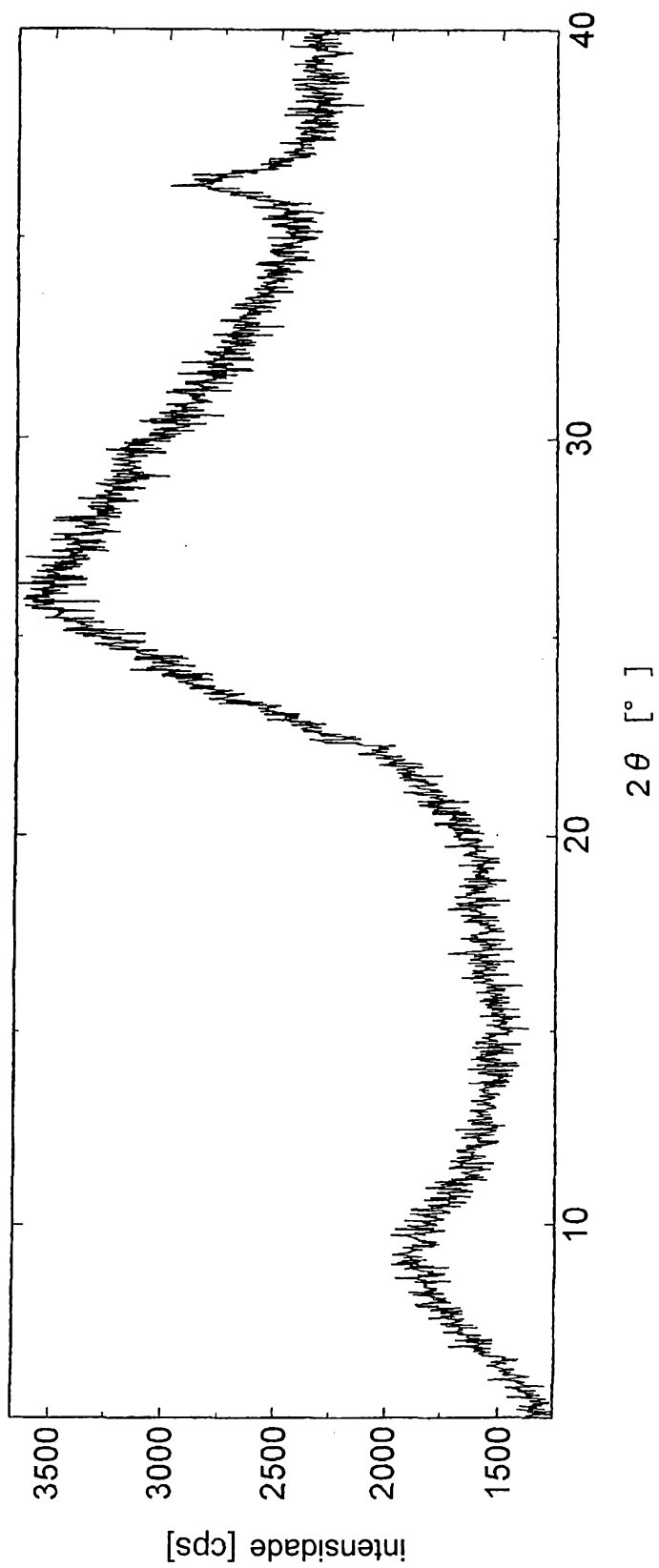


Fig.9

modelo de comportamento de coçamento induzido por oxazolona

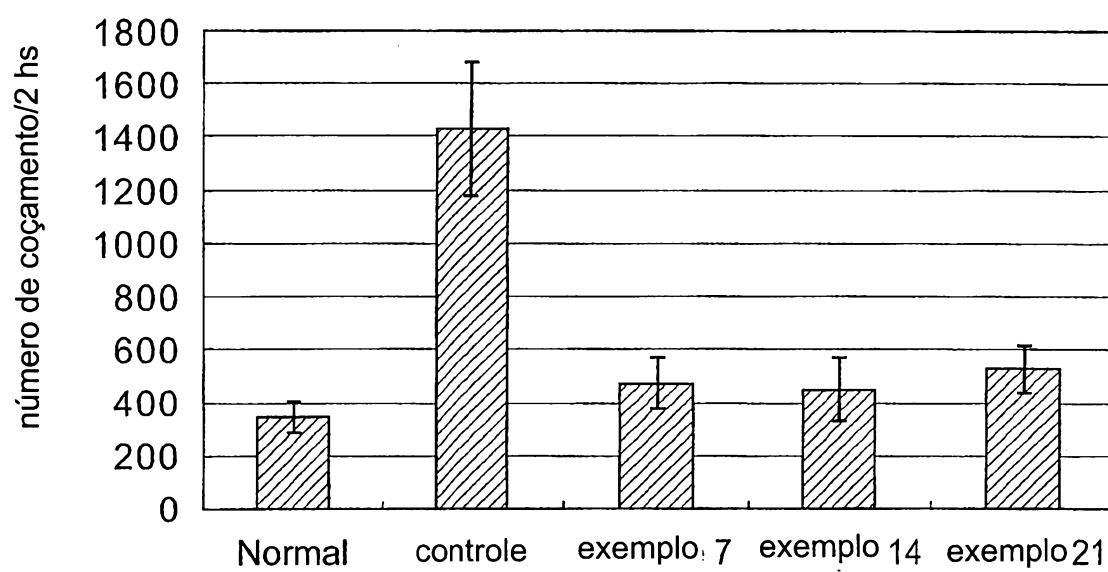


Fig.10

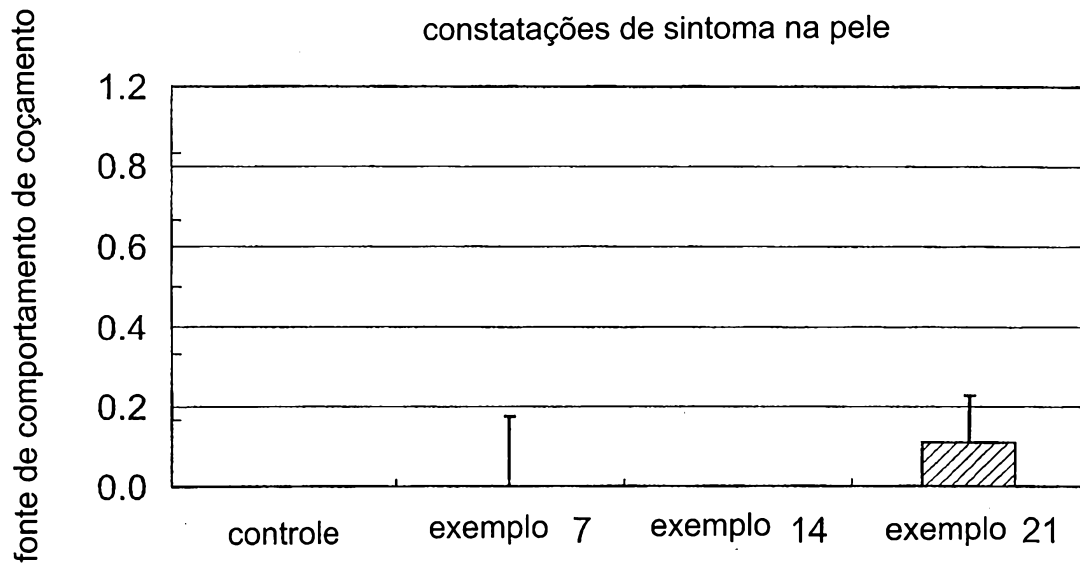


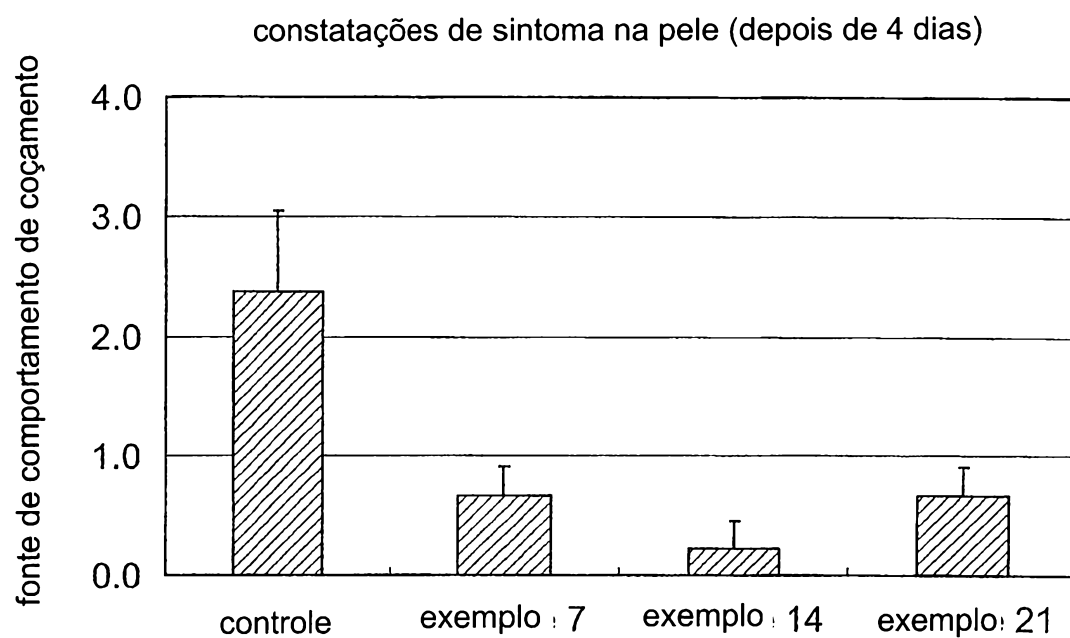
Fig.11

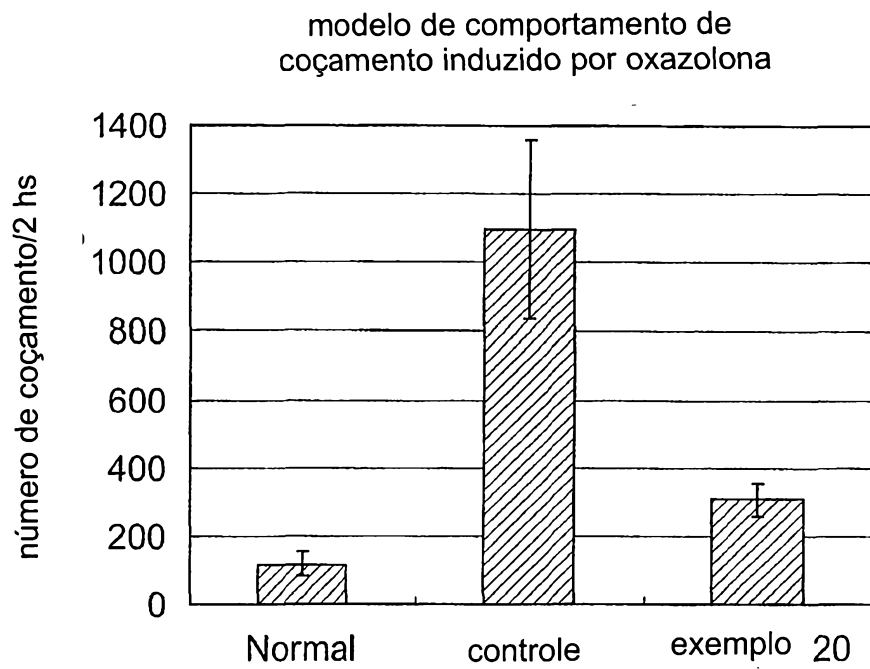
Fig.12

Fig.13

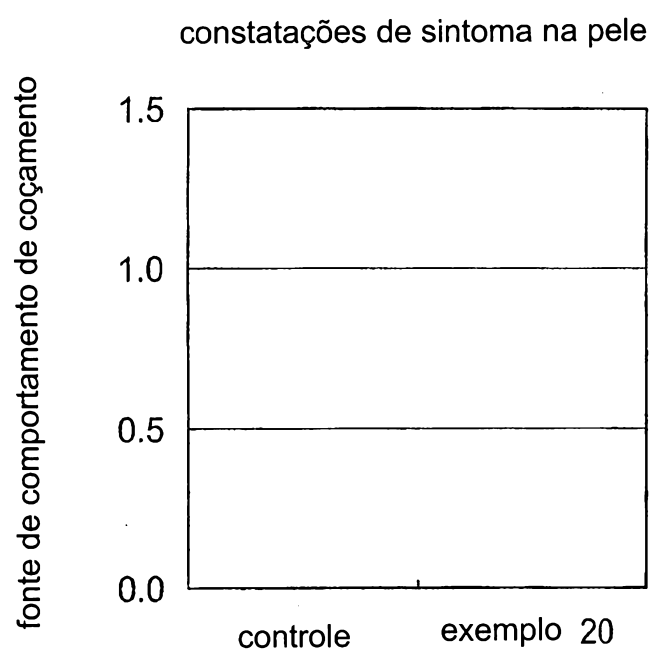


Fig.14

