

MEMORIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 93 982

NOME: SMITHKLINE BEECHAM INTERCREDIT B.V.

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados substituídos da
quinazolina e de composições farmacêuticas que os
contêm"

INVENTORES: Thomas Henry Brown, Robert John Ife, Colin Andrew
Leach e David John Keeling

Reivindicação do direito de prioridade (ao abrigo do artigo
4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883):

Reino Unido com o nº 8910722.1 em 10 de Maio de 1989, com o
nº 8918703.3 em 16 de Agosto de 1989 e com o nº 8928251.1 em
14 de Dezembro de 1989.

PATENTE Nº 93 982

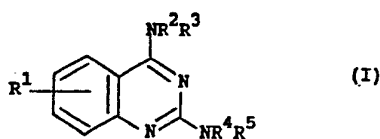
"Processo de preparação de
derivados substituídos da
quinazolina e de composições
farmacêuticas que os contêm"

para que

SMITHKLINE BEECHAM INTERCREDIT
B.V., pretende obter privilégio
de invenção em Portugal.

RESUMO

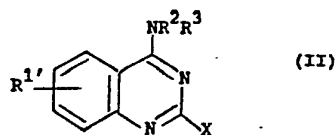
O presente invento refere-se ao processo de preparação de
compostos de estrutura



em que R^1 é hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , carboxi(alcoxi C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} alcoxi C_{1-4} , $O(CH_2)_m$ Het, alquil C_{1-4} NR^6R^7 ou $O(CH_2)_m$ NR^6R^7 em que m é 2 a 4 e R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , Het, ou $-(CH_2)_n$ Ar, onde n é 0 a 4, Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, m é 2 a 4 e Het é um anel heterocíclico opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 , conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais; R^2 e R^3 e R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ Ar em que n é 0 a 4 e Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, ou R^2 e R^3 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais,

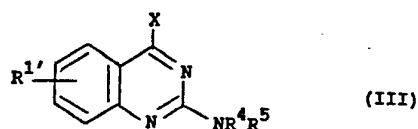
compreendendo o processo:

(a) a reacção de um composto de estrutura (II)



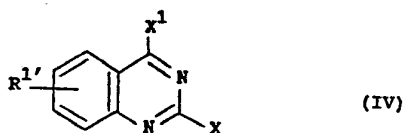
com uma amina de estrutura R^4R^5NH ;

(b) a reacção de um composto de estrutura (III)



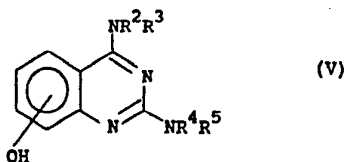
com uma amina de estrutura R^2R^3NH ; ou

(c) quando adequado, a reacção de um composto de estrutura (IV)



com um composto de estrutura R^2R^3NH ou R^4R^5NH ; ou

(d) quando adequado, a alquilação de um composto de estrutura (V)

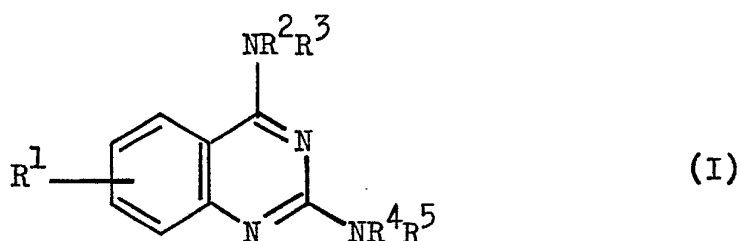


O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo estes compostos, os quais são úteis terapeuticamente como inibidores da secreção de ácido gástrico.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de derivados da quinazolina, substituídos, de intermediários úteis na sua preparação, ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo estes compostos e à sua utilização em terapia.

Deste modo, o presente invento proporciona, num primeiro aspecto, compostos de estrutura (I)



na qual

R^1 é hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , carboxialcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $O(CH_2)_m$ Het, alquil $C_{1-4}NR^6R^7$ ou $O(CH_2)_mNR^6R^7$ em que m é 2 a 4 e R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , Het, ou $-(CH_2)_n$ Ar onde n é 0 a 4, Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, m é 2 a 4 e Het é um anel heterocíclico opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel, saturado ou insaturado, contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais;

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ Ar em que n é 0 a 4 e Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, ou R^2 e R^3 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais; e

R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_n$ Ar em que n é 0 a 4 e Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, ou R^4 e R^5 , conjuntamente



com o átomo de azoto, ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Adequadamente, R^1 é hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , carboxialcoxi C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alcoxi C_{1-4} , $O(CH_2)_m$ Het, alquil $C_{1-4}NR^6R^7$ ou $-O(CH_2)_mNR^6R^7$, mais adequadamente, R^1 é hidroxí. De preferência, R^1 é hidroxí, hidroxialcoxi C_{1-4} , ou $O(CH_2)_mNR^6R^7$.

Adequadamente, o grupo R^1 está na posição 6, 7 ou 8 do anel. De preferência, o grupo R^1 está na posição 6 ou 8 do anel.

Adequadamente, R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio ou $(CH_2)_n$ Ar em que n é 0 a 4 e Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído ou R^2 e R^3 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais. Mais adequadamente, um dos grupos R^2 e R^3 é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} e o outro é hidrogénio, alquilo C_{1-4} ou $(CH_2)_n$ Ar. Muito adequadamente, um dos grupos R^2 e R^3 é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} e o outro é $(CH_2)_n$ Ar. De preferência, um dos grupos R^1 e R^2 é alquilo C_{1-4} e o outro é $(CH_2)_n$ Ar; muito de preferência, um dos grupos R^2 e R^3 é alquilo C_{1-4} , em particular, metilo, e o outro é $(CH_2)_n$ Ar em que n é 0.

Adequadamente, Ar não está substituído ou está substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados de entre hidrogénio, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} tio, halogéneo, ciano, amino, hidroxí, carbamoílo, carboxi, alcanoílo C_{1-4} ou trifluorometilo. Mais adequadamente, Ar não está substituído ou está substituído, por dois substituintes seleccionados de entre hidrogénio, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} tio, halogéneo, ciano, amino, hidroxí, carbamoílo, carboxi, alcanoílo C_{1-4} ou trifluorometilo. Mais de preferência, Ar não está substituído ou está substituído por dois substituintes



seleccionados de entre alquilo C_{1-4} e alcoxi C_{1-4} . Muito de preferência, Ar não está substituído ou está substituído por um único substituinte seleccionado de entre os grupos acima mencionados, em particular, hidroxí, halogéneo, alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} .

Adequadamente, R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_nAr^1$ em que n é 0 a 4 e Ar^1 é um anel fenilo opcionalmente substituído, ou R^4 e R^5 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais. Mais adequadamente, um dos grupos R^4 e R^5 é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} e o outro é hidrogénio, alquilo C_{1-4} ou $(CH_2)_nAr^1$, ou R^4 e R^5 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais. Muito adequadamente, um dos grupos R^4 e R^5 é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} e o outro é hidrogénio, alquilo C_{1-4} ou $(CH_2)_nAr^1$. De preferência, um dos grupos R^4 e R^5 é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} e o outro é $(CH_2)_nAr^1$; com preferência, um dos grupos R^4 e R^5 é hidrogénio e o outro é $(CH_2)_nAr^1$; muito de preferência um dos grupos R^4 e R^5 é hidrogénio e o outro é $(CH_2)_nAr^1$ em que n é 0.

Adequadamente, o grupo Ar^1 não está substituído ou está opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes como acima se descreveu para Ar em R^2 ou R^3 . De preferência, Ar^1 não está substituído ou está substituído por um ou dois substituintes, por exemplo alquilo C_{1-4} , em particular, metilo, ou um átomo de halogéneo, em particular flúor; ou alquilo C_{1-4} e halogéneo, em particular metilo e flúor. Particularmente, de preferência, Ar^1 está substituído por metilo na posição 2 do anel e por flúor na posição 4 do anel.

Adequadamente, R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , Het ou $(CH_2)_nAr$ em que os grupos Ar adequados e preferidos são definidos como acima para R^2 e R^3 , ou conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados,

formam um anel saturado ou insaturado contendo, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais. Os anéis adequados incluem, por exemplo, anéis morfolino. Mais adequadamente, R^6 e R^7 são iguais e são, cada um, alquilo C_{1-4} .

Adequadamente, n é 2 a 4, de preferência n é 3.

Os grupos alquilo C_{1-4} (quer sózinhos, quer como parte de um outro grupo) podem ser lineares ou ramificados.

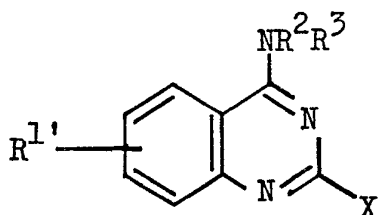
Os grupos carboxialcoxi C_{1-4} são grupos de estrutura $O(CH_2)_pCO_2R^8$ em que p é 1 a 4 e R^8 é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} .

Os grupos Het (quer sózinhos, quer como parte de um outro grupo) incluem, por exemplo, anéis heterocíclicos de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos, por exemplo, grupos imidazolilo e piridilo.

Será de notar que os compostos de estrutura (I), em que um ou mais dos grupos R^1 a R^7 é um grupo alquilo C_{3-4} (quer sózinho quer como parte de um outro grupo), podem conter um centro assimétrico devido à presença do grupo alquilo C_{3-4} . Tais compostos existirão como dois (ou mais) isómeros ópticos (enantiómeros). No âmbito do presente invento incluem-se quer os enantiómeros puros, quer as misturas racémicas (50% de cada enantiómero) quer as misturas desiguais dos dois. Além disso, todas as formas diastereoméricas possíveis (enantiómeros puros e suas misturas) estão abrangidas pelo âmbito do invento.

Os compostos do presente invento podem ser preparados por processos análogos aos conhecidos na arte. Deste modo, o presente invento proporciona, num aspecto adicional, um processo de preparação de um composto de estrutura (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender

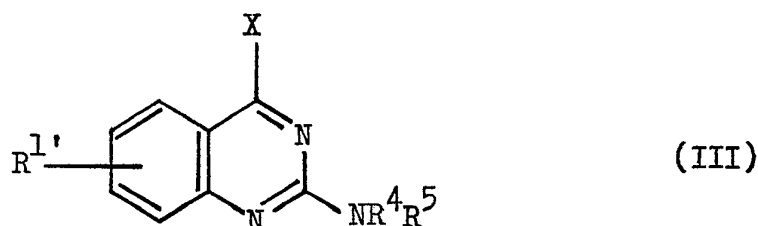
(a) a reacção de um composto de estrutura (II)



(II)

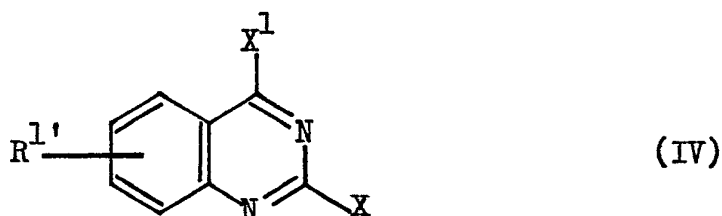
na qual R^2 e R^3 são descritos como para a estrutura (I), $R^{1'}$ é um grupo R^1 opcionalmente protegido e X é um grupo deslocável por uma amina, com uma amina de estrutura R^4R^5NH em que R^4 e R^5 são descritos como para a estrutura (I);

(b) a reacção de um composto de estrutura (III)



em que $R^{1'}$ é descrito como para a estrutura (II), R^4 e R^5 são descritos como para a estrutura (I) e X é um grupo deslocável por uma amina, com uma amina de estrutura R^2R^3NH em que R^2 e R^3 são descritos como para a estrutura (I);

(c) para compostos de estrutura (I) em que NR^2R^3 e NR^4R^5 são iguais, a reacção de um composto de estrutura (IV)

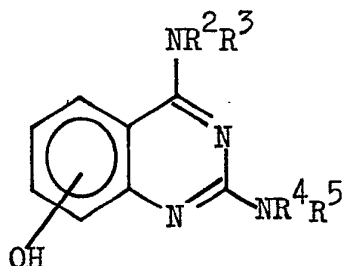


na qual $R^{1'}$ é descrito como para a estrutura (II) e X e X^1 são ambos grupos deslocáveis por uma amina, com um composto de estrutura R^2R^3NH ou R^4R^5NH ;

ou

(d) para compostos em que R^1 é um grupo diferente de hidroxí, alquil $C_{1-4}NR^6R^7$ ou hidroxialquilo C_{1-4} , a alquilação de um composto de estrutura (V)

-8-



(V)

em que R^2 a R^5 são descritos como para a estrutura (I); e, em seguida, opcionalmente

- ° a remoção de todos os grupos protectores
- ° a conversão de um grupo $R^{1'}$ num grupo R^1 ;
- ° a formação de um sal farmacologicamente aceitável.

Os grupos deslocáveis por uma amina, X e X^1 , adequados, serão evidentes para os peritos na arte e incluem, por exemplo, halogéneo, em particular, cloro, S-alquilo C_{1-4} , tal como metiltio, hidroxí e fenoxi.

A reacção de um composto de estrutura (II) com uma amina R^4R^5NH é realizada, adequadamente, num solvente inerte a temperatura elevada. De preferência a reacção é realizada na ausência de um solvente, num recipiente fechado, a temperatura elevada, muito preferivelmente, num solvente inerte, por exemplo, dioxano, à temperatura de refluxo.

A reacção de um composto de estrutura (III) com uma amina R^2R^3NH e a reacção de um composto de estrutura (IV) com uma amina adequada é realizada, adequadamente, na presença ou na ausência de um solvente inerte a temperatura elevada. Solventes adequados incluem, por exemplo, alcanóis C_{1-4} tais como isopropanol ou butanol, de preferência, isopropanol, dioxano ou tetra-hidrofurano.

Em particular, os grupos rejeitados X e X^1 são halogéneo, de preferência, cloro, e podem ser deslocados por aminas R^2R^3NH e R^4R^5NH apropriadas, nas condições gerais descritas acima e nos exemplos específicos. Outras condições e reagentes, dependendo da natureza dos grupos rejeitados, serão evidentes para os peritos na arte; por exemplo, os compostos de estrutura



(I) em que R^2 e R^3 são ambos hidrogénio, podem ser preparados a partir dos compostos de estrutura (III) correspondentes em que X é hidroxí, por reacção com fenilfosforodiamidato utilizando o processo descrito em J. Het. Chem. (1972), 9, 1235.

A alquilação de compostos de estrutura (V) é realizada, por exemplo, por reacção com uma base forte, tal como sódio, num solvente adequado, tal como um álcool C_{1-4} , em particular etanol, seguida por tratamento com um agente de alquilação adequado de estrutura $R^{10}X^3$ em que R^{10} é hidroxialquilo C_{1-4} ou $(CH_2)_nR^6R^7$ em que n, R^6 e R^7 são descritos como para a estrutura (I), e X^3 é um grupo rejeitado, por exemplo halogéneo, em particular cloro e bromo. De preferência, a reacção de alquilação é realizada num solvente inerte tal como tolueno, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente utilizado, de preferência, à temperatura de refluxo.

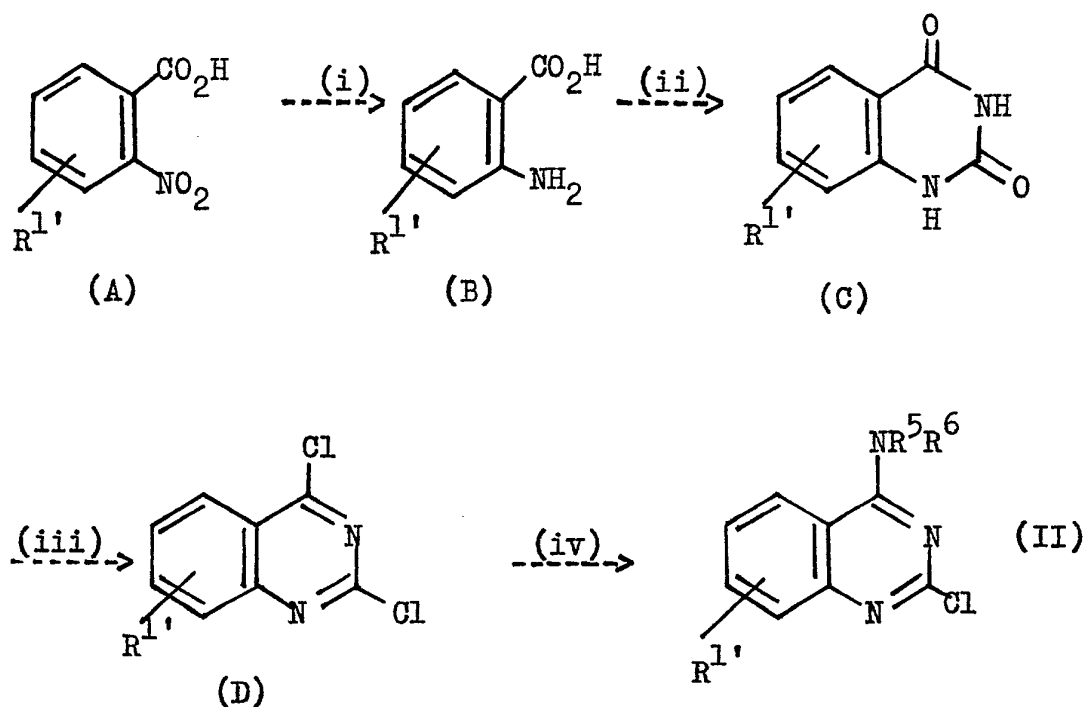
Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos de estrutura (I) podem ser preparados por procedimentos convencionais, por exemplo, por reacção com ácidos orgânicos e inorgânicos adequados, a natureza dos quais será evidente para os peritos na arte. Por exemplo, os sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados por reacção com os ácidos clorídrico, sulfúrico ou fosfórico; ácidos sulfónicos alifáticos, aromáticos ou heterocíclicos ou ácidos carboxílicos tais como, por exemplo, os ácidos cítrico, maleico ou fumárico, ou o ácido metilsulfónico.

Os compostos intermediários de estrutura (II) e (III) podem ser preparados por procedimentos análogos aos conhecidos na arte. As aminas de estrutura R^2R^3NH e R^4R^5NH estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por técnicas convencionais bem conhecidas dos peritos na arte da química orgânica.

Por exemplo, os compostos de estrutura (II) em que $R^{1'}$ é OCH_3 , e X é cloro, podem ser preparados pela via delineada no

Esquema I. Será evidente, para os peritos na arte, que as reacções do Esquema 1 podem também ser realizadas em compostos (A) em que $R^{1'}$ é diferente de OCH_3 , para produzir compostos adicionais de estrutura (II).

Esquema I



(i) H_2 , Pd/C 10%, EtOH

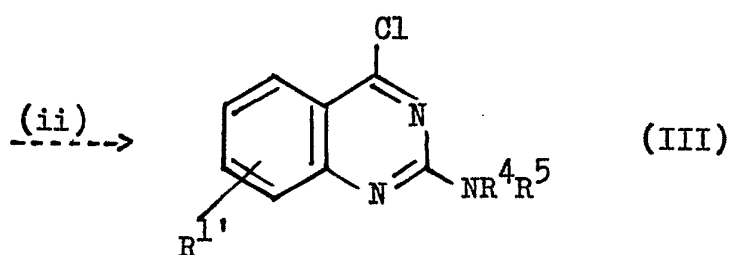
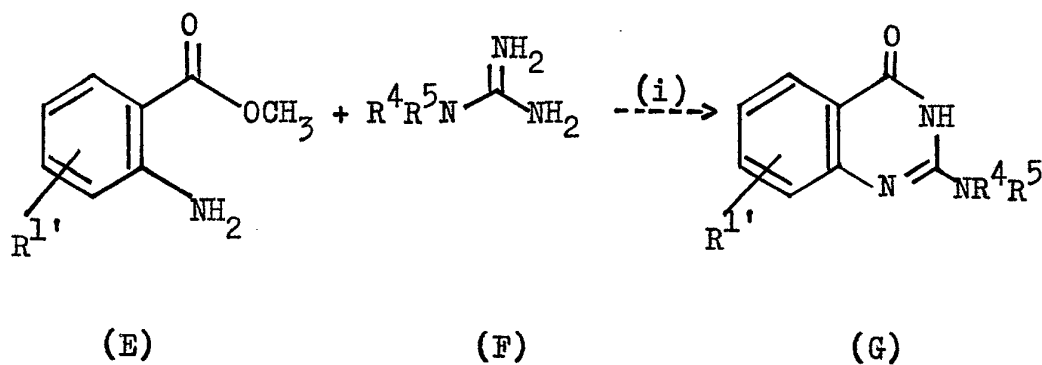
(ii) $KNCO$, AcOH, NaOH

(iii) $POCl_3$, $PhNMe_2$, Δ

(iv) R^5R^6NH , NaOAc, THF/ H_2O , Δ

É de notar que as reacções do Esquema I ocorrem via compostos de estrutura (IV), isto é, D no Esquema 1.

Os compostos de estrutura (III) em que R^4 e R^5 são ambos hidrogénio, alquilo C_{1-4} ou $(CH_2)_nAr^1$ ou um é alquilo C_{1-4} e o outro é $(CH_2)_nAr^1$ e X é cloro, podem ser preparados pelos procedimentos indicados no Esquema II.

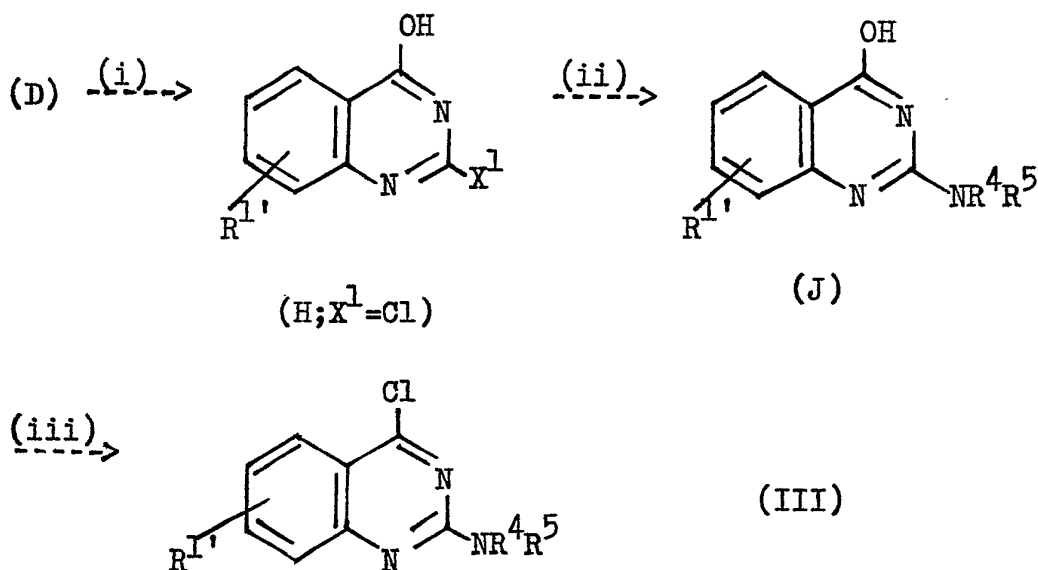
Esquema II

(i) NaOCH₃, nBuOH

(ii) POCl₃

Alternativamente, os compostos de estrutura (III) podem ser preparados a partir de compostos de estrutura (D) - ver Esquema I - pelo processo utilizado em J. Med. Chem., 1981, 24, 127-140. Este processo alternativo é descrito no Esquema III.

Esquema III

(i) NaOH/H₂O(ii) R⁴R⁵NH, solvente, Δ(iii) POCl₃, solvente, Δ

Os compostos de estrutura (V) podem ser preparados pelas reacções descritas nas opções (a) a (c) do processo anterior, por exemplo, podem-se usar essas opções para preparar compostos intermediários em que R^{1'} é um grupo hidroxí protegido, por exemplo, um grupo metoxi, grupo este que pode então ser desprotegido para formar um grupo hidroxí. As condições para estas desprotecções serão evidentes para os peritos na arte e incluem, em particular, o tratamento com tribrometo de boro num solvente adequado tal como diclorometano, a baixa temperatura, i.e., de cerca de 0° a cerca de 5°C.

Os materiais de partida utilizados para preparar compostos de estruturas (II) e (III) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por técnicas convencionais. Adicionalmente, será de notar que podem ser utilizadas variações adicionais dos esquemas acima mencionados, por exemplo, no Esquema III, os compostos de estrutura (H), em que X¹ é Cl, podem ser substituídos por compostos de estrutura (H) em que X¹ é, por exemplo, metiltio e depois convertidos em compostos de estrutura (III), como se mostra. Estes compostos, nos quais X¹



é metiltio, são preparados por técnicas convencionais, por exemplo, por tratamento do precursor de tiona análogo, com iodeto de metilo em etanol, na presença de hidróxido de sódio.

É de notar, e será evidente para os peritos na arte, que nas reacções anteriores, onde necessário, os grupos R^1 e os grupos em anéis aromáticos Ar e Ar^1 (por exemplo grupos hidroxí ou amino) estarão na forma "protegida". Por exemplo, os grupos amino podem ser "protegidos" na forma de grupos nitro e convertidos em grupos amino quando apropriado, e os grupos hidroxí podem ser protegidos utilizando grupos padrão, por exemplo, como descrito em "Greene, T.W., Protective Groups in Organic Chemistry" que também apresenta exemplos de grupos protectores adicionais apropriados para outros grupos.

Os compostos de estrutura (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis exercem um efeito anti-secretor por inibição da enzima $H^+K^+ATPase$ gastrintestinal, e, adicionalmente, mostraram ser úteis como inibidores da reabsorção óssea.

Deste modo, num seu aspecto^{adicional}, o presente invento descreve compostos de estrutura (I), e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, para utilização em terapia.

Os compostos de estrutura (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis inibem, exogenamente e endogenamente, a secreção de ácido gástrico estimulada e são úteis no tratamento de doenças gastrintestinais em mamíferos, em particular, em humanos. Estas doenças incluem, por exemplo, as úlceras gástricas e duodenais e o Síndrome de Zollinger-Ellison. Além disso, os compostos de estrutura (I) podem ser utilizados no tratamento de outras desordens onde é desejável um efeito anti-secretor, por exemplo, em pacientes com gastrite, gastrite induzida por NSAID, úlceras gástricas, hemorragias agudas do intestino superior, em pacientes com uma história de consumo de álcool, crónico e excessivo, e em pacientes com doença de refluxo gastroesofágico (DRGE).



Adicionalmente, os compostos de estrutura (I) têm mostrado ser úteis em medicina como inibidores da reabsorção óssea. Em sujeitos normais há um equilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação do osso, mas, contudo, em sujeitos com doenças que afectam os ossos tais como a osteoporose, a doença de Paget e o hiperparatiroidismo, e desordens relacionadas, este equilíbrio é perturbado. Como consequência, o sujeito sofre uma perda de tecido ósseo, uma diminuição da massa óssea e uma fragilidade óssea que podem resultar em fracturas. A reabsorção óssea (ou perda de osso) está associada com a actividade de células de osteoclastos, e pensa-se que os agentes que inibem a actividade destas células (e que inibem assim a reabsorção óssea) terão um efeito benéfico na redução da perda de osso e serão benéficos no tratamento dos estados de doença acima mencionados. Os presentes compostos têm mostrado ser inibidores da actividade dos osteoclastos e da reabsorção óssea e assim espera-se que sejam úteis em medicina no tratamento de doenças em que a perda de osso é um factor, em particular, na osteoporose, na doença de Paget e no hiperparatiroidismo.

Em uso terapêutico, os compostos do presente invento são normalmente administrados na forma de uma composição farmacêutica convencional.

Deste modo, o presente invento refere-se, num seu aspecto adicional, ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo um composto de estrutura (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um transportador farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de estrutura (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que são activos quando administrados oralmente, podem ser formulados como líquidos, por exemplo xaropes, suspensões ou emulsões, comprimidos, cápsulas e pastilhas.

Uma formulação líquida consistirá, geralmente, numa suspensão ou numa solução do composto ou do sal farmacêuticamente aceitável em veículo(s) líquido(s)



adequado(s), por exemplo, etanol, glicerina, um solvente não aquoso, por exemplo, polietileno-glicol, óleos, ou água, com um agente de suspensão, conservante, aromatizante ou corante.

Uma composição na forma de um comprimido pode ser preparada utilizando qualquer (quaisquer) veículo(s) farmacêutico(s) adequado(s) habitualmente, utilizado(s) para a preparação de formulações sólidas. Exemplos de tais veículos incluem o estearato de magnésio, o amido, a lactose, a sacarose e a celulose.

Uma composição na forma de uma cápsula pode ser preparada utilizando os procedimentos de encapsulação habituais. Por exemplo, podem-se preparar pelotas, contendo o ingrediente activo, utilizando transportadores convencionais e, depois, estas são introduzidas numa cápsula de gelatina dura; alternativamente, pode-se preparar uma dispersão ou suspensão utilizando qualquer (quaisquer) veículo(s) farmacêutico(s) adequado(s), por exemplo, gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos e a dispersão ou suspensão é depois introduzida numa cápsula de gelatina mole.

As composições parentéricas típicas consistem numa solução ou suspensão do composto, ou do sal farmacêuticamente aceitável, num transportador aquoso estéril ou num óleo parentericamente aceitável, por exemplo, polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de sésamo. Alternativamente, a solução pode se liofilizada e depois reconstituída, com um solvente adequado, imediatamente antes da administração.

Uma formulação de supositório típica compreende um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável que é activo quando administrado desta forma, com um agente ligante e/ou lubrificante tal como glicóis poliméricos, gelatinas ou manteiga de cacau ou outras ceras ou gorduras vegetais ou sintéticas de baixo ponto de fusão.

De preferência, a composição está na forma de uma dose unitária tal como um comprimido ou cápsula.

Cada unidade de dosagem para administração oral contém, de preferência, de 1 a 250 mg (e para administração parentérica contém, de preferência, de 0,1 a 25 mg) de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, calculado como a base livre.

Os compostos farmaceuticamente aceitáveis do invento serão normalmente administrados num regime de dosagem diária (para um paciente adulto) de, por exemplo, uma dose oral entre 1 mg e 500 mg, de preferência, entre 1 mg e 250 mg, ou uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular entre 0,1 mg e 100 mg, de preferência, entre 0,1 mg e 25 mg, do composto da fórmula (I) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, calculado como a base livre, sendo o composto administrado 1 a 4 vezes por dia. Adequadamente, os compostos, serão administrados durante um período de terapia contínua, por exemplo, durante uma semana ou mais.

Adicionalmente, os compostos preparados de acordo com o presente invento podem ser co-administrados com ingredientes activos adicionais, em particular, quando utilizados para tratar condições causadas ou exacerbadas pela acidez gástrica. Estes ingredientes incluem anti-ácidos (por exemplo, carbonato ou hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio), drogas anti-inflamatórias não-esteróides (por exemplo, indometacina, aspirina ou naproxeno), esteróides, ou depuradores de nitrito (por exemplo, ácido ascórbico ou ácido aminosulfónico), ou outras drogas utilizadas para tratar úlceras gástricas (por exemplo, pirenzipina, prostanoídes por exemplo 16,16-dimetil-PGE₂, ou antagonistas de histamina H₂ (por exemplo, cimetidina).

Os exemplos seguintes ilustram o invento. As temperaturas estão indicadas em graus centígrados.

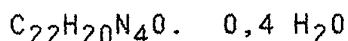
Exemplo 1

4-(N-Metilfenilamino)-2-(2-metilfenilamino)-8-hidroxiquinazolina

Dissolveu-se a 4-(N-metilfenilamino)-2-(2-metilfenilamino)-8-metoxiquinazolina (preparada como descrito na EP-A-88311461.3



copendente) (1,81 g, 0,0049 mol) em diclorometano (50 ml) e arrefeceu-se a 0-5°C sob azoto. Adicionou-se, gota-a-gota, tribrometo de boro (6,25 g, 0,025 mol), com uma seringa, através de um septo de borracha, durante um período de 10 minutos. A mistura reaccional foi agitada 3 horas a 0-5°C e depois deixou-se a temperatura aumentar durante a noite até à temperatura ambiente. Adicionou-se a mistura reaccional em gelo e ajustou-se o pH a ≈ 12 com hidróxido de sódio e depois neutralizou-se com HCl diluído. A fase orgânica foi separada, seca e evaporada até à secura. O resíduo sólido foi cristalizado a partir de metanol/água para dar o composto do título (0,66 g), p.f. 174-175°C.



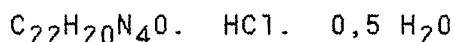
Encontrado C 72,69, H 5,71, N 15,38

Requer C 72,67, H 5,77, N 15,41

Exemplo 2

Hidrocloreto de bis-2,4-(N-metilfenilamino)-8-hidroxiquinazolina

Suspendeu-se a bis-2,4-(N-metilfenilamino)-8-metoxiquinazolina (preparada como descrito na EP-A-88311461.3 copendente) (4,5 g, 0,013 mol) em diclorometano (100 ml) e arrefeceu-se a 0-5°C numa atmosfera de azoto. Adicionou-se, gota-a-gota, tribrometo de boro (16,5 g, 0,066 mol), com uma seringa, através de um septo de borracha. A mistura reaccional foi agitada durante três horas a 0-5°C, deixou-se a temperatura aumentar até à temperatura ambiente durante a noite e, adicionou-se a mistura reaccional a gelo. A fase aquosa foi alcalinizada com hidróxido de sódio e depois neutralizada com HCl diluído. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca e evaporada até à secura. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel com éter. O produto, em éter, foi acidificado com cloreto de hidrogénio etanólico (etanol saturado com HCl gasoso) e o sólido produzido foi recolhido e recristalizado a partir de isopropanol/éter para dar o composto do título (0,52 g) na forma do seu sal de hidrocloreto, p.f. 208-210°C.

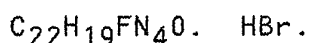


Encontrado C 65,97, H 5,37, N 13,62

Requer C 65,75, H 5,52, N 13,94

Exemplo 3Hidrobrometo de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-8-hidroxiquinazolina.

Suspendeu-se a 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-8-metoxiquinazolina (preparada como descrito na EP-A-88311461.3 copendente) (6,75 g, 0,016 mol) em diclorometano (150 ml) e a mistura foi arrefecida a 0-5°C sob azoto. Adicionou-se, gota-a-gota, tribrometo de boro (20 g, 0,08 mol) durante 10 minutos, com uma seringa, mantendo a temperatura a 0-5°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reacção estava incompleta (t.l.c.), e assim aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante oito horas, arrefeceu-se e adicionou-se a gelo. A mistura foi alcalinizada (NaOH) e, depois, neutralizada, (HCl diluído), precipitando um sólido insolúvel que foi recolhido, lavado com água, seco e cristalizado a partir de metanol, para dar o composto do título (2,8 g) como o seu sal de hidrobrometo, p.f. >300°C.



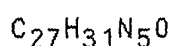
Encontrado C 58,02, H 4,39, N 12,12

Requer C 58,03, H 4,43, N 12,31

Exemplo 48-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-[(2-metilfenil)amino]-4-(N-metil-fenilamino)quinazolina.

Dissolveu-se sódio metálico (103 mg, 4,49 mmole) em etanol absoluto (20 ml) e adicionou-se a solução a uma suspensão de 2-[(2-metilfenil)amino]-4-(N-metilfenilamino)-8-hidroxiquinazolina (1,6 g, 4,49 mmole) em etanol (100 ml). A mistura foi aquecida até se obter uma solução límpida e, depois, o etanol foi evaporado. Adicionou-se tolueno (25 ml) e a mistura foi novamente evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido

em tolueno (50 ml) e a esta solução, adicionou-se uma solução de cloreto de N,N-dimetilaminopropilo (546 mg, 4,49 mmole) em tolueno (75 ml). A mistura resultante foi aquecida à temperatura de refluxo, durante a noite, arrefecida, lavada com água (2 x), seca e evaporada até à secura, para dar um óleo amarelo-acastanhado. Este óleo foi cristalizado a partir de éter/pentano para dar o composto do título (0,9 g) como flocos amarelos-acastanhados, p.f. 77-79°C.



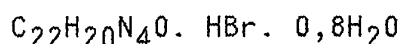
Encontrado C 73,27, H 7,17, N 15,64

Requer C 73,44, H 7,08, N 15,86

Exemplo 5

Hidrobrometo de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]-6-hidroxiquinazolina

Deixou-se reagir a 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]-6-metoxiquinazolina (preparada como descrito na EP-A-88311461.3 copendente) (3,0g, 0,0074 mol) e o tribrometo de boro (9,2 g, 0,037 mol) sob as condições descritas no Exemplo 3 para dar o composto do título (1,39 g), cristalizado a partir de metanol/éter etílico como o seu sal de hidrobrometo, p.f. 172-174°C.



Encontrado C 58,61, H 5,04, N 12,39

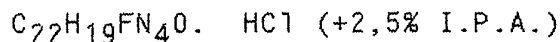
Requer C 58,49, H 5,04, N 12,40

Exemplo 6

Hidrocloreto de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-hidroxiquinazolina

Deixou-se reagir a 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-metoxiquinazolina (preparada como descrito na EP-A-88311461.3 copendente) (3,0 g, 0,007 mol) e o tribrometo de boro (8,75 g, 0,035 mol) e trabalhou-se o produto como descrito no Exemplo 2. Obteve-se o composto do título como o

seu sal de hidrocloreto (0,26 g), cristalizado a partir de isopropanol/éter, p.f. 258-260°C.



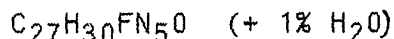
Encontrado C 63,03, H 5,05, N 12,80

Requer C 62,92, H 5,09, N 12,81

Exemplo 7

4-(N-Metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-(3-dimetilaminopropoxi)quinazolina

A uma suspensão de hidrocloreto de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-hidroxi-quinazolina (2,05 g, 0,005 mol) em etanol (20 ml), adicionou-se uma solução de sódio (0,23 g, 0,01 mol) em etanol (15 ml). A solução resultante foi evaporada até à secura, e dissolveu-se o resíduo em tolueno seco (25 ml) e levou-se até à temperatura de refluxo. A esta solução adicionou-se uma solução recentemente preparada de cloreto de N,N-dimetilaminopropilo em tolueno (25 ml) (a partir de 1,58 g, 0,01 mol do hidrocloreto) durante 15 minutos, sob azoto. A mistura reaccional foi aquecida à temperatura de refluxo durante a noite, arrefecida, lavada com Na_2CO_3 aquoso e água, seca e evaporada até à secura para dar um resíduo oleoso. Este foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando, primeiro, acetato de etilo e, depois, acetato de etilo/metanol, 5:1, como eluente. As fracções contendo o produto requerido (puro, como se verificou por t.l.c.) foram combinadas, evaporadas até à secura para dar um óleo, que solidificou em éter de petróleo, para dar o composto do título (0,6 g), p.f. 103-104°C.



Encontrado C 69,85, H 6,37, N 14,93

Requer C 69,85, H 6,62, N 15,08

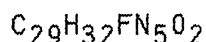
Exemplo 8

4-(N-Metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina



-21-

Substituindo o cloreto de N,N-dimetilaminopropilo por cloreto de 3-morfolinopropilo (a partir de 2,0 g, 0,01 mol de hidrocloreto) e utilizando proporções molares correspondentes dos outros reagentes, do Exemplo 7, obteve-se, após remoção do tolueno, um sólido oleoso. Este foi cristalizado a partir de éter etílico/pentano para dar o composto do título (1,34 g), p.f. 119-120°C.



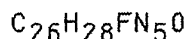
Encontrado C 69,71, H 6,40, N 13,66

Requer C 69,44, H 6,43, N 13,96

Exemplo 9

4-(N-Metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-(2-dimetilaminoetoxy)quinazolina

Substituindo o cloreto de N,N-dimetilaminopropilo por cloreto de N,N-dimetilaminoetilo (a partir de 1,44 g, 0,01 mole de hidrocloreto) e utilizando proporções molares correspondentes dos outros reagentes, no Exemplo 7, obteve-se, após arrefecimento, a mistura reacional em tolueno. Esta foi trabalhada com água, seguindo-se HCl 2N. As soluções de lavagens com HCl foram alcalinizadas com NaOH 2N e extraídas com diclorometano. O diclorometano foi lavado com água, seco e evaporado até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando acetato de etilo/metanol, 10:1, como eluente. Por combinação das fracções apropriadas (t.l.c.) e evaporação obteve-se um resíduo oleoso. Este foi cristalizado a partir de éter etílico/pentano para dar o composto do título (0,73 g), 112-114°C.



Encontrado C 70,14, H 6,07, N 15,47

Requer C 70,09, H 6,33, N 15,72

Exemplo 10

8-(Hidroxietoxy)-4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]-quinazolina

(i) Adicionou-se hidreto de sódio (0,325 g de dispersão a 50% em óleo, 6,75 mmol) a DMF seca (30 ml) e à solução agitada sob azoto seco adicionou-se uma solução de 8-hidroxi-2-[(2-metilfenil)amino]-4-(N-metilfenilamino)quinazolina (2,4 g, 6,75 mmol) em DMF seca (30 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante uma hora (a solução vai de amarelo-esverdeado a castanho-avermelhado), adicionou-se gota-a-gota, uma solução de bromoacetato de etilo (1,125 g, 6,75 mmol) em DMF seca (30 ml), durante 0,5 hora. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas e adicionou-se água, seguida de Na_2CO_3 aq.. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x), e os extractos orgânicos combinados, foram lavados com água, secos e evaporados para dar um óleo verde (2,9 g).

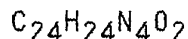
Este material foi cromatografado em sílica gel utilizando CH_2Cl_2 como eluente inicial. As fracções foram controladas por cromatografia de camada fina, e o produto principal foi eluído com CH_2Cl_2 /metanol a 1%. As fracções com interesse foram combinadas e evaporadas até à secura para dar a 8-(etoxycarbonilmetoxi)-4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]quinazolina na forma de um sólido vidrado verde (2,4 g).

(ii) Adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (0,27 g, 7,1 mmol) a THF destilado, seco (50 ml) e a mistura foi agitada num banho de gelo sob azoto seco. Adicionou-se gota-a-gota, uma solução de 8-(etoxycarbonilmetoxi)-4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]quinazolina (2,4 g, 5,43 mmol) em THF seco (30 ml) a uma velocidade tal, de modo a manter a temperatura da mistura reaccional abaixo de 5°C . Deixou-se a mistura atingir, livremente, a temperatura ambiente e agitou-se durante três horas. Adicionou-se água, cuidadosamente, seguida de um pouco de NaOH a 40%. Produziram-se duas fases e esta mistura foi extraída (2 x) com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram tratados com água (3 x) e com salmoura, secos (Na_2SO_4) e evaporados para dar um óleo que cristalizou, após se raspar o fundo do recipiente, obtendo-se um sólido amarelo (1,9 g).



-23-

Este material foi cristalizado duas vezes a partir de acetona/éter etílico para dar o composto do título (0,66 g) como um sólido amarelo, p.f. 158-160°C.



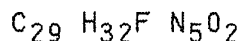
Encontrado C 71,87, H 6,22, N 13,60

Requer C 71,98, H 6,04, N 13,99

Exemplo 11

2-(2-Metil-4-fluorofenilamino)-4-(N-metilfenilamino)-8-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

Suspendeu-se a 2-(2-metil-4-fluorofenilamino)-4-(N-metilfenilamino)-8-hidroxiquinazolina (1,6 g, 4,3 mmol) em etanol (25 ml) e à suspensão agitada adicionou-se uma solução de sódio (0,1 g, 4,3 mmol) em etanol (15 ml). A agitação continuou durante 15 minutos e a mistura foi evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em tolueno (50 ml) e aqueceu-se à temperatura de refluxo. A esta solução sob refluxo adicionou-se uma solução recentemente preparada de base de cloreto de 3-morfolinopropilo (a partir de 1,28 g, 6,4 mmol de sal de hidrocloreto) em tolueno (20 ml). O refluxo continuou durante a noite e, após arrefecimento, a mistura foi lavada com solução de carbonato de sódio e com água, seca e evaporada. O óleo residual foi cromatografado em sílica gel utilizando CH₂Cl₂ como solvente de eluição. Após evaporação das fracções relevantes, o resíduo foi cristalizado a partir de éter etílico/pentano para dar o composto do título (1,5 g, 71%), p.f. 133-134°C.



Encontrado C 69,23, H 6,54, N 13,82

Requer C 69,44, B 6,43, N 13,96

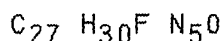
Exemplo 12

2-(2-Metil-4-fluorofenilamino)-4-(N-metilfenilamino)-8-(3-dimetilaminopropoxi)quinazolina

Substituindo o hidrocloreto de cloreto de 3-



-morfolinopropilo por hidrocloreto de cloreto de N,N-dimetilaminopropilo (1,6 g, 8,6 mmol), no Exemplo 11, e utilizando proporções molares correspondentes dos outros reagentes, obteve-se um sólido oleoso após cromatografia. Este foi cristalizado a partir de éter etílico/pentano para dar o composto do título (1,04 g, 53%), p.f. 110-112°C.



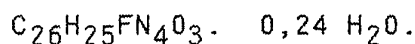
Encontrado C 70,51, H 6,55, N 15,01

Requer C 70,56, H 6,58, N 15,24

Exemplo 13

8-(Etoxicarbonilmetoxi)-4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]quinazolina

A uma suspensão de hidreto de sódio (0,22 g, 0,0048 mol) em dimetilformamida (30 ml) adicionou-se uma solução de 2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-4-(N-metilfenilamino)-8-hidroxi-quinazolina (1,8 g, 0,0048 mol) em dimetilformamida (10 ml). A mistura reaccional foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente e depois adicionou-se, lentamente, uma solução de bromoacetato de etilo (0,9 g, 0,0048 mol) em DMF (10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante mais 4 horas e depois adicionou-se água (50 ml) seguida de bicarbonato de sódio aquoso. A mistura básica foi então extraída com acetato de etilo, os extractos orgânicos foram lavados, secos e evaporados até à secura para dar o composto do título como um sólido cristalino castanho-amarelado (1,4 g, p.f. 134-136°C).



Encontrado C 67,0, H 5,3, N 12,0

Requer C 67,2, H 5,5, N 12,1

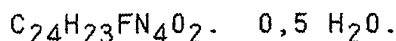
Exemplo 14

8-(Hidroxietoxi)-4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]quinazolina

A tetra-hidrofurano agitado, seco, (40 ml) arrefecido num banho de gelo, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se hidreto



de alumínio e lítio (0,15 g, 0,004 mol) durante um período de 10 minutos. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante seis horas, arrefeceu-se e adicionou-se cuidadosamente água (20 ml), seguida de NaOH a 40% . A mistura foi extraída com acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados foram lavados, secos e evaporados até à secura. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel utilizando acetato de etilo como fase móvel. As fracções apropriadas (t.l.c.) foram combinadas e evaporadas e o resíduo foi cristalizado a partir de álcool isopropílico/pentano para dar o composto do título (0,04 g) como o hemi-hidrato, p.f. 148-150°C.



Encontrado C 67,6, H 5,7, N 12,7

Requer C 67,4, H 5,7, N 13,1

Dados Biológicos

(A) Actividade $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

Determinaram-se os efeitos, de uma única concentração elevada (100 μM) de um composto de estrutura (I), na actividade de ATPase estimulada por K em vesículas gástricas liofilizadas. Foram também testados os compostos de estrutura (I) preferidos, numa gama de concentrações, para determinar os valores de CI_{50} .

(i) Preparação de vesículas gástricas liofilizadas (H/K-ATPase)

As vesículas gástricas liofilizadas foram preparadas a partir da mucosa fúndica de porco segundo o processo de Keeling et. al. (Biochem. Pharmacol., 34, 2967, 1985).

(ii) Actividade de ATPase estimulada por K^+

A actividade de ATPase estimulada por K^+ foi determinada a 37°C na presença do seguinte: 10 mM de tampão Pipes/tris, pH 7,0, 2 mM de MgSO_4 , 1 mM de KCl, 2 mM de Na_2ATP e 3-6 μg de proteína/ml de vesículas gástricas liofilizadas. Após incubação

durante 30 minutos, determinou-se o fosfato inorgânico hidrolisado a partir de ATP pelo processo de Yoda e Hokin (Biochem. Biophys. Res. Commun. 40, 880, 1970).

Os compostos de estrutura (I) foram dissolvidos em dimetilsulfóxido que, até à concentração mais elevada utilizada, não teve efeito na actividade de ATPase estimulada por K^+ .

Determinou-se também o efeito da concentração mais elevada de cada composto de estrutura (I) na recuperação de uma quantidade padrão de fosfato inorgânico.

(iii) Resultados

Os compostos dos exemplos tinham valores de CI_{50} na gama de 0,018 a 1,3 μM .

(B) Actividade inibitoria da reabsorção óssea

A reabsorção óssea foi medida pelas acções de osteoclastos de ratazana isolados em fatias de osso cortical (Zaidi et al Quarterly Journal of Experimental Physiology 1988 73:471-485). Foram mortas ratazanas Wistar recém-nascidas por decapitação e removeram-se os seus fémures e tíbias. Os osteoclastos foram mecanicamente desagregados por curetagem dos ossos, em meio, seguida por agitação com uma pipeta. Os osteoclastos foram separados das outras células, por sedimentação, sobre as fatias de osso (15 minutos, 37^o) após o que as porções foram removidas e suavemente lavadas. As fatias de osso foram então incubadas na presença de compostos de teste (37^oC, CO₂ com 10% de humidade, 18 horas) e fixadas com glutaraldeído. O grau de reabsorção óssea foi então avaliado pela área de erosões produzidas pelos osteoclastos utilizando microscopia electrónica de varrimento. Os dados foram integrados a partir das medidas de 6 fatias de osso, em cada uma de duas experiências independentes.

Os compostos de teste foram dissolvidos em etanol que também foi adicionado a incubações de controlo (1%) na ausência de composto.



	Conc. (μ M)	Reabsorção óssea (%)
Controlo		100 $\pm$ 27
Exemplo 6	10	7 $\pm$ 4
	100	7 $\pm$ 0
Média $\pm$ EP, n=12		

Exemplo A

Um comprimido para administração oral é preparado por combinação de

	Mg/Comprimido
Composto de estrutura (I)	100
lactose	153
Amido	33
crospovidona	12
celulose microcristalina	30
estearato de magnésio	2

	330 mg

num comprimido de 9 mm.

Exemplo B

Uma injeção para administração parentérica é preparada a partir do seguinte

	%p:p
Composto de estrutura (I)	0,50% (p:v)
ácido cítrico 1M	30% (v:v)
hidróxido de sódio (qs)	até pH 3,2
água para injectáveis EP	até 100 ml

O composto de estrutura (I) é dissolvido no ácido cítrico e o pH é lentamente ajustado a pH 3,2 com a solução de hidróxido de sódio. Prefez-se depois a solução até 100 ml com água,

70 901

PJG/MPA/11992/22002/11

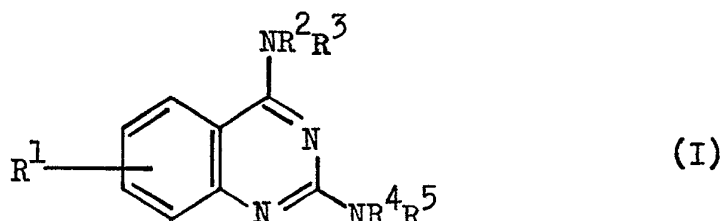
-28-

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping strokes.

esterilizou-se por filtração e encerrou-se em ampolas e frascos de tamanho apropriado.

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo de preparação de um composto de estrutura (I)



em que

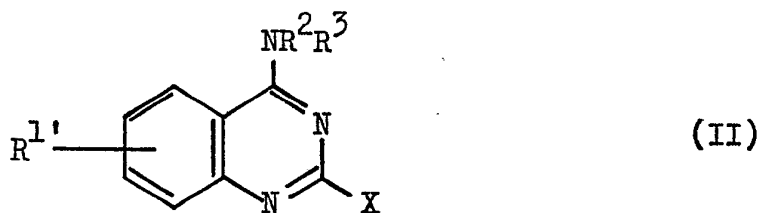
R^1 é hidróxi, hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , carboxi(alcoxi C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} alcoxi C_{1-4} , $O(CH_2)_m$ Het, alquil $C_{1-4}NR^6R^7$ ou $O(CH_2)_mNR^6R^7$ em que m é 2 a 4 e R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , Het, ou $-(CH_2)_n$ Ar onde n é 0 a 4, Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, m é 2 a 4 e Het é um anel heterocíclico opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 , conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais;

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ Ar em que n é 0 a 4 e Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído, ou R^2 e R^3 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais; e

R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_n$ Ar¹ em que n é 0 a 4 e Ar¹ é um anel fenilo opcionalmente substituído, ou R^4 e R^5 , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel saturado ou insaturado contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais;

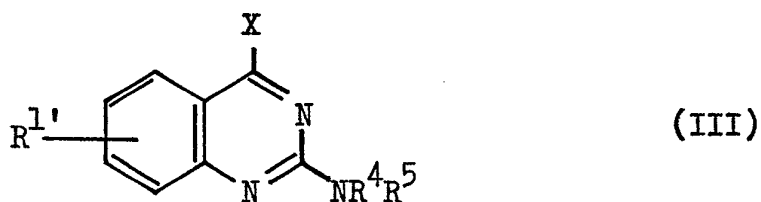
ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender

(a) a reacção de um composto de estrutura (II)



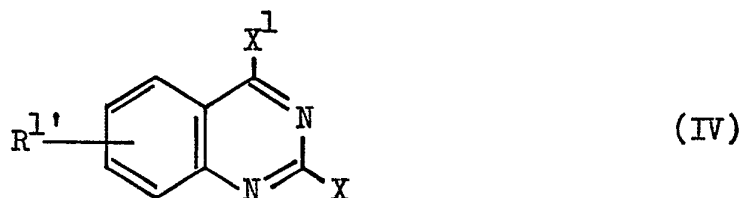
em que R^2 e R^3 são descritos como para a estrutura (I), $R^{1'}$ é um grupo R^1 opcionalmente protegido e X é um grupo deslocável por uma amina, com uma amina de estrutura R^4R^5NH em que R^4 e R^5 são descritos como para a estrutura (I);

(b) a reacção de um composto de estrutura (III)



em que $R^{1'}$ é descrito como para a estrutura (II), R^4 e R^5 são descritos como para a estrutura (I) e X é um grupo deslocável por uma amina, com uma amina de estrutura R^2R^3NH em que R^2 e R^3 são descritos como para a estrutura (I); ou

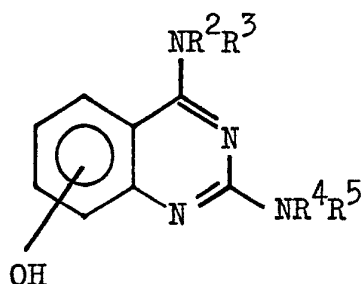
(c) para compostos de estrutura (I) em que NR^2R^3 e NR^4R^5 são iguais, a reacção de um composto de estrutura (IV)



em que R^1 é descrito como para a estrutura (II) e X e X^1 são ambos grupos deslocáveis por uma amina, com um composto de estrutura R^2R^3NH ou R^4R^5NH ;

-31-

(d) para compostos em que R^1 é diferente de hidroxí, de alquil C_{1-4} NR^6R^7 ou de hidroxialquilo C_{1-4} , a alquilação de um composto de estrutura (V)



(V)

em que R^2 a R^5 são descritos como para a estrutura (I); e, em seguida, opcionalmente,

- ° a remoção de todos os grupos protectores;
- ° a conversão de um grupo R^1 num outro grupo R^1 ;
- ° a formação de um sal farmacêuticamente aceitável.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, na estrutura (I), um de R^2 e R^3 ser $(CH_2)_nAr$ em que n é 0 e Ar é fenilo, e o outro ser metilo, e um de R^4 e R^5 ser hidrogénio e o outro ser $(CH_2)_nAr^1$ em que n é 0 e Ar^1 é um anel fenilo substituído.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por, no composto de estrutura (I) Ar^1 estar substituído por um grupo metilo na posição dois ou por um grupo metilo na posição dois e um grupo flúor na posição 4.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por, no composto de estrutura (I), R^1 ser hidroxí.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por, no composto de estrutura (I), R^1 ser hidroxialcoxi C_{1-4} ou $O(CH_2)_mNR^6R^7$ em que m , R^6 e R^7 são descritos como para a estrutura I na reivindicação 1.



-32-

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto de estrutura (I) ser

4-(N-Metilfenilamino)-2-(2-metilfenilamino)-8-hidroxiquinazolina

Hidrocloreto de bis-2,4-(N-metilfenilamino)-8-hidroxiquinazolina

Hidrobrometo de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-8-hidroxiquinazolina

8-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-[(2-metilfenil)amino]-4-(N-metilfenilamino)quinazolina

Hidrobrometo de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]-6-hidroxiquinazolina

Hidrocloreto de 4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-hidroxiquinazolina

4-(N-Metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-(3-dimetilaminopropoxi)quinazolina

4-(N-Metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

4-(N-Metilfenilamino)-2-[(2-metil-4-fluorofenil)amino]-6-(2-dimetilaminoetoxi)quinazolina

8-(Hidroxietoxi)-4-(N-metilfenilamino)-2-[(2-metilfenil)amino]-quinazolina

2-(2-Metil-4-fluorofenilamino)-4-(N-metilfenilamino)-8-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

2-(2-Metil-4-fluorofenilamino)-4-(N-metilfenilamino)-8-(3-dimetilaminopropoxi)quinazolina

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7a.- Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender associar um composto de estrutura (I), preparado como descrito na reivindicação 1, com um veículo farmacêutico.

70 901

PJG/MPA/11992/22002/11

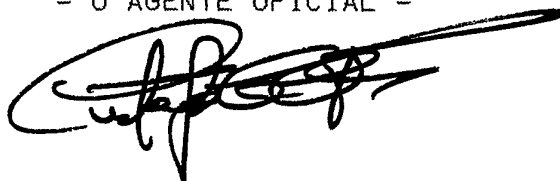
-33-

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto de estrutura (I) ser seleccionado de entre os descritos na reivindicação 6.

Lisboa, -8. AGU. 1990

Por SMITHKLINE BEECHAM INTERCREDIT B.V.

- O AGENTE OFICIAL -

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. H. Beecham', written over a horizontal line.