

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0613693-1 A2**

(22) Data de Depósito: 16/06/2006
(43) Data da Publicação: 25/01/2011
(RPI 2090)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 239/84
A61K 31/517

(54) Título: **AMINAS 8-ALCÓXI-4-METIL-3,4-DIIDRO-QUINAZOLIN-2-ILA E SEUS USOS COMO LIGANTES DO RECEPTOR DA 5-HT5A**

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2005 EP 05 105699.2

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-ROCHE AG

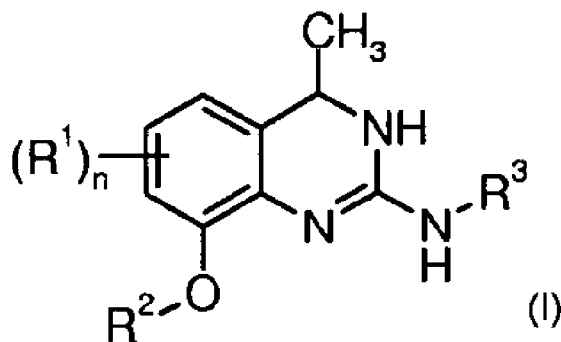
(72) Inventor(es): ALEXANDER ALANINE, JENS-UWE PETERS, LUCA CLAUDIO GOBBI, LUCINDA STEWARD, SABINE KOLCZEWSKI, THOMAS LUEBBERS

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063269 de 16/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/000393 de 04/01/2007

(57) Resumo: AMINAS 8-ALCÓXI-4-M ETIL-3,4-DII DROQUINAZOLIN-2-ILA E SEUS USOS COMO LIGANTES DO RECEPTOR DA 5-HT5A. A presente invenção refere-se dos compostos da fórmula (1) em que: R¹ é hidrogênio, halogênio ou alquila inferior; R² é alquila inferior ou cicloalquila; R³ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por halogênio, cicloalquila ou é benzila, substituída opcionalmente por halogênio; n é O, 1 ou 2; e os sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos da fórmula 1 podem ser usados para o tratamento das doenças relacionadas com os antagonistas do receptor da 5-HT5A, que são a depressão, os distúrbios da ansiedade, a esquizofrenia, o distúrbio do pânico, a agorafobia, a fobia social, o distúrbio compulsivo obsessivo, os distúrbios causados pelo estresse pós-traumático, a dor, os distúrbios da memória, os distúrbios do comportamento alimentar, a disfunção sexual, os distúrbios do sono, a retirada do abuso de drogas, os distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, a demência na doença de Parkinson, o parkinsonismo neuroléptico induzido e discinesias tardias, bem como outros distúrbios psiquiátricos e distúrbios gastrointestinais, tais como a síndrome do cólon irritável.

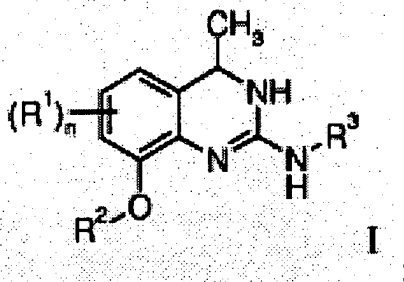




PI0613693-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AMINAS 8-ALCÓXI-4-METIL-3,4-DIIDRO-QUINAZOLIN-2-ILA E SEUS USOS COMO LIGANTES DO RECEPTOR DA 5-HT_{5A}".

A presente invenção refere-se aos compostos de acordo com a
5 fórmula I:



em que:

R¹ é hidrogênio, halogênio ou alquila inferior;

R² é alquila ou cicloalquila inferior;

R³ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por halogênio, ci-
10 cloalquila ou é benzila, substituída opcionalmente pelo halogênio;

n é 0, 1 ou 2;

e sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos de acordo com a fórmula I podem conter alguns átomos de carbono assimétrico. Conseqüentemente, a presente invenção
15 inclui todas as formas estereoisoméricas dos compostos de acordo com a fórmula I, incluindo cada um dos enantiômeros individuais e as misturas dos mesmos.

Encontrou-se que os compostos de acordo com a fórmula I pos-
suem uma boa atividade sobre o receptor da 5-HT_{5A}. Conseqüentemente, a
20 presente invenção fornece o uso de um composto de acordo com a fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a produção de medi-
camentos para o tratamento da depressão (cujo termo inclui a depressão
bipolar, a depressão unipolar, episódios depressivos principais únicos ou
recorrentes com ou sem características psicóticas, características catatôni-
cas, características melancólicas, de características atípicas ou pós-parto,
25 distúrbio afetivo periódico e disritmia, distúrbio depressivo resultante de uma
condição médica generalizada incluindo, mas não limitado a, infarto do mio-

cárdio, diabetes, aborto natural ou aborto), distúrbios da ansiedade (que incluem o distúrbio da ansiedade generalizada e o da ansiedade social), a esquizofrenia, o distúrbio do pânico, agorafobia, fobia social, distúrbios compulsivos obsessivos, distúrbio de estresse pós-traumáticos, dores (particularmente dores neuropáticas), distúrbio da memória (incluindo a demência, distúrbio de amnésia e falhas da memória associadas com a idade), distúrbio de comportamentos alimentares (incluindo distúrbios nervosos e a bulimia nervosa), disfunção sexual, distúrbio do sono (incluindo distúrbios do ritmo circadiano, disfunções do sono, insônia, apnéia do sono e narcolepsia), retirada do abuso de drogas (como a cocaína, o etanol, a nicotina, as benzodiazepinas, o álcool, a cafeína, a fenciclidina e compostos similares da fenciclidina, opiáceos tais como cannabis, heroína, morfina, sedativo hipnótico, anfetaminas ou drogas relacionadas com a anfetamina), distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, demência na doença de Parkinson, parkinsonismo induzido por neurolépticos e disciniasias tardias, bem como outros distúrbios psiquiátricos e distúrbios gastrointestinais tais como a síndrome do cólon irritável (WO 2004/096771).

O neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) modula uma ampla faixa de processos fisiológicos e patológicos no sistema nervoso central e periférico, incluindo a ansiedade, a regulação do sono, a agressividade, a alimentação e a depressão (Hoyer et al., *Pharmacol. Rev.* 46. 157-204, 1994). Tanto a caracterização farmacológica como a clonagem molecular de diversos genes do receptor da 5-HT revelaram que a 5-HT media suas diferentes ações fisiológicas através de uma multiplicidade de subtipos de receptor. Esses receptores pertencem a, pelo menos, duas superfamílias diferentes de proteína: o receptor do canal de íon ligante-bloqueado (5-HT₃) e os receptores transmembrana 7 ligados a proteína G (treze receptores diferentes clonados até agora). Adicionalmente, dentro dos receptores ligados à proteína G, a serotonina exerce suas ações através de uma multiplicidade de mecanismos de transdução de sinal.

A clonagem e a caracterização do receptor humano da serotonina 5-HT_{5A} foram descritas em *FEBS Letters*, 355, 242-246 (1994). A se-

qüência não está proximamente relacionada à aquela de qualquer receptor da serotonina anteriormente conhecido, com a melhor homologia sendo de 35% em relação ao receptor humano da 5-HT_{1B}. Ela codifica uma proteína predita de 357 aminoácidos, com os sete domínios supostos da transmembrana, consistentes com aqueles de um receptor ligado com a proteína G. A seqüência é caracterizada por conter um íntron entre os domínios V e VI da transmembrana. Mais recentemente os mecanismos α de acoplamento com a G_{i/o} foram demonstrados com a inibição da cAMP estimulada pela forskolina e também foram propostas evidências para mecanismos de ligação mais complicados mediados pela proteína G (Francken et al., *Eur. J. Pharmacol.* 361, 299-309, 1998; Noda et al., *J. Neurochem.* 84, 222-232, 2003). Além disso, na WO 2004/096771 é descrito o uso de compostos que são ativos sobre o receptor da serotonina 5-HT_{5A} para o tratamento da depressão, dos distúrbios da ansiedade, da esquizofrenia, do distúrbio do pânico, da agorafobia, da fobia social, do distúrbio compulsivo obsessivo, dos distúrbios causados pelo estresse pós-traumático, da dor, dos distúrbios da memória, da demência, dos distúrbios do comportamento alimentar, da disfunção sexual, dos distúrbios do sono, da retirada do abuso de drogas, dos distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, dos distúrbios psiquiátricos ou dos distúrbios gastrointestinais. O *Journal of Psychiatric Research*, 38, 371-376 (2004), descreve a evidência para um papel significativo potencial do gene 5-HT_{5A} na esquizofrenia e mais especificamente nos pacientes com início dos distúrbios em idade mais avançada.

As indicações preferidas no que diz respeito à presente invenção são o tratamento da ansiedade, depressão, distúrbio do sono e esquizofrenia.

Tal como aqui utilizado, o termo "alquila inferior" significa um grupo composto de cadeias saturadas retas ou ramificadas contendo de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, 2-butila, t-butila e similares. Os grupos alquila preferidos são os grupos com 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "cicloalquila" significa um anel saturado contendo de 3 a

7 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila e similares.

O termo "alcóxi inferior" significa um grupo em que os resíduos alquila são tais como definidos acima, e estão unidos através de um átomo de oxigênio.

O termo "halogênio" significa cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "alquila inferior substituída pelo halogênio" significa um grupo alquila inferior tal como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de halogênio, por exemplo CH_2F , CHF_2 , por CF_3 ou similares.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis de adição ácida" abarca sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como o ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares.

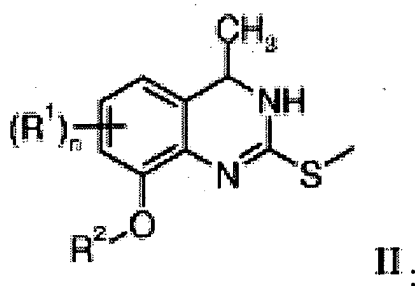
Os compostos preferidos de acordo com a fórmula I são aqueles, em que R^1 é hidrogênio e R^2 é uma alquila inferior, porque exemplo os seguintes compostos: 8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina; 8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina; (2,2-diflúor-etil)-(8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina; (2,2-diflúor-etil)-(8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina; (8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina; (2,2-diflúor-etil)-(8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina; (8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina; 8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina ou (8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina.

Os compostos preferidos de acordo com a fórmula I são aqueles, em que R^1 é hidrogênio e R^2 é cicloalquila, por exemplo, os seguintes compostos: (8-ciclopentilóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina ou (8-ciclopentilóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-(2,2-diflúor-etil)-amina.

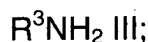
Adicionalmente preferidos são os compostos em que R^1 é uma alquila inferior e/ou o halogênio e R^2 é uma alquila inferior, por exemplo, os seguintes compostos: 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il

amina; (6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-ciclobutil-
amina ou (6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina.

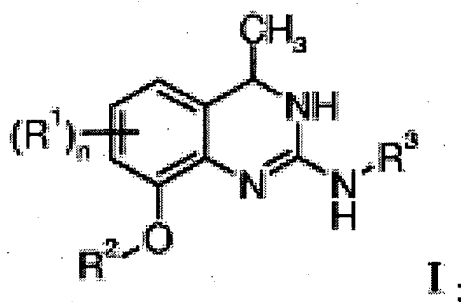
- Os referidos compostos de acordo com a fórmula I e seus sais
farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados pelos métodos conhe-
cidos na técnica, por exemplo, por um processo descrito abaixo, cujo pro-
cesso compreenda:
- reagir um composto da fórmula:



com um amina da fórmula:



- para formar um composto da fórmula:

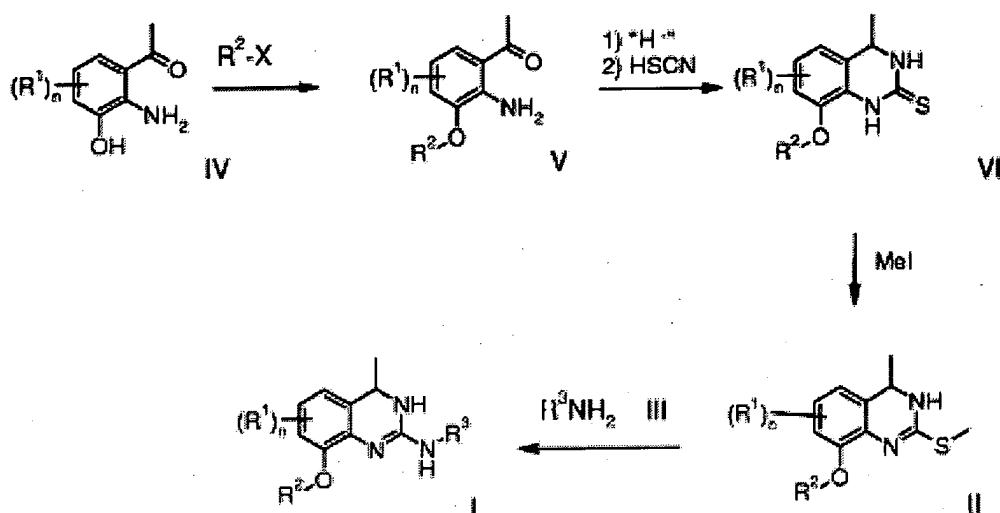


em que R^1 , R^2 e R^3 e n são tal como descrito acima, e se desejado, conver-
tendo os compostos obtidos no sal de adição ácida farmaceuticamente acei-
tável.

- Nos exemplos de 1 a 21 e nos seguintes esquemas 1 e 2 é des-
crita mais detalhadamente a preparação dos compostos de acordo com a
fórmula I. Os materiais de partida são compostos conhecidos ou podem ser
preparados de acordo com os métodos conhecidos na técnica.

Os compostos de acordo com a fórmula I podem ser preparados
de acordo com o seguinte esquema 1:

- Esquema 1:

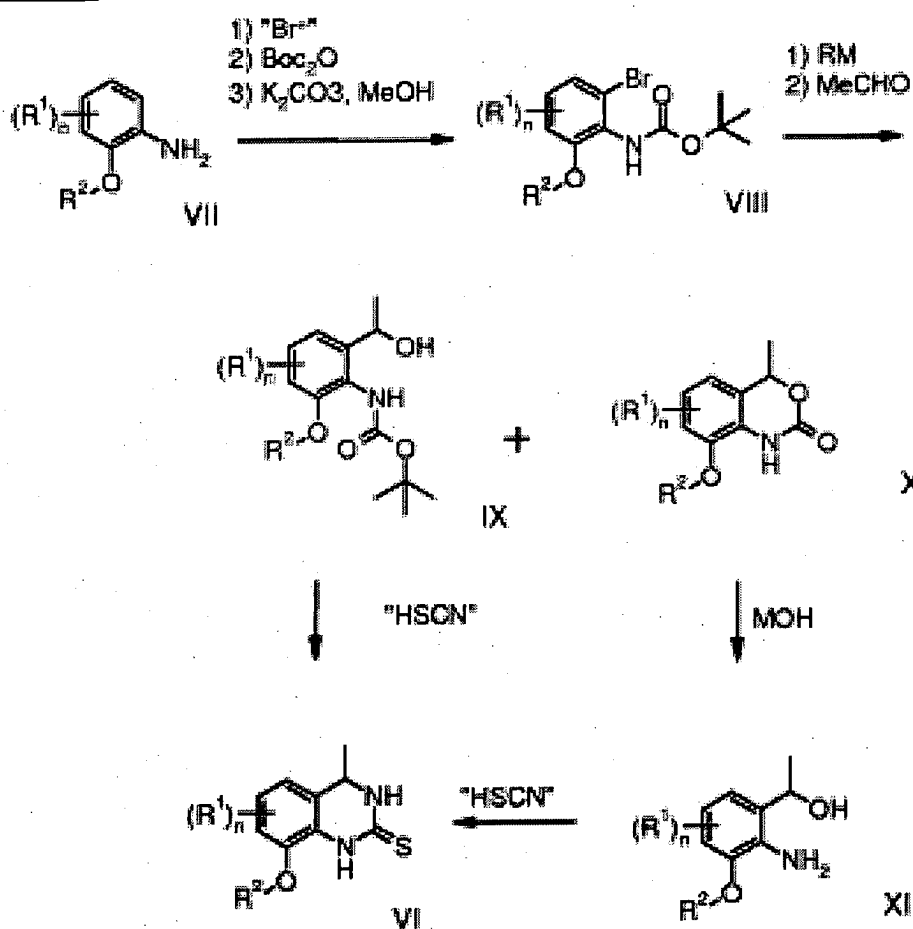


- Uma 2'-amino-3'-hidroxiacetofenona IV é o-alkilada com um agente alkilante, tal como um halogeneto da alkila (R^2X), em um solvente apropriado, tal como DMF, na presença de uma base, tal como o carbonato de potássio. A 1-(2-amino-3-alcóxi-fenil)-etanona V resultante é reagida com
- 5 um reagente de transferência de hidreto (" H^- "), tal como o boroidreto de sódio, em um solvente apropriado, tal como o etanol, para formar um intermediário que possa ser transformado por HSCN (que pode ser gerado *in situ* a partir do sal de tiocianato, por exemplo, KSCN, e um ácido, por exemplo H-Cl) na tiouréia cíclica VI. O composto de acordo com a fórmula VI é reagido
- 10 com um agente de metilação, tal como o iodeto de metila, em um solvente apropriado, tal como a acetona, para formar uma 8-alcóxi-4-metil-2-metilsulfanil-3,4-diidro-quinazolina II, que possa geralmente ser isolada como um sal do ácido iodrato a partir da mistura reacional por filtração. O composto de acordo com a fórmula II é então aquecido com uma amina de acordo
- 15 com a fórmula R^3NH_2 em um solvente apropriado, tal como a acetonitrila, opcionalmente em um forno de microonda. A 8-alcóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina I pode então ser isolada da mistura reacional através de purificação convencional.

- Como alternativa, a tiouréia cíclica VI pode sintetizada a partir da
- 20 anilina VII através da 2-bromo-anilina VIII protegida com (mono-BOC), que pode ser gerada por brominação com um agente de brominação, por exemplo, a NBS, em um solvente polar, por exemplo, a acetonitrila, na temperatura ambiente e posterior proteção direta com mono-BOC através do anidrido

de BOC, na presença de uma base, por exemplo, DMAP, em um solvente, por exemplo, cloreto de metileno ou através de um procedimento em duas etapas: di-BOCilação com anidrido de BOC em um solvente, por exemplo, THF, sob refluxo e com uma monodesproteção seletiva com uma base, por exemplo, carbonato de potássio, em um solvente nucleofílico, por exemplo, metanol.

Esquema 2:



A desprotonação e a troca do halogeneto metálico por um reagente organometálico, por exemplo, $n\text{-BuLi}$, em um solvente polar, por exemplo THF, em temperatura baixa e extinção do intermediário organometálico com acetaldeído produzem ou o derivado do álcool IX ou o carbamato cíclico X. X pode ser hidrolisado com uma base, por exemplo, hidróxido de potássio, em um solvente polar, por exemplo, água/metanol, em uma temperatura mais alta, para formar o álcool XI. Ambos os intermediários IX e X podem ser transferidos para a tiouréia cíclica VI através do método descrito no

Esquema 1.

As Seguintes Abreviaturas Foram Usadas:

DMF = N,N-dimetilformamida;

THF = tetrahidrofurano;

5 DMAP = 4-dimetilamino piridina;

RM = reagente organometálico;

MOH = hidróxido inorgânico, tal como o hidróxido de potássio ou o hidróxido de sódio.

Tal como mencionado anteriormente, os compostos de acordo com a fórmula I e seus sais de adição farmacologicamente úteis possuem propriedades farmacêuticas valiosas. Encontrou-se que os compostos de acordo com a presente invenção são ativos sobre o receptor da 5-HT_{5A} e conseqüentemente apropriados para o tratamento da depressão, dos distúrbios da ansiedade, da esquizofrenia, dos distúrbios do pânico, da agorafobia, da fobia social, do distúrbio compulsivo obsessivo, dos distúrbios causados pelo estresse pós-traumático, da dor, do distúrbio da memória, da demência, dos distúrbios do comportamento alimentar, da disfunção sexual, dos distúrbios do sono, da retirada do abuso de drogas, dos distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, dos distúrbios psiquiátricos ou dos distúrbios gastrointestinais.

Descrição do Teste

Um ensaio de ligação com o radioligante [³H]LSD foi usado para determinar a afinidade dos compostos para o receptor recombinante humano da 5-HT_{5A}, nas membranas a partir dos receptores da 5-HT_{5A} expressados transientemente no (cDNA) das células embrionárias EBNA do rim humano (HEK-EBNA). O tampão de ensaio consistiu de tampão Tris (50 mM) contendo EGTA a 1 mM e MgCl₂ a 10 mM (pH 7,4) e pargilina a 10 µM. O ensaio de ligação foi realizado em placas de 96 cavidades na presença de [³H]LSD (aproximadamente 1 nM), aproximadamente 2 µg/cavidade da proteína da membrana, e 0,5 mg de pérolas de ysi-poli-l-lisina sobre SPA em um volume final do 200 µl de tampão. A ligação não específica foi definida usando metiotepina a 2µM. Os compostos foram testados em 10 concentra-

ções. Todos os ensaios foram conduzidos em duplicata e repetidos pelo menos duas vezes. As placas do ensaio foram incubadas por 120 minutos na temperatura ambiente antes da centrifugação. O ligante ligado foi determinado usando um contador de cintilação da Packard Topcount. Os valores de IC_{50} foram calculados usando um programa não linear de ajuste de curva e os valores de K_i foram calculados usando a equação de Cheng-Prusoff.

A atividade dos compostos preferidos de acordo com a presente invenção ($\leq 0,05 \mu M$) é descrita na tabela abaixo:

Exemplo	$K_i(\mu M)$	Exemplo	$K_i(\mu M)$
1	0,00634	8	0,03724
2	0,00996	9	0,03844
3	0,01409	16	0,01616
4	0,02322	17	0,02239
5	0,02543	18	0,0047
6	0,02816	19	0,0475
7	0,0345	20	0,04264

Os compostos de acordo com a fórmula I e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a fórmula I podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas por via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser efetuada por via retal, por exemplo, na forma de supositórios, por via parenteral, por exemplo, na forma de soluções para injeção.

Os compostos de acordo com a fórmula I podem ser processados com veículos farmacêuticamente inertes, inorgânicos ou orgânicos para a produção de preparações farmacêuticas. Podem ser usados a lactose, o amido de milho ou os derivados dos mesmos, o talco, os ácidos esteáricos ou seus sais e similares, por exemplo, como tais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Os veículos apropriados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vege-

tais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo, entretanto, é geralmente necessário no caso das cápsulas de gelatina macia. Os veículos apropriados para a produção das soluções e dos xaropes são, por exemplo, água, poli-
5 óis, glicerol, óleo vegetal e similares. Os veículos apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, poli-
óis líquidos ou semi-líquidos e similares.

As preparações farmacêuticas podem, além disso, conter conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes umectantes, emulsifican-
10 tes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Eles podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Os medicamentos contendo um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo te-
15 rapeuticamente inerte são também um objeto da presente invenção, tal como é um processo para a sua produção, que compreende produzir um ou mais compostos de acordo com a fórmula I e/ou seus sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis e, se desejáveis, uma ou mais de outras substâncias terapeuticamente valiosas na forma de uma administração farmacêu-
20 tica juntamente com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

As indicações mais preferidas de acordo com a presente invenção são aquelas, que incluem o distúrbio do sistema nervoso central, por exemplo, o tratamento da ansiedade, da depressão, dos distúrbios do sono e da esquizofrenia.

25 A dosagem pode variar dentro de amplos limites e, naturalmente, terá que ser ajustada de acordo com as exigências individuais de cada caso em particular. No caso da administração oral a dosagem para adultos pode variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por dia de um composto de acordo com a fórmula geral I ou da quantidade cor-
30 respondente de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A dosagem diária pode ser administrada como uma única dose ou em doses divididas e, adicionalmente, o limite superior pode também ser excedido quando se en-

contra indicação para tal.

Formulação de Comprimido (Granulação úmida)

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	Composto da fórmula I	5	25	100	500
2	Lactose anidra DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	Celulose microcristalina	30	30	30	150
5	Estearato de magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimento de Produção

1. Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.
- 5 2. Secar os grânulos a 50°C.
3. Passar os grânulos através de equipamento de moagem apropriado.
4. Adicione o item 5 e misture por três minutos; comprima em uma prensa apropriada.

Formulação de Cápsulas

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	Composto da fórmula I	5	25	100	500
2	Lactose hidratada	159	123	148	-
3	Amido de milho	25	35	40	70
4	Talco	10	15	10	25
5	Estearato de magnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

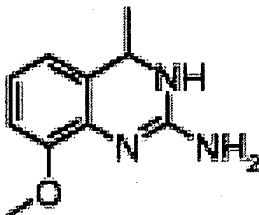
10 Procedimento de Produção

1. Misturar os itens 1, 2 e 3 em um misturador adequado por 30 minutos.
2. Adicionar os itens 4 e 5 e misturar por 3 minutos.
3. Encher em cápsulas adequadas.

Os compostos de acordo com a fórmula I podem ser preparados

- 15 tal como mostrado na seguinte descrição:

Exemplo 1:

8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina.a) 1-(2-amino-3-metóxi-fenil)-etanona.

Sob uma atmosfera de nitrogênio, o iodeto de metila (1,35 g, 10 mmols) e do carbonato de potássio (4,39 g, 320 mmols) foram adicionados a uma solução de 2'-amino-3'-hidróxi acetofenona (960 mg, 6 mmols, TCI Europa) em DMF (6 ml). A mistura reacional foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente, durante e durante esse tempo a cor da mistura mudou de marrom claro para verde escuro. A mistura foi então desenvolvida por extração com H₂O/acetato de etila, secagem da fase orgânica (Na₂SO₄), e evaporação do solvente. O composto do título (960 mg, 92%) foi isolado do resíduo por cromatografia em coluna (sílica-gel, heptano/acetato de etila = 100/0 até 70/30).

¹H RMN (d₆-DMSO): δ 2,50 (6H, s), 6,54 (1H, dd), 6,90 (2H, bs), 6,99 (1H, d), 7,36 (1H, d).

b) 8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-1H-quinazolinona-2-tiona.

Sob uma atmosfera de nitrogênio e em uma temperatura de 65°C, boroidreto de sódio (154 mg, 4 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-(2-amino-3-metóxi-fenil)-etanona (960 mg, 6 mmols) em etanol (8 ml). Após agitar a 65°C durante a noite, água (5 ml), uma solução de tiocianato de potássio (620 mg, 6 mmols) em água (3 ml), e uma solução de HCl conc. (3 ml) em água (4 ml) foram adicionados subseqüentemente. A mistura foi então agitada por umas 3 horas adicionais a 65°C. Durante o resfriamento, o solvente foi evaporado e o resíduo foi tomado em água/acetato de etila. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), e o solvente foi evaporado. A cromatografia (sílica-gel, heptano/acetato de etila = 100/0 a 70/30) produziu o composto do título 700 mg, 58%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,53 (3H, d), 3,87 (3H, s), 4,73 (1H, q), 6,66 (1H, d), 6,77 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 8,26 (2H, bs).

c) Iodrato de 8-metóxi-4-metil-2-metilsulfanil-3,4-diidro-quinazolina.

O iodeto de metila (1,92 g, 14 mmols) foi adicionado a uma solução de 8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-1H-quinazolinona-2-tiona (940 mg, 5 mmols) em acetona (6 ml) e na mistura foi agitada por 3 h na temperatura ambiente. O composto do título foi precipitado (1,2 g, 76%), separado por filtração e usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

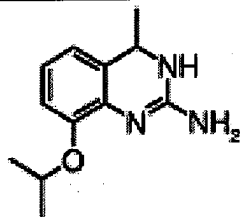
^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1,43 (3H, d), 2,71 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,97 (1H, q), 6,90 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,25 (1H, dd).

d) 8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina.

Uma solução de iodrato de 8-metóxi-4-metil-2-metilsulfanil-3,4-diidro-quinazolina (610 mg, 1,7 mmol) em uma mistura da acetonitrila (6 ml) e amônia aquosa (25%, 1,2 ml) foi aquecida em um tubo selado sobre um agitador por 48 h a 80°C. O composto do título (158 mg, 46%, MS: $m/e = 192.1[M+H^+]$) foi isolado da mistura reacional por procedimento de HPLC de fase reversa (coluna C18 50x20 mm da YMC CombiPrep, gradiente de solvente de 1% a 99% de CH_3CN em 0,05% de trietilamina (aq) durante 5,0 min, $\lambda = 230$ nm, taxa de fluxo de 40 ml/min) como um sólido.

Exemplo 2:

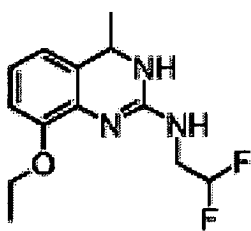
8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina



O composto do título (MS: $m/e = 220,3 [M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de isopropila na etapa a). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) [130°C (15 minutos) e subsequente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 3:

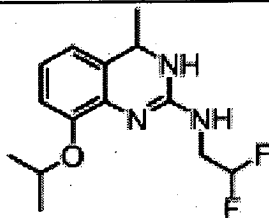
(2,2-difluór-etil)-(8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina



O composto do título (MS: $m/e = 270,4$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de etila na etapa a). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subsequente 170°C (30 minutos)].

5 Exemplo 4:

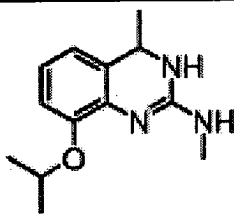
(2,2-difluoro-etil)-(8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina



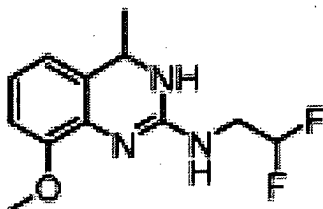
O composto do título (MS: $m/e = 284,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de isopropila na etapa a) e 2,2-difluoroetilamina (10 eq) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subsequente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 5:

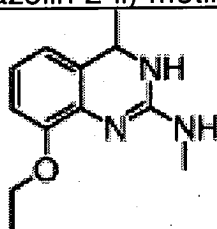
(8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina



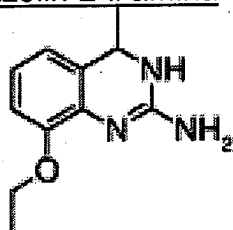
O composto do título (MS: $m/e = 234,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de isopropila na etapa a) e metilamina (8M em etanol, 10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subsequente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 6:(2,2-difluór-etil)-(8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina

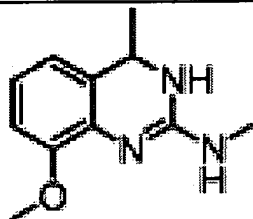
O composto do título (MS: $m/e = 256,4$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1, usando-se 2,2-difluoroetilamina (10 eq.) na etapa d).

5 Exemplo 7:(8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina

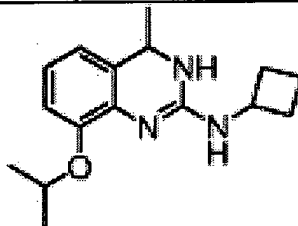
O composto do título (MS: $m/e = 220,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de etila na etapa a) e metilamina (8 M em etanol, 10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 8:8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina

O composto do título (MS: $m/e = 206,2$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de etila na etapa a). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 9:(8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina

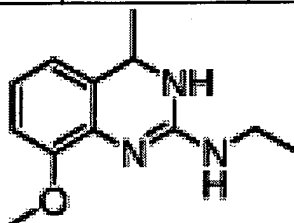
- O composto do título (MS: $m/e = 206,1$ [$M+H^+$]) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando-se metilamina (8 M em etanol, 10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) [130°C (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 10:Ciclobutil-(8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina

- O composto do título (MS: $m/e = 274,4$ [$M+H^+$]) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de isopropila na etapa a) e ciclobutilamina (10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) [130°C (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

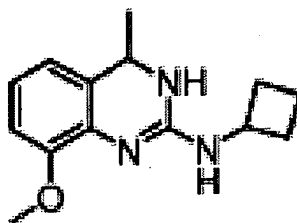
Exemplo 11:

- 15 Etil-(8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina



O composto do título (MS: $m/e = 220,3$ [$M+H^+$]) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando etilamina (10 eq.) na etapa d).

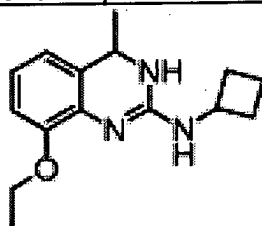
Exemplo 12:Ciclobutil-(8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina



O composto do título (MS: $m/e = 246,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao Exemplo 1 usando ciclobutilamina (10 eq.) na etapa d).

Exemplo 13:

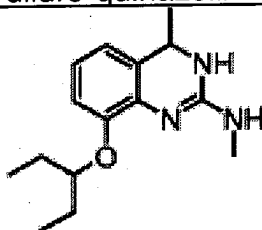
Ciclobutil-(8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina



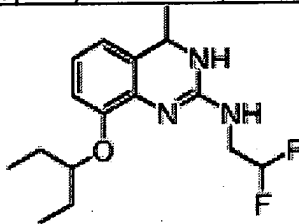
- 5 O composto do título (MS: $m/e = 260,1$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando o iodeto de etila na etapa a) e ciclobutilamina (10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 14:

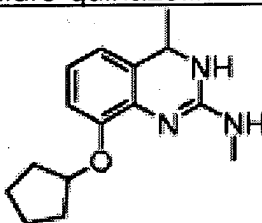
- 10 [8-(1-etil-propóxi)-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il]-metil-amina



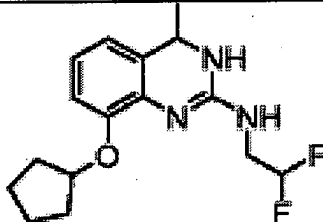
- O composto do título (MS: $m/e = 262,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando 3-bromopentano na etapa a) e metilamina (8M em etanol, 10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) $[130^\circ\text{C}$ (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 15:(2,2-difluór-etil)-[8-(1-etil-propóxi)-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il]-amina

O composto do título (MS: m/e = 312,3 [M+H⁺]) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando 3-bromopentano na etapa a) e 2,2-difluoroetilamina (10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) [130°C (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

Exemplo 16:(8-ciclopentilóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina

O composto do título (MS: m/e = 260,3 [M+H⁺]) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando bromociclopentano na etapa a) e metilamina (8M em etanol, 10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) [130°C (15 minutos) e subseqüentemente 170°C (30 minutos)].

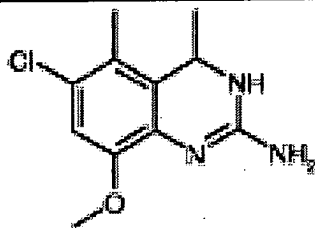
Exemplo 17:(8-ciclopentilóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-(2,2-difluór-etil)-amina

O composto do título (MS: m/e = 310,4 [M+H⁺]) foi preparado em analogia ao exemplo 1 usando bromociclopentano na etapa a) e 2,2-difluoroetilamina (10 eq.) na etapa d). Um forno de microondas foi usado para o aquecimento na etapa d) [130°C (15 minutos) e subseqüentemente

170°C (30 minutos)].

Exemplo 18:

6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina



a) 2-bromo-4-cloro-6-metóxi-3-metil-fenilamina

- 5 N-bromossuccinimida (3,9 g, 22 mmols) foi adicionada a 4-cloro-2-metóxi-5-metilanilina (4,04 g, 20 mmols) dissolvida em acetonitrila (200 ml). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, cloreto de metileno) para render o composto do título (3,1 g, 62% como um sólido alaranjado).

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,42 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,22 (2H, bs), 6,77 (1H, s).

MS (EI): $m/e = 249,0/250,9$ [M^+].

b) N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-2-bromo-4-cloro-6-metóxi-3-metil-fenilamina.

- 15 Anidrido de BOC (6,1 g, 28 mmols) dissolvido em THF (30 ml) foi adicionado a 2-bromo-4-cloro-6-metóxi-3-metil-fenilamina (3,2 g, 12,8 mmols) e a DMAP (156 mg, 1,3 mmol) dissolvido em THF (100 ml). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, e refluxada então por 20 horas. Foi adicionado o anidrido de BOC (6,1 g, 28 mmols) e DMAP (156 mg, 1,3 mmol) e a reação foi aquecida por refluxo por 4 horas. O solvente foi
- 20 evaporado e o resíduo foi dissolvido em éter dietílico, lavado duas vezes com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N resfriada com gelo, uma vez com uma solução aquosa saturada da cloreto de sódio, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e o solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado com uma mistura 1:1 de heptano e éter dietílico por 15 minutos. O produto foi precipi-
- 25 tado como um sólido e separado por filtração (2,5 g). O filtrado foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, heptano/éter dietílico = 1/1) para render o composto do título (4,33 g, 75%) como um sólido amarelo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,41 (18H, s), 2,48 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,91 (1H, s).

MS: $m/e = 450,1/452,2$ $[M+H^+]$.

c) Éster terc-butílico do ácido (2-bromo-4-cloro-6-metóxi-3-metil-fenil)-carbâmico

Uma suspensão de N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-2-bromo-4-cloro-6-metóxi-3-metil-fenilamina (4,1 g, 9,1 mmols) em metanol (90 ml) foi aquecida ao refluxo com carbonato de potássio (3,77 g, 27 mmols) por 2 dias. A reação foi filtrada, lavada com metanol e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico, lavado com solução aquosa de ácido clorídrico 1N gelada e com uma solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado por 15 minutos com heptano. O produto (2,6 g, 82%) foi precipitado como um sólido esbranquiçado e isolado por filtração.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,49 (9H, s), 2,47 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,95 (1H, sb), 6,92 (1H, s).

MS (EI): $m/e = 349,0/351,1$ $[M^+]$

d) 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-1,4-diidro-benzo[d][1,3]oxazinona-2

O n-butil-lítio (1,6 M em hexano, 5,1 ml, 8,1 mmols) foi adicionado gota a gota sob nitrogênio a -78°C a uma solução do éster terc-butílico do ácido (2-bromo-4-cloro-6-metóxi-3-metil-fenil)-carbâmico (1,3 g, 3,7 mmols) em THF (22 ml). A reação foi agitada por 15 minutos a -78°C e foi adicionado o acetaldeído (480 μl , 8,4 mmols). A reação foi aquecida durante a noite até a temperatura ambiente e foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 ml), a reação foi diluída com água e extraída duas vezes com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tratado com heptano e um pouco de cloreto de metileno. O composto do título foi separado por filtração como um sólido amarelo. O filtrado foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, heptano/acetato de etila = 1/1) para produzir uma outra batelada do produto, que produziram um rendimento combinado de 708 mg (79%).

RMN (CDCl_3): δ 1,56 (3H, d), 2,21 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,60 (1H, q), 6,85

(1H, s).

MS: $m/e = 242,3$ $[M+H^+]$.

e) 1-(2-amino-5-cloro-3-metóxi-6-metil-fenil)-etanol

Uma solução aquosa do hidróxido de potássio 1N (13,5 ml, 13,5 mmols) foi adicionada a 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-1,4-diidro-benzo[d][1,3]oxazinona-2 (0,66 g, 2,7 mmols) dissolvida em metanol (13,5 ml). A reação foi aquecida por 6 horas sob refluxo. Foi formado um precipitado sólido. Após resfriamento a reação foi diluída com água e o composto do título separado por filtração, lavado com água e seco para produzir um sólido esbranquiçado (512 mg, 88%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,56 (3H, d), 2,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,37 (1H, q), 6,72 (1H, s).

MS: $m/e = 216,4$ $[M+H^+]$.

f) 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-1H-quinazolinona-2-tiona

Na temperatura ambiente e sob uma atmosfera de nitrogênio o tiocianato de potássio (262 mg, 2,7 mmols) foi dissolvido em água (2,8 ml) e depois na solução aquosa concentrada de ácido clorídrico (0,7 ml) e foi adicionado ao 1-(2-amino-5-cloro-3-metóxi-6-metil-fenil)-etanol. A reação foi aquecida por 2 horas a 95°C, resfriada e agitada durante a noite na temperatura ambiente. O composto do título foi precipitado, separado por filtração e lavado com água e etanol para render um sólido amarelo (494 mg, 78%).

^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1,20 (3H, d), 2,16 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,56 (1H, mq), 7,05 (1H, s), 8,73 (1H, bs), 9,11 (1H, bs).

MS: $m/e = 257,3$ $[M+H^+]$.

g) Iodato de 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-2-metilsulfanil-3,4-diidro-quinazolina.

O iodeto de metila (814 mg, 5,7 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-1H-quinazolinona-2-tiona (491 mg, 1,9 mmol) em acetona (5,7 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com o éter dietílico e o composto do título foi precipitado (808 mg, 100%), separado por filtração como um sólido branco e usado sem purificação adicional na etapa se-

guinte.

^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1,32 (3H, d), 2,22 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,42 (2H, bs), 3,90 (3H, s), 4,94 (1H, q), 7,23 (1H, s).

MS: $m/e = 271,3$ [$M+H^+$].

5 h) 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina

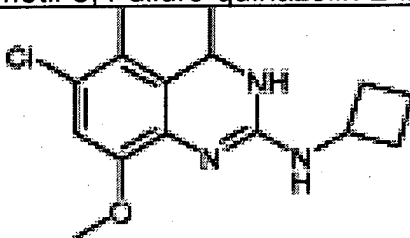
O iodrato de 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-2-metilsulfanil-3,4-diidro-quinazolina (119 mg, 0,30 mmol) foi suspenso em uma mistura de hidróxido de amônio (0,22 ml, 25% em H_2O , 3 mmols) e acetonitrila (0,9 ml), e aquecidos em um forno de microondas ao 170°C (30 minutos). A reação foi resfriada em um banho do gelo e tratada com a solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (0,9 ml) e 5 a 6 gotas de uma solução aquosa concentrada de peróxido de hidrogênio. Um pouco de água foi adicionado e o produto bruto foi precipitado e separado por filtração. Foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila/acetona/ácido acético = 12/4/1) e foi ajustado para pH neutro com uma solução aquosa do hidróxido de sódio 1N para produzir após secura o composto do título como um sólido cinzento claro (45 mg, 63%).

^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1,05 (3H, d), 2,11 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,50 (1H, q), 5,70 (2H, bs), 6,72 (1H, s).

20 MS: $m/e = 240,1$ [$M+H^+$].

Exemplo 19:

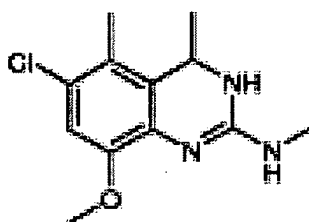
(6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-ciclobutil-amina



O composto do título (MS: $m/e = 294,1$ [$M+H^+$]) foi preparado em analogia ao exemplo 18 usando ciclobutil amina na etapa h). Nenhuma cromatografia adicional foi necessária após a filtração do produto.

Exemplo 20:

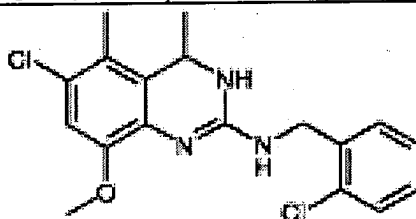
(6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina



O composto do título (MS: $m/e = 254,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 18 usando metil amina na etapa h).

Exemplo 21:

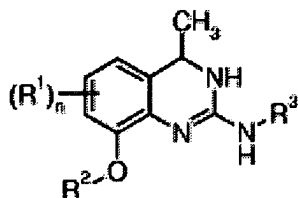
(2-cloro-benzil)-(6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina



- 5 O composto do título (MS: $m/e = 364,3$ $[M+H^+]$) foi preparado em analogia ao exemplo 18 usando 2-clorobenzil amina (2,5 equivalentes) na etapa h). Nenhum cromatografia adicional foi necessária após a filtração do produto.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de acordo com a fórmula geral:



em que:

R¹ é hidrogênio, halogênio ou alquila inferior;

5 R² é alquila ou cicloalquila inferior;

R³ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por halogênio, cicloalquila ou é benzila, substituída opcionalmente pelo halogênio;

n é 0, 1 ou 2;

e sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10 2. Compostos de acordo com a fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é hidrogênio e R² é alquila inferior.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 2, em que compostos são 8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina; 8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina; (2,2-diflúor-etil)-(8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina; (2,2-diflúor-etil)-(8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina; (8-isopropóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina; (2,2-diflúor-etil)-(8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-amina; (8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina; 8-etóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina ou (8-metóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina.

20

4. Compostos de acordo com a fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é hidrogênio e R² é cicloalquila.

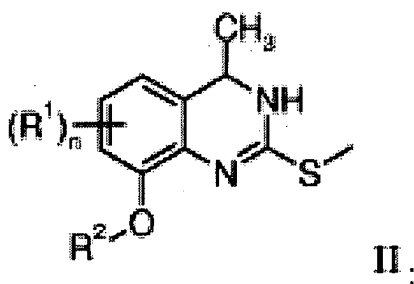
5. Compostos de acordo com a reivindicação 4, em que os compostos são (8-ciclopentilóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina ou (8-ciclopentilóxi-4-metil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-(2,2-diflúor-etil)-amina.

25

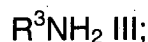
6. Compostos de acordo com a fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é alquila inferior e/ou halogênio e R² é alquila inferior.

7. Compostos de acordo com a reivindicação 6, em que os compostos são 6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il amina, (6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-ciclobutil-amina ou (6-cloro-8-metóxi-4,5-dimetil-3,4-diidro-quinazolin-2-il)-metil-amina.

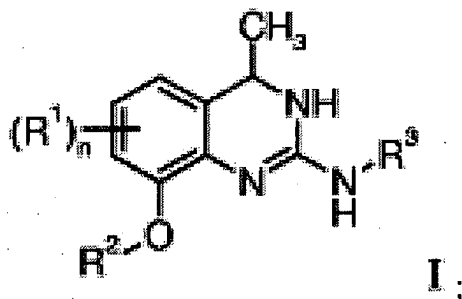
- 5 8. Processo para preparar um composto de acordo com a fórmula I, tal como definido na reivindicação 1, cujo processo compreende:
reagir um composto da fórmula:



com uma amina da fórmula:



- 10 para formar um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 e R^3 e n serem tal como descrito na reivindicação 1, e se desejado, convertendo os compostos obtidos nos sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis.

9. Medicamento contendo um ou mais compostos de acordo com a fórmula I, como definido na reivindicação 1, e excipientes farmacologicamente aceitáveis para o tratamento da depressão, dos distúrbios da ansiedade, da esquizofrenia, dos distúrbios do pânico, da agorafobia, da fobia social, do distúrbio compulsivo obsessivo, dos distúrbios causados pelo estresse pós-traumático, da dor, do distúrbio da memória, da demência, dos distúrbios do comportamento alimentar, da disfunção sexual, dos distúrbios do sono, da retirada do abuso de drogas, dos distúrbios motores tais como a

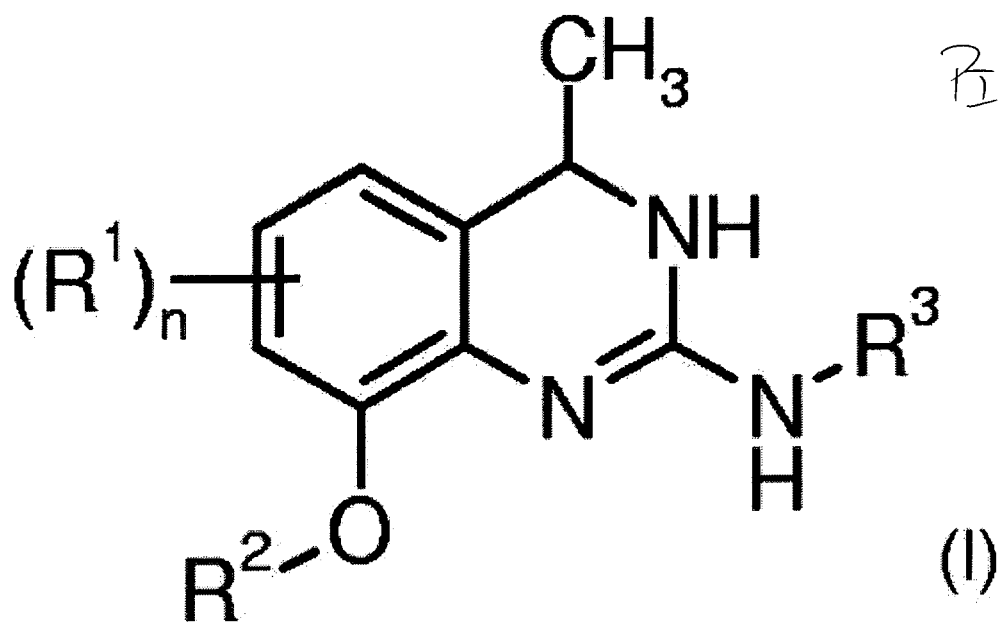
doença de Parkinson, dos distúrbios psiquiátricos ou dos distúrbios gastrointestinais.

10. Compostos de acordo com a fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, e excipientes farmacologicamente aceitáveis, para o tratamento
- 5 da depressão, dos distúrbios da ansiedade, da esquizofrenia, dos distúrbios do pânico, da agorafobia, da fobia social, do distúrbio compulsivo obsessivo, dos distúrbios causados pelo estresse pós-traumático, da dor, do distúrbio da memória, da demência, dos distúrbios do comportamento alimentar, da disfunção sexual, dos distúrbios do sono, da retirada do abuso de drogas,
- 10 dos distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, dos distúrbios psiquiátricos ou dos distúrbios gastrointestinais.

11. Uso dos compostos de acordo com a fórmula I, para a produção de medicamentos para o tratamento da depressão, dos distúrbios da ansiedade, da esquizofrenia, dos distúrbios do pânico, da agorafobia, da fobia social, do distúrbio compulsivo obsessivo, dos distúrbios causados pelo
- 15 estresse pós-traumático, da dor, do distúrbio da memória, da demência, dos distúrbios do comportamento alimentar, da disfunção sexual, dos distúrbios do sono, da retirada do abuso de drogas, dos distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, dos distúrbios psiquiátricos ou dos distúrbios gastrointestinais.
- 20

12. Invenção, tal como aqui anteriormente descrita.

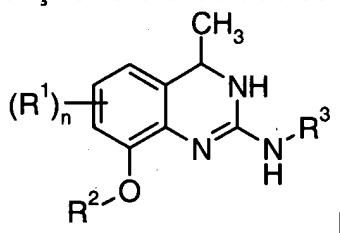
R 0613693-1



RESUMO

Patente de Invenção: "AMINAS 8-ALCÓXI-4-METIL-3,4-DIIDRO-QUINAZOLIN-2-ILA E SEUS USOS COMO LIGANTES DO RECEPTOR DA 5-HT_{5A}".

5 A presente invenção refere-se dos compostos da formula (I)



em que:

R¹ é hidrogênio, halogênio ou alquila inferior; R² é alquila inferior ou cicloalquila; R³ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por halogênio, cicloalquila ou é benzila, substituída opcionalmente por halogênio; n é 0, 10 1 ou 2; e os sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos da fórmula I podem ser usados para o tratamento das doenças relacionadas com os antagonistas do receptor da 5-HT_{5A}, que são a depressão, os distúrbios da ansiedade, a esquizofrenia, o distúrbio do pânico, a agorafobia, a fobia social, o distúrbio compulsivo obsessivo, os distúrbios causados pelo estresse pós-traumático, a dor, os distúrbios da memória, os distúrbios do comportamento alimentar, a disfunção sexual, os distúrbios do sono, a retirada do abuso de drogas, os distúrbios motores tais como a doença de Parkinson, a demência na doença de Parkinson, o parkinsonismo 15 neuroléptico induzido e discinesias tardias, bem como outros distúrbios psiquiátricos e distúrbios gastrointestinais, tais como a síndrome do cólon 20 irritável.