

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

(21) **PI0608729-9 A2**



(22) Data de Depósito: 08/02/2006
(43) Data da Publicação: 26/01/2010
(RPI 2038)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/517 (2010.01)
C07D 239/94 (2010.01)

(54) Título: **USO DE 2-ANILINO-3,4-DIHDRO-QUINAZOLINAS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR 5HT5A**

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2005 EP 05 102001.4

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

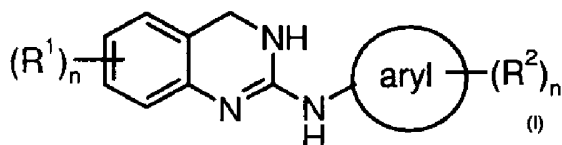
(72) Inventor(es): ALEXANDER ALANINE, JENS-UWE PETERS,
LUCA CLAUDIO GOBBI, LUCINDA STEWARD, SABINE
KOLCZEWSKI, THOMAS LUEBBERS

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006050762 de 08/02/2006

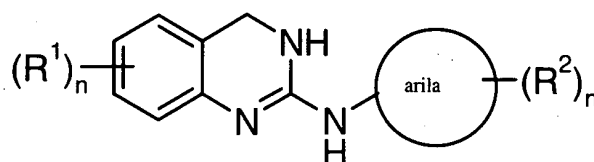
(87) Publicação Internacional: WO 2006/097391 de 21/09/2006

(57) Resumo: USO DE 2-ANILINO-3,4-DIHDRO-QUINAZOLINAS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR 5HT5A. A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula onde R¹ é hidrogênio, alquila inferior ou halogênio; R² é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, alquila inferior substituída com halogênio ou dano; arila é fenila, naftila ou indan-5-ila; n é 1 ou 2; e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos para a produção de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com o 5-HT_{5A} receptor.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE 2-ANILINO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLINAS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR 5HT_{5A}".

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula



5 onde

R¹ é hidrogênio, alquila inferior ou halogênio;

R² é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, alquila inferior substituída com halogênio ou ciano;

10 arila é fenila, naftila ou indan-5-ila;

n é 1 ou 2;

e sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos para a produção de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com o receptor 5-HT_{5A}.

15 Os compostos descritos pela fórmula I são parcialmente conhecidos. Compostos relacionados foram descritos na Patente US 3.517.005 e US 3.496.179, tendo atividades broncodilatadoras e/ou hipotensivas.

Foi descoberto que os compostos de fórmula I possuem uma boa atividade sobre o receptor 5-HT_{5A}. Por conseguinte, a invenção fornece
20 o uso de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na produção de medicamentos para o tratamento de depressão (cujo termo inclui depressão bipolar, depressão unipolar, episódios únicos ou recorrentes de depressão maior com ou sem aspectos psicóticos, aspectos catatônicos, aspectos melancólicos, aspectos atípicos ou de manifestação pós-parto, distúrbios afetivos sazonais e distímia, distúrbios depressivos resultantes de uma doença comum que inclui, porém sem limitação, infarto do miocárdio, diabetes, abortamento ou aborto), distúrbios de ansiedade (que inclui ansiedade generalizada e distúrbios de ansiedade social, esqui-

zofrenia, distúrbios de pânico, agorafobia, fobia social, distúrbios obsessivos-compulsivos, distúrbios de estresse pós-traumático, dor (em particular dor neuropática), distúrbios de memória (incluindo demência, distúrbios amnésicos e memória debilitada associada à idade), distúrbios alimentares (incluindo nervosa e bulimia nervosa), disfunção sexual, distúrbios do sono (incluindo distúrbios do ritmo circadiano, dissonia, insônia, apnéia do sono e narcolepsia), supressão de abuso de drogas (tais como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, álcool, cafeína, fenciclidina e compostos semelhantes à fenciclidina, opiáceos tais como canabis, heroína, morfina, hipnótico sedativo, anfetamina ou drogas relacionadas com anfetamina), distúrbios motores tais como mal de Parkinson, demência no mal de Parkinson, parkinsonismo induzido por neurolépticos e discinesias tardias, assim como outros distúrbios psiquiátricos e distúrbios gastrointestinais tais como síndrome do intestino irritado (WO 2004/096771).

15 O neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) modula uma ampla gama de processos fisiológicos e patológicos no sistema nervoso central e periférico, incluindo ansiedade, regulação do sono, agressão, alimentação e depressão (Hoyer et al., *Pharmacol. Rev.* 46, 157-204, 1994). A caracterização farmacológica e a clonagem molecular de vários genes
20 receptores 5-HT já revelaram que a 5-HT medeia suas diversas ações fisiológicas através de uma multiplicidade de subtipos de receptores. Estes receptores pertencem a pelo menos duas superfamílias diferentes de proteínas: receptor canal de íons com acesso a ligandos (5-HT₃) e os receptores 7-transmembrana acoplados à proteína G (treze receptores diferentes clonados até o momento). Além disso, nos receptores acoplados à proteína G,
25 a serotonina exerce suas ações através de uma multiplicidade de mecanismos de transdução de sinal.

A clonagem e caracterização do receptor para a serotonina 5-HT_{5A} humana já foi descrita em *FEBS Letters*, 355, 242-246 (1994). A sequência não é exatamente relacionada com a sequência de qualquer receptor para serotonina já conhecido, com a melhor homologia sendo 35% para
30 o receptor 5-HT_{1B} humano. Ela codifica uma possível proteína de 357 ami-

noácidos, com sete domínios transmembranas putativos, consistente com aquela de um receptor acoplado à proteína G. A sequência caracteriza-se por conter um intron entre os domínios transmembranas V e VI. Mais recentemente o acoplamento a mecanismos Gi/o α foi demonstrado com a inibição de cAMP estimulado com forskolina e também foram propostas evidências para mecanismos de acoplamento 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, no documento WO 2004/096771 está descrito o uso de compostos, que são ativos no receptor 5-HT_{5A} de serotonina para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, esquizofrenia, distúrbios de pânico, agorafobia, fobia social, distúrbios obsessivos-compulsivos, distúrbios de estresse pós-traumático, dor, distúrbios de memória, demência, distúrbios alimentares, disfunção sexual, distúrbios do sono, supressão de abuso de drogas, distúrbios motores tais como mal de Parkinson, distúrbios psiquiátricos ou distúrbios gastrointestinais. *The Journal of Psychiatric Research*, 38, 371-376 (2004) descreve evidências de papel potencial e significativo do gene de 5-HT_{5A} na esquizofrenia e mais especificamente em pacientes com idade avançada quando da manifestação.

As indicações preferidas com respeito à presente invenção são o tratamento de ansiedade, depressão, distúrbios do sono e esquizofrenia.

Conforme usado nesta invenção, o termo "alquila inferior" significa um grupo saturado de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, 2-butila, t-butila e outros. Grupos alquila preferidos são grupos com 1 - 4 átomos de carbono.

O termo "alcóxi inferior" significa um grupo onde os resíduos alquila são como definidos acima, e que está preso por um átomo de oxigênio.

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

O termo "arila" significa um radical hidrocarboneto aromático cíclico monovalente consistindo em um ou mais anéis fundidos no qual pelo

menos um anel é de natureza aromática, por exemplo fenila, naftila ou indan-5-ila.

O termo "sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis" abrange sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como 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 outros.

Compostos de fórmula I preferidos são aqueles nos quais o grupo arila é fenila, por exemplo os seguintes compostos:

- 10 (5-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
(5-cloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-m-tolil-amina,
(3-bromo-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
- 15 (5,6-dicloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
(3-cloro-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina ou
- 20 (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-fluor-fenil)-amina.

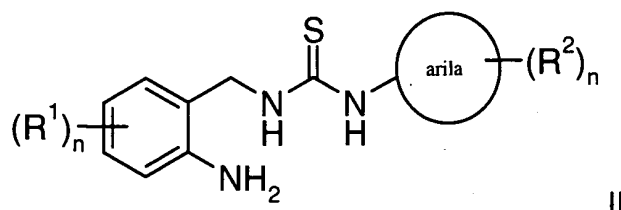
Ainda preferidos são compostos nos quais o grupo arila é indan-5-ila, por exemplo o seguinte composto:

(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-indan-5-il-amina.

São ainda preferidos compostos nos quais o grupo arila é naftila, por exemplo (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-naftalen-1-il-amina.

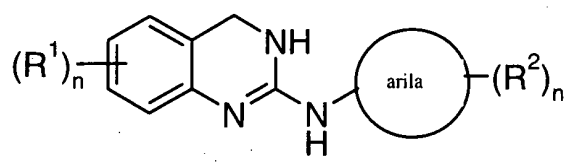
Os presentes compostos de fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser preparados por métodos conhecidos na literatura, por exemplo pelos processos descritos abaixo, processo este que compreende

- 30 a) reagir um composto de fórmula



com MeI

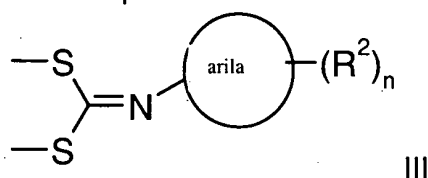
para formar um composto de fórmula



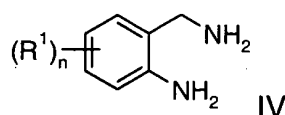
onde R¹, R², arila e n são como descritos acima, ou

5

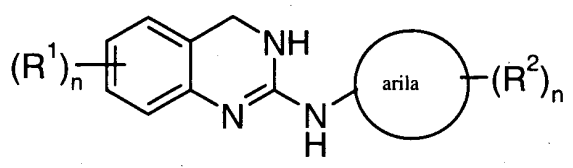
b) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula

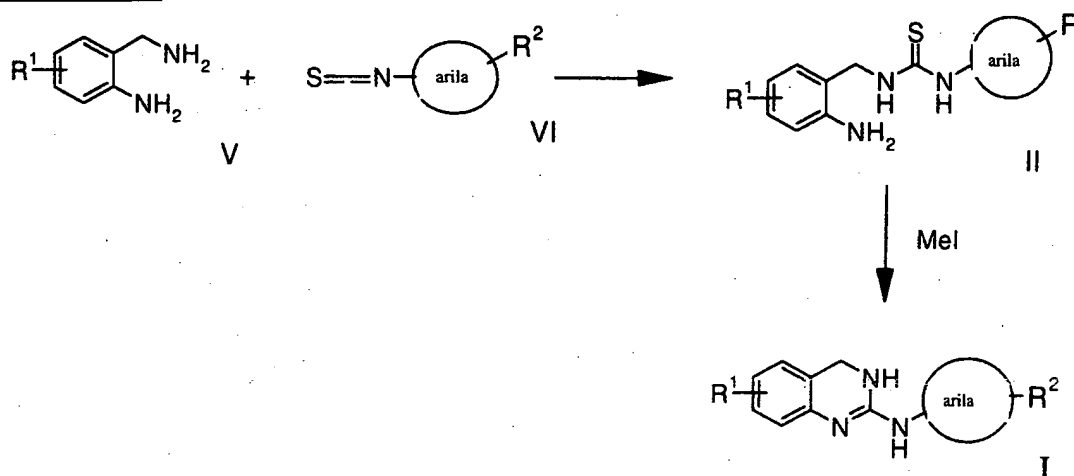


para formar um composto de fórmula

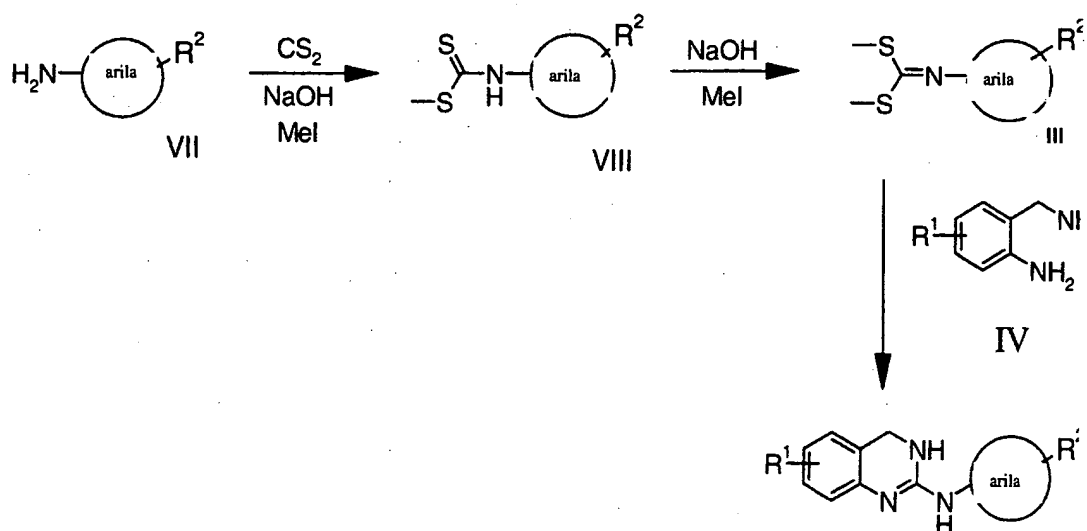


- 10 onde R¹, R², arila e n são como descritos acima, e
se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido
farmaceuticamente aceitáveis.

- Nos exemplos 1 - 23 e nos esquemas 1 e 2 a seguir a prepara-
ção de compostos de fórmula I está descrita em maiores detalhes. Os mate-
15 riais de partida são compostos conhecidos ou podem ser preparados de a-
cordo com métodos conhecidos na literatura.

Esquema 1

- 5 A uma solução de uma 2-aminobenzilamina de fórmula V em um solvente, tal como acetato de etila, adiciona-se um aril isotiocianato de fórmula VI, e a mistura é aquecida por cerca de 12 horas. Depois de esfriar, a mistura reacional é concentrada, secada e purificada de maneira convencional. A uma solução da tiouréia II obtida em um solvente, tal como etanol, adiciona-se um agente alquilante, tal como iodeto de metila, e a mistura é aquecida até o refluxo por cerca de 3 horas. A 3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-aril-amina I pode ser obtida da mistura reacional por purificação convencional.
- 10

Esquema 2

Ésteres metílicos de ácido arilditiocarbâmicos de fórmula VIII são preparados por rigorosa analogia com o método de J. Garin, V. Martinez, J. Mayoral, E. Melendez, F. Merchan: Synthesis 1981, 961.

Arilditiocarbonimidatos de fórmula III são preparados por rigorosa analogia com o método de J. Garin, E. Melendez, F. L. Merchan, C. Tejel, & T. Tejero: Synthesis 1983, 375-376.

5 Dissulfeto de carbono e uma base, tal como hidróxido de sódio, são adicionados a uma solução de uma arilamina VII em um solvente adequado, tal como DMSO. Depois de cerca de 30 minutos, iodeto de metila é adicionado e a mistura é deixada reagir por cerca de 12 horas. A mistura reacional é então tratada, e o éster metílico de ácido arilditiocarbâmico VIII é purificado de maneira convencional. Uma base, tal como hidróxido de sódio
10 e iodeto de metila são então adicionados a uma solução do éster metílico de ácido arilditiocarbâmico VIII obtido em um solvente tal como DMF, e a mistura é deixada reagir por cerca de 1,5 hora. A mistura reacional é então tratada e purificada de maneira convencional para dar um arilditiocarbonimidato de fórmula III. Os compostos de fórmula III são aquecidos com 2-benzilaminas de fórmula IV e uma base adequada, tal como hidróxido de sódio,
15 em um solvente, tal como DMSO, por cerca de 3 horas. As (3,4-Dihidroquinazolin-2-il)-aril-aminas I são então isoladas da mistura reacional por tratamento e purificação convencionais.

Como já mencionado, os compostos de fórmula I e os sais de
20 adição farmacêuticamente úteis dos mesmos possuem propriedades farmacêuticas valiosas. Foi descoberto que os compostos da presente invenção são ativos no receptor 5-HT_{5A} e são portanto adequados para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, esquizofrenia, distúrbios de pânico, agorafobia, fobia social, distúrbios obsessivos-compulsivos, distúrbios de
25 estresse pós-traumático, dor, distúrbios de memória, demência, distúrbios alimentares, disfunção sexual, distúrbios do sono, supressão de abuso de drogas, distúrbios motores tais como Mal de Parkinson, distúrbios psiquiátricos ou distúrbios gastrointestinais.

Descrição do teste

30 Foi usado um ensaio de ligação ao radioligando [³H]SD para determinar a afinidade dos compostos para o receptor 5-HT_{5A} humano recombinante, em membranas de receptores 5-HT_{5A} expressos transitoria-

mente (cDNA) em células de rim embrionário humano-EBNA (HEK-EBNA). O tampão de ensaio consistia em tampão Tris (50 mM) contendo 1 mM de EGTA, 10 mM de $MgCl_2$ (pH 7,4) e 10 μM de pargilina. O ensaio de ligação foi realizado em placas de 96 compartimentos na presença de [3H]LSD (a-

5 aproximadamente 1 nM), aproximadamente 2 μg /compartimento de proteína membranosa, e 0,5 mg de contas de Ysi-poli-l-lisina SPA em um volume final de 200 μl de tampão. A ligação inespecífica foi definido usando metiopina 2 μM . Os compostos foram testados a 10 concentrações. Todos os ensaios foram conduzidos em duplicata e repetidos pelo menos duas vezes.

10 As placas de ensaio foram incubadas por 120 minutos à temperatura ambiente antes da centrifugação. O ligando ligado foi determinado usando um contador de cintilação Packard Topcount. Os valores de IC_{50} foram calculados usando um programa de ajuste de curva não linear e os valores de K_i foram calculados usando a equação de Cheng-Prusoff.

15 A atividade dos presentes compostos está descrita na tabela abaixo:

Exemplo	K_i (nM)
1	85
2	91
3	118
4	143
5	149
6	155
10	300
15	990
16	1000

Os compostos de fórmula I e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de 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 também pode, no entanto, ser efetuada por via retal, por exemplo na forma de supositórios, por via parenteral, por exemplo na forma de soluções injetáveis.

25 Os compostos de fórmula I podem ser processados com carrea-

dores inorgânicos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácidos esteáricos ou sais dos mesmos e outros podem ser usados, por exemplo, como tais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Carreadores adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e outros. Dependendo da natureza da substância ativa geralmente nenhum carreador é no entanto necessário no caso de cápsulas de gelatina mole. Carreadores adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e outros. Carreadores adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos e outros.

As preparações farmacêuticas podem, ainda, conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Elas também podem conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Medicamentos contendo um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um carreador terapeuticamente inerte também constituem um objetivo da presente invenção, bem como um processo para produção dos mesmos, que compreende colocar um ou mais compostos de fórmula I e/ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de administração galênica junto com um ou mais carreadores terapeuticamente inertes.

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

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e, naturalmente, terá que ser ajustada às necessidades individuais em cada caso particu-

lar. No caso de administração oral a dosagem para adultos para variar de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg por dia de um composto de fórmula geral I ou da quantidade correspondente de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A dosagem diária pode ser administrada como única dose ou em doses fracionadas e, além disso, o limite superior também pode ser ultrapassado quando se verificar que isto é indicado.

Formulação de comprimido (granulação por via úmida)

Item	Componentes	<u>mg/comprimido</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
10	1. Composto de 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
15	Total	167	167	167	831

Procedimento de produção

1. Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.
2. Secar os grânulos a 50°C.
3. Passar os grânulos através de um equipamento de trituração adequado.
4. Adicionar o item 5 e misturar por três minutos; comprimir em uma prensa adequada.

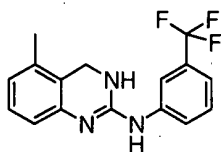
Formulação de cápsula

Item	Componentes	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
25	1. Composto de 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
30	5. Estearato de magnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

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. Introduzir em uma cápsula adequada.

5 Os compostos de fórmula I podem ser preparados da maneira mostrada na descrição a seguir:

Exemplo 1**(5-Metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina**10 a) 1-(2-Amino-6-metil-benzil)-3-(3-trifluormetil-fenil)-tiouréia

3-(trifluormetil)fenila isotiocianato (224 mg, 1,10 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-aminometil-3-metil-fenilamina (150 mg, 1,10 mmol) em acetato de etila (3 ml); a mistura reacional foi agitada a 80°C por uma noite em um frasco com tampa de rosca. Para tratamento, foi adicionado mais acetato de etila, a mistura foi lavada com água e salmoura, e seca-
 15 da (Na₂SO₄). Depois de evaporação do solvente à pressão reduzida, o composto título (50 mg, 13%) foi obtido por purificação do resíduo (sílica-gel, heptano/acetato de etila = 100:0 -80:20).

¹H RMN (CDCl₃): δ 2,30 (3H, s), 4,04 (2H, bs), 4,86 (2H, s), 6,22
 20 (2H, bs), 6,56-6,61 (2H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,45-7,55 (3H, m).

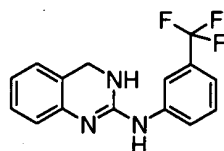
b) (5-Metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina

Uma mistura de iodeto de metila (167 mg, 1,18 mmol) e 1-(2-amino-6-metil-benzil)-3-(3-trifluormetil-fenil)-tiouréia (50 mg, 0,147 mmol) em
 25 etanol (3 ml) foi aquecida até o refluxo por 3 horas. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, o resíduo foi recuperado em acetato de etila, lavado (água), e secado (Na₂SO₄). Depois de evaporação do solvente à pressão reduzida, o composto título (4 mg, 8,9%, MS: m/e = 306,1 [M+H⁺]) foi obtido por purificação do resíduo por HPLC (coluna YMC CombiPrep C18

50x20mm, gradiente de solvente 5-95 % CH₃CN em TFA (aq.) a 0,1 % durante 6,0 min, λ = 230 nm, taxa de fluxo 40 ml/min).

Exemplo 2

(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina



5 a) éster metílico de ácido (3-Trifluormetil-fenil)-ditiocarbâmico

Em uma atmosfera de nitrogênio, dissulfeto de carbono (0,73 ml, 12 mmols) foi adicionado a uma solução de 3-aminobenzotrifluoreto (1,50 g, 9,3 mmols) em DMSO (10 ml). Subseqüentemente, foi adicionado hidróxido de sódio (0,56 ml, solução em água, 20 mol/l, 11 mmols) e a mistura reacional castanho-escuro foi agitada por 30 minutos (temperatura ambiente). Ao se adicionar iodeto de metila (730 ml, 12 mmols), a mistura ficou amarela e foi agitada por uma noite (temperatura ambiente). A mistura reacional foi despejada em água e extraída com acetato de etila. O extrato foi secado (Na₂SO₄), e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O composto título (1,65 g, 71 %) foi obtido por purificação do resíduo (sílica-gel, heptano / acetato de etila = 100:0 - 80:20).

¹H RMN (CDCl₃): δ 2,69 (3H, s), 7,55 (2H, m), 7,74 (1H, m), 7,8 (1H, m), 8,76 (1H, bs).

b) (3-Trifluormetil-fenil)-dimetil-ditiocarbonimidato

20 Em uma atmosfera de nitrogênio, hidróxido de sódio (0,39 ml, solução em água, 20 mol/l, 8 mmols) foi adicionado a uma solução de éster metílico de ácido (3-trifluormetil-fenil)-ditiocarbâmico (1,65 g, 6,57 mmols) em DMF (10 ml). Iodeto de metila (0,53 ml, 8,52 mmols) foi então adicionado e a mistura foi agitada por 1,5 hora (temperatura ambiente). A mistura foi recuperada em acetato de etila, lavada (água), e secada (Na₂SO₄). Depois da evaporação do solvente à pressão reduzida, o composto título (1,50 g, 86%) foi isolado por purificação do resíduo (sílica-gel, heptano / acetato de etila = 100:0 - 90:10).

¹H RMN (CDCl₃): δ 2,52 (6H, s), 7,04 (1H, d, J = 8Hz), 7,14 (1H,

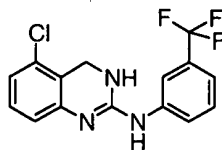
s), 7,35 (1H, d, J = 7Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8Hz, 7Hz).

c) (3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina

Em uma atmosfera de nitrogênio, hidróxido de sódio (0,1 ml, solução em água, 20 mol/l, 2 mmols) foi adicionado a uma solução de 2-aminobenzilamina (92 mg, 0,75 mmol) em DMSO (1 ml). Depois de 30 minutos, adicionou-se uma solução de (3-trifluormetil-fenil)-dimetil-ditiocarbonylimidato (200 mg, 0,75 mmol) em DMSO (1 ml) e a mistura foi aquecida até 190°C por 3 horas. O composto título (50 mg, 23%, MS: m/e = 292,1 [M+H⁺]) foi isolado da mistura reacional por HPLC preparativa de fase invertida (coluna YMC CombiPrep C18 50x20 mm, gradiente de solvente 5-95% CH₃CN em TFA (aq.) a 0,1% durante 6,0 min, λ = 230 nm, taxa de fluxo 40 ml/min).

Exemplo 3

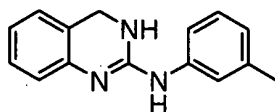
(5-Cloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina



O composto título (MS: m/e = 326,3 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-amino-6-clorobenzilamina.

Exemplo 4

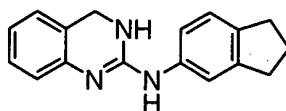
(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-m-tolil-amina



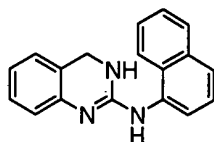
O composto título (MS: m/e = 238,3 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e m-toluidina.

Exemplo 5

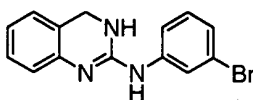
(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-indan-5-il-amina



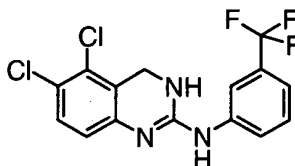
O composto título (MS: m/e = 264,4 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e 5-aminoindano.

Exemplo 6**(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-naftalen-1-il-amina**

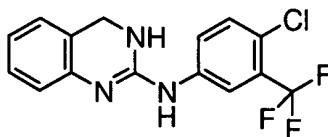
O composto título (MS: $m/e = 274,2$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e 1-naftilamina.

5 Exemplo 7**(3-Bromo-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina**

O composto título (MS: $m/e = 302,1$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e 3-bromoanilina.

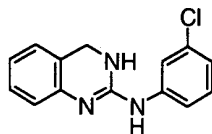
Exemplo 810 **(5,6-Dicloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina**

O composto título (MS: $m/e = 360,0$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-amino-5,6-diclorobenzilamina.

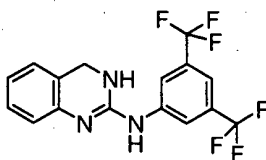
Exemplo 915 **(4-Cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina; iodidrato**

O composto título (MS: $m/e = 326,3$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 4-cloro-3-(trifluormetil)fenila isotiocianato. Ao invés de purificação por HPLC na etapa c), o produto final foi isolado da mistura reacional por filtração.

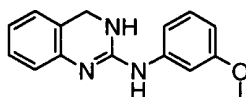
20

Exemplo 10**(3-Cloro-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina**

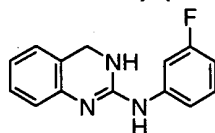
O composto título (MS: $m/e = 258,0$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e 3-cloroanilina.

5 **Exemplo 11****(3,5-Bis-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina**

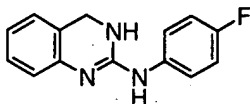
O composto título (MS: $m/e = 360,2$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 3,5-trifluor-fenilisotiocianato.

10 **Exemplo 12****(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina**

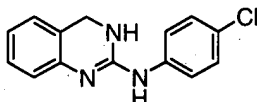
O composto título (MS: $m/e = 254,1$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 3-metoxifenilisotiocianato.

15 **Exemplo 13****(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(3-fluor-fenil)-amina; iodidrato**

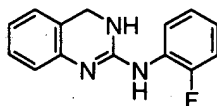
O composto título (MS: $m/e = 242,0$ $[M+H^+]$) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 3-fluorfenilisotiocianato. Ao invés de purificação por HPLC na etapa c), o produto final
20 foi isolado da mistura reacional por filtração.

Exemplo 14**(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(4-fluor-fenil)-amina; iodidrato**

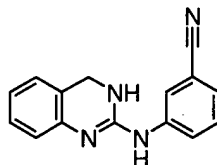
O composto título (MS: m/e = 242,2 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 4-fluorfenil-
 5 sotiocianato. Ao invés de purificação por HPLC na etapa c), o produto final foi isolado da mistura reacional por filtração.

Exemplo 15**(4-Cloro-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina**

O composto título (MS: m/e = 257,9 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 4-clorofenilisotiocianato.
 10

Exemplo 16**(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(2-fluor-fenil)-amina; iodidrato**

O composto título (MS: m/e = 242,3 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 2-fluorfenilisotiocianato. Ao
 15 invés de purificação por HPLC na etapa c), o produto final foi isolado da mistura reacional por filtração.

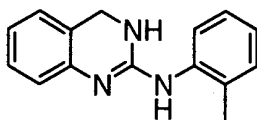
Exemplo 17**3-(3,4-Dihidro-quinazolin-2-ilamino)-benzonitrila; iodidrato**

O composto título (MS: m/e = 249,1 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 3-cianofenili-
 20

sotiocianato. Ao invés de purificação por HPLC na etapa c), o produto final foi isolado da mistura reacional por filtração.

Exemplo 18

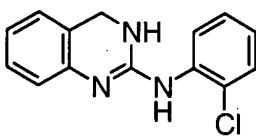
(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-o-tolil-amina



- 5 O composto título (MS: $m/e = 238,3$ [$M+H^+$]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 2-metilfenil-sotiocianato.

Exemplo 19

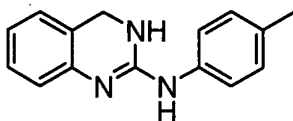
(2-Cloro-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina



- 10 O composto título (MS: $m/e = 258,0$ [$M+H^+$]) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e 2-cloroanilina.

Exemplo 20

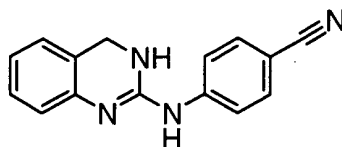
(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-p-tolil-amina



- 15 O composto título (MS: $m/e = 238,3$ [$M+H^+$]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 4-metilfenil-sotiocianato.

Exemplo 21

4-(3,4-Dihidro-quinazolin-2-ilamino)-benzonitrila

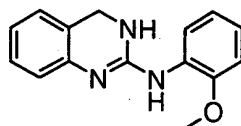


- 20 O composto título (MS: $m/e = 249,0$ [$M+H^+$]) foi preparado por analogia com o exemplo 1 a partir de 2-aminobenzilamina e 4-cianofe-

nilisotiocianato.

Exemplo 22

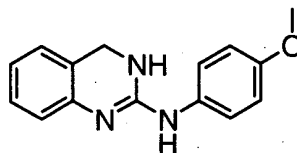
(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-amina



O composto título (MS: m/e = 254,2 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e o-anisidina.

Exemplo 23

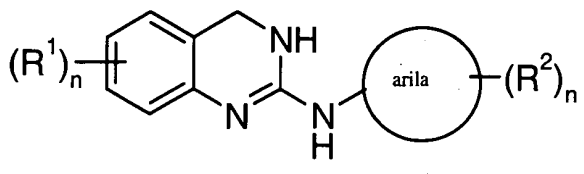
(3,4-Dihidro-quinazolin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina; iodidrato



O composto título (MS: m/e = 254,1 [M+H⁺]) foi preparado por analogia com o exemplo 2 a partir de 2-aminobenzilamina e p-anisidina. Ao invés de purificação por HPLC na etapa c), o produto final foi isolado da mistura reacional por filtração.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de compostos da fórmula geral



onde

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou halogênio;

5 R^2 é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, alquila inferior substituída com halogênio ou ciano;

arila é fenila, naftila ou indan-5-ila; e

n é 1 ou 2;

10 e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis para a produção de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com o 5-HT_{5A} receptor.

2. Uso de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, esquizofrenia, distúrbios de pânico, agorafobia, fobia social, distúrbios obsessivos-compulsivos, distúrbios de estresse pós-traumático, dor, distúrbios de memória, demência, distúrbios alimentares, disfunção sexual, distúrbios do sono, supressão de abuso de drogas, distúrbios motores tais como Mal de Parkinson, distúrbios psiquiátricos ou distúrbios gastrointestinais.

20 3. Uso de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, para o tratamento de ansiedade, depressão, distúrbios do sono e esquizofrenia.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde na fórmula I arila é fenila.

25 5. Uso de acordo com a reivindicação 4, onde os compostos são (5-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina, (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina, (5-cloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina, (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-m-tolil-amina, (3-bromo-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,

- (5,6-dicloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
 (4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
 (3-cloro-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
 (3,5-bis-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
 5 (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina ou
 (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-fluor-fenil)-amina.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde na fórmula I arila é indan-5-ila.

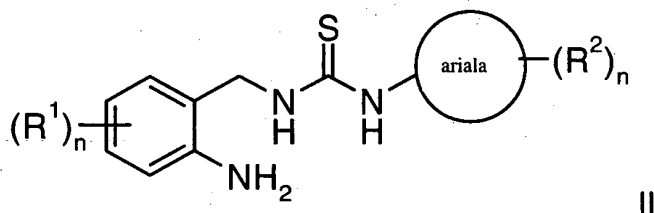
7. Uso de acordo com a reivindicação 6, onde o composto é
 10 (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-indan-5-il-amina.

8. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde arila é naftila.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, onde o composto é
 (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-naftalen-1-il-amina.

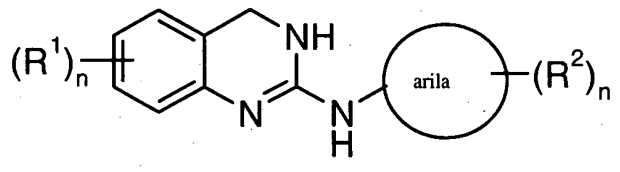
10. Processo para preparar um composto de fórmula I definido
 15 na reivindicação 1, processo este que compreende

a) reagir um composto de fórmula



com MeI

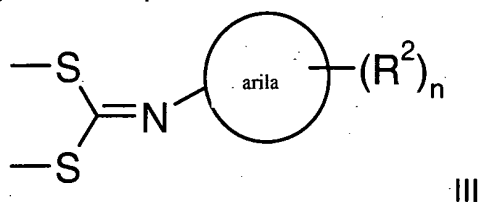
para formar um composto de fórmula



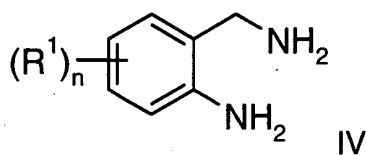
20

onde R¹, R², arila e n são como descritos na reivindicação 1, ou

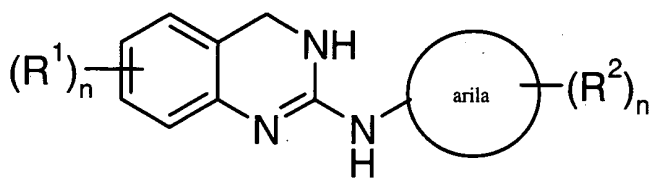
b) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula



onde R^1 , R^2 , arila e n são como descritos na reivindicação 1, e se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

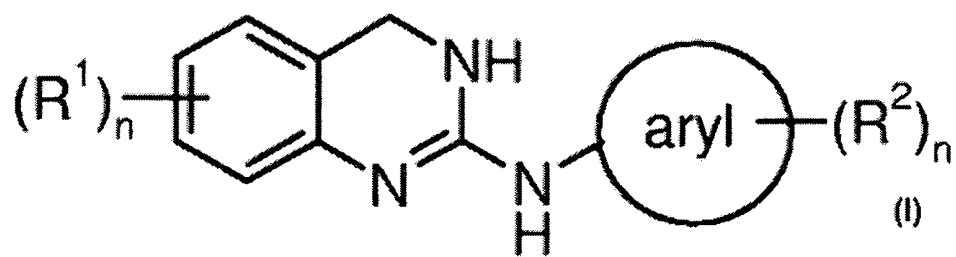
11. Medicamento contendo um ou mais compostos reivindicados na fórmula I como definido na reivindicação 1 e excipientes farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, esquizofrenia, distúrbios de pânico, agorafobia, fobia social, distúrbios obsessivos-compulsivos, distúrbios de estresse pós-traumático, dor, distúrbios de memória, demência, distúrbios alimentares, disfunção sexual, distúrbios do sono, supressão de abuso de drogas, distúrbios motores tais como Mal de Parkinson, distúrbios psiquiátricos ou distúrbios gastrointestinais.

12. Medicamento de acordo com a reivindicação 11, onde os compostos são

- (5-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
- (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
- (5-cloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
- (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-m-tolil-amina,
- (3-bromo-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
- (5,6-dicloro-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amina,
- (4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
- (3-cloro-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
- (3,5-bis-trifluormetil-fenil)-(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-amina,
- (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina,
- (3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-(3-fluor-fenil)-amina,

(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-indan-5-il-amina ou
(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-naftalen-1-il-amina.

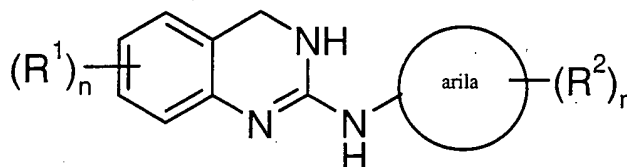
13. A invenção como descrita acima.



RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE 2-ANILINO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLINAS
COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR 5HT_{5A}".

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula



5

onde

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou halogênio;

R^2 é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio,
alquila inferior substituída com halogênio ou ciano;

10

arila é fenila, naftila ou indan-5-ila;

n é 1 ou 2;

e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos para a
produção de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com
o 5-HT_{5A} receptor.