



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

(11) PI 9608082-5 B1



(22) Data do Depósito: 23/04/1996

(45) Data de Concessão: 30/04/2019

(54) Título: DERIVADO DE QUINAZOLINA, SAL DE CLORIDRETO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 239/94; A61K 31/505.

(30) Prioridade Unionista: 27/04/1995 GB 9508538.7.

(73) Titular(es): ASTRAZENECA UK LIMITED.

(72) Inventor(es): KEITH HOPKINSON GIBSON.

(86) Pedido PCT: PCT GB1996000961 de 23/04/1996

(87) Publicação PCT: WO 1996/033980 de 31/10/1996

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/10/1997

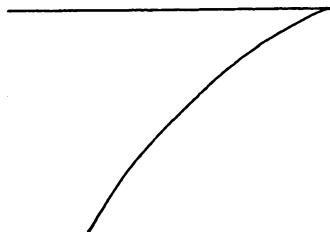
(57) Resumo: "DERIVADO DE QUINAZOLINA, SAL DE HIDROCLORETO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, UTILIZAÇÃO DE UM DERIVADO DE QUINAZOLINA, E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE QUINAZOLINA E PARA PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTI-PROLIFERATIVO EM UM ANIMALDE SANGUE QUENTE NECESSITADO DE UM TRATAMENTO DESSE TIPO". A invenção refere-se a derivados de q

"DERIVADO DE QUINAZOLINA, SAL DE CLORIDRETO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

A invenção refere-se a derivados de quinazolina, ou a seus sais farmacologicamente aceitáveis, que possuem atividade anti-proliferativa e que são, correspondentemente, úteis em métodos de tratamento do corpo humano ou animal. A invenção também se refere a processos para a manufatura dos referidos derivados de quinazolina, a composições farmacêuticas que os contêm, e a seu uso na manufatura de medicamentos utilizados na produção de um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente, como o Homem.

Muitos regimes de tratamento hodiernos para as doenças que envolvem a proliferação de células, como a psoríase e o câncer, utilizam compostos que inibem a síntese de DNA. Esses compostos são tóxicos para as células, de um modo geral, porém seu efeito tóxico sobre células que se dividem rapidamente, como as células tumorosas, pode ser benéfico. Abordagens alternativas de agentes anti-proliferativos que atuam com outros mecanismos que não a inibição da síntese de DNA, têm o potencial de apresentar uma maior seletividade de ação.

Nos anos mais recentes, verificou-se que a célula pode tornar-se cancerosa em virtude da transformação de uma parte de seu DNA em um oncogene, i.e., um gene que, quando ativado, leva à formação de células de tumor maligno (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Diversos oncogenes desse tipo dão origem à produção de peptídeos que são receptores de fatores de crescimento. O complexo receptor do fator de crescimento leva,



subseqüentemente, a um aumento na proliferação celular. Sabe-se que, por exemplo, que diversos oncogenes codificam enzimas de quinase de tirosina, e que determinados fatores de crescimento também são enzimas de quinase de tirosina (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem. 1989, capítulo 13).

As quinases de tirosina do receptor são importantes na transmissão de sinais bioquímicos que iniciam a replicação de células. São enzimas grandes que abrangem a membrana celular e possuem um domínio de ligação extracelular para os fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF: *epidermal growth factor*) e uma porção intracelular que funciona como uma quinase para aminoácidos de tirosina de fosforilado em proteínas e, daí, influenciam a proliferação celular. Conhece-se diversas classes de quinases de tirosina de receptor (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) baseadas em famílias de fatores de crescimento que se ligam a diferentes quinases de tirosina de receptor. A classificação inclui quinases de tirosina de receptor de classe I, compreendendo a família EGF das quinases de tirosina de receptor, como os receptores EGF, TGF α , NEU, erbB, Xmrk, HER e let23, quinases de tirosina de receptor de classe II compreendendo a família de insulina das quinases de tirosina de receptor, como a insulina, receptores relacionados com insulina (IRR) e IGFI e quinases de tirosina de receptor de classe III compreendendo a família do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF: *platelet-derived growth factor*) de quinases de tirosina de receptor, como os receptores PDGF α , PDGF β e os receptores estimuladores de colônia de fator 1 (CSF1). Sabe-se que estas quinases de classe I, como a família EGF das quinases de tirosina de receptor estão freqüentemente presentes em cânceres humanos comuns, como o câncer do peito (Sainsbury *et al.*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, Concogene Res., 1988, 3, 21 e Klijn *et al.*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73), cânceres do pulmão que não de

células pequenas (NSCLCs), incluindo os adenocarcinomas (Cerny *et al.*, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; e Rusch *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 2379) e câncer de células escamosas do pulmão (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347), câncer da bexiga (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366), câncer do esôfago (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), câncer gastrointestinal, como o câncer do cólon, retal ou do estômago (Bolen *et al.*, Oncogene Res., 1987, 1, 149), câncer da próstata (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481), leucemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035) e câncer do ovário, bronquial ou pancreático (pedido de patente europeia nº 0400586). Como outros tecidos tumorosos humanos também são testados no que diz respeito à família EGF de quinases de tirosina de receptor, espera-se que sua prevalência disseminada seja estabelecida em outros cânceres, como o câncer da tiróide e o câncer uterino. Também é sabido que a atividade da quinase de tirosina do tipo EGF raramente é detectada em células normais, sendo mais freqüentemente detectáveis em células malignas (Hunter, Cell, 1987, 50, 823). Verificou-se, mais recentemente (W.J. Gullick, Brit. Med. Bull., 1991, 47, 87), que os receptores de EGF que possuem atividade de quinase de tirosina são superexpressos em muitos cânceres humanos, como os cânceres do cérebro, das células escamosas do pulmão, da bexiga, gástrico, do peito, da cabeça e pescoço, tumores do esôfago, ginecológicos e da tiróide.

Correspondentemente, reconheceu-se que um inibidor de quinases de tirosina de receptor deveria ter valor como um inibidor seletivo do crescimento das células cancerosas de um mamífero (Yaish *et al.*, Science, 1988, 242, 933). Um subsídio para este ponto de vista é proporcionado pela demonstração de que a erbstatina, um inibidor de quinase de tirosina de receptor EGF, atenua especificamente o crescimento, em camundongos ^{de linhagem "scid"} pelados atímicos, de um carcinoma mamário transplantado que expressa a quinase de tirosina de receptor EGF mas que não exerce efeito

sobre o crescimento de outros carcinomas que não expressam quinase de tirosina de receptor EGF (Toi *et al.*, Eur. J. Cancer: Clin. Oncol., 1990, 26, 722). Afirma-se que diversos derivados de estireno possuem propriedades inibitórias sobre a quinase de tirosina (pedido de patente europeia n.ºs. 0211363, 0304493 e 0322738) e são úteis como agentes anti-tumores. O efeito inibidor *in vivo* de dois desses derivados de estireno que são inibidores de quinase de tirosina de receptor EGF foi demonstrado em relação ao crescimento do carcinoma de células escamosas inoculado em camundongos pelados (Yoneda *et al.*, Cancer Research, 1991, 51, 4430). Diversos inibidores conhecidos de quinase de tirosina são descritos numa pesquisa mais recente por T.R. Burke Jr. (Drugs of the Future, 1992, 17, 119).

Sabe-se, a partir dos pedidos de patentes europeias n.ºs. 0520722, 0566226 e 0635498, que determinados derivados de quinazolina que portam um substituinte anilina na posição 4 possuem uma atividade inibitória sobre a quinase de tirosina de receptor. Sabe-se também, a partir do pedido de patente n.º 0602851, que determinados derivados de quinazolina que portam um substituinte heteroarilamino na posição 4 também possuem uma atividade inibidora da quinase de tirosina de receptor.

Sabe-se, também, a partir do pedido de patente internacional WO 92/20642, que determinados compostos de arila e heteroarila inibem a quinase de tirosina de receptor EGF e/ou PDGF. Existe, ali, a descrição de determinados derivados de quinazolina mas nenhuma menção sobre os derivados de 4-anilinoquinazolina.

O efeito anti-proliferativo *in vitro* de um derivado de 4-anilinoquinazolina foi descrito por Gry *et al.*, Science, 1994, 265, 1093. Afirmou-se que o composto 4-(3'-bromoanilino)-6,7-dimetoxiquinazolina possui um inibidor altamente potente de quinase de tirosina de receptor EGF.

O efeito inibitório *in vivo* de um derivado de 4,5-dianilinoftalimida, que é um inibidor da família EGF das quinases de tirosina

de receptor, foi demonstrado contra o crescimento, em camundongos pelados BALB/c, de um carcinoma epidermóide humano A:43:1 ou de um carcinoma ovariano humano SKOV-3 (Buchdunger *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci., 1994, 91, 2334).

linhas que "mostram" 11
f

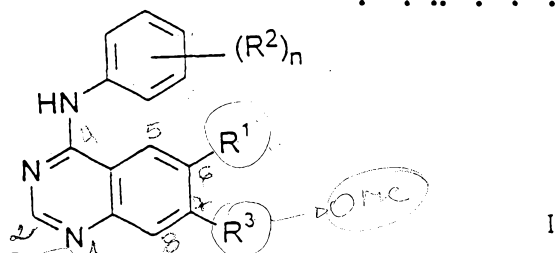
5 Sabe-se, também, a partir do pedido de patente européia n° 0635507, que determinados compostos tricíclicos que compreendem um anel de 5 ou 6 membros fundido ao anel benzo de uma quinazolina possui uma atividade inibitória da quinase de tirosina de receptor. Sabe-se, também, a partir do pedido de patente européia n° 0635498, que determinados derivados de quinazolina que portam um grupo amino na posição 6 e um grupo halogênio na posição 7, possuem uma atividade inibitória da quinase de tirosina de receptor.

15 Correspondentemente, ficou indicado que os inibidores de quinase de tirosina de receptor de classe I se mostrarão úteis no tratamento de uma variedade de cânceres humanos.

20 As quinases de tirosina de receptor do tipo EGF também foram implicadas em distúrbios, como a psoríase (Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811). Portanto, espera-se que os inibidores de quinases de tirosina de receptor do tipo EGF sejam úteis no tratamento de doenças não-malignas de proliferação celular excessiva, como a psoríase (em que o TGF α é considerado como sendo o fator de crescimento mais importante), hipertrofia prostática benigna (BPH), aterosclerose e restenose.

25 Não existe qualquer revelação nestes documentos acerca de derivados de quinazolina que portem, na posição 4, um substituinte anilina e que também portem um substituinte alcoxi na posição 7 e um substituinte dialquilaminoalcoxi na posição 6. Verificamos, agora, que esses compostos possuem potentes propriedades anti-proliferativas que, acredita-se, sejam provenientes de sua atividade inibitória de quinase de tirosina de receptor de classe I.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se um derivado de quinazolina de fórmula I



em que n é 1, 2 ou 3, e cada R^2 é, independentemente, halogênio, trifluorometila ou alquila C_{1-4} ;

R^3 é alcoxi C_{1-4} ; e

R^1 é di[alquila C_{1-4}]amino-alcoxi C_{2-4} , pirrolidin-1-il-alcoxi C_{2-4} , piperidino-alcoxi C_{2-4} , morfolino-alcoxi C_{2-4} , piperazin-1-il-alcoxi C_{2-4} , 4-alkilpiperazin C_{1-4} -1-il-alcoxi C_{2-4} , imidazol-1-il-alcoxi C_{2-4} , di[alcoxi C_{1-4} -alkil C_{2-4}]amino-alcoxi C_{2-4} , tiamorfolino-alcoxi C_{2-4} , 1-oxotiamorfolino-alcoxi C_{2-4} ou 1,1-dioxotiamorfolino-alcoxi C_{2-4} , e em que qualquer um dos substituintes R^1 referidos acima e que compreendem um grupo CH_2 (metileno) que não é ligado a um átomo de N ou O porta, opcionalmente, sobre o referido grupo CH_2 , um substituinte hidróxi;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um derivado de quinazolina de fórmula I,

em que n é 1, 2 ou 3, e cada R^2 é, independentemente, halogênio, trifluorometila ou alquila C_{1-4} ;

R^3 é alcoxi C_{1-4} ; e

R^1 é di-[alkil C_{1-4}]amino-alcoxi C_{2-4} , piperazin-1-il, alcoxi C_{2-4} , 4-alkilpiperazin C_{1-4} -1-il-alcoxi C_{2-4} , imidazol-1-il-alcoxi C_{2-4} ou di[alcoxi C_{1-4} -alkil C_{2-4}]amino-alcoxi C_{2-4} ,

e em que qualquer um dos substituinte R^1 referidos acima e que compreendem um grupo CH_2 (metileno) que não é ligado a um átomo de N ou O porta, opcionalmente, sobre o referido grupo CH_2 , um substituinte

hidroxi;

ou um seu sal farmacêutico ~~mente aceitável~~

Nesta descrição, o termo "alquila" inclui grupos alquila de cadeia reta ou ramificada, mas referências a grupos alquila individuais, como "propila", são específicas para a versão de cadeia reta. Por exemplo, quando R¹ é um grupo di[alquil C_{1,4}]amino-alcoxi C_{2,4}, os valores adequados para este radical genérico incluem 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilaminopropoxi e 1-dimetilaminoprop-2-iloxi. Uma convenção análoga aplica-se a outros termos genéricos.

10 No âmbito da presente invenção compreende-se que, à medida que determinados compostos de fórmula I possam existir em formas opticamente ativas ou racêmicas em virtude de um ou mais substituintes contendo um átomo de carbono assimétrico, sendo que a invenção abrange qualquer dessas formas opticamente ativas ou racêmicas que possuem
15 atividade anti-proliferativa. A síntese das formas opticamente ativas pode ser realizada segundo técnicas convencionais da química orgânica bem conhecidas na arte, por exemplo, por meio da síntese de materiais iniciais opticamente ativos ou por meio de resolução de uma forma racêmica.

20 As quinazolininas de fórmula I são insubstituídas nas posições 2, 5 e 8. } X

Também se deve compreender que determinados derivados de quinazolinina de fórmula I podem existir em formas solvatadas ou em formas insolvatadas, como por exemplo, formas hidrogenadas. Deve-se compreender que a invenção abrange todas essas formas solvatadas que
25 possuem atividade anti-proliferativa.

Os valores adequados para os radicais genéricos referidos acima incluem aqueles apresentados abaixo.

→ Um valor adequado para R², quando for halogênio, é, por exemplo: fluoro, cloro, bromo ou iodo; e quando for alquila C₁₋₄, então é, por

exemplo: metila, etila, propila, isopropila ou butila.

Um valor adequado para R^3 quando for alcoxi C_{1-4} é, por exemplo: metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi ou butóxi.

Valores adequados para cada substituinte R^1 que pode estar presente no anel quinazolina incluem, por exemplo:

5 para di[alquil C_{1-4}]amino-alcoxi C_{2-4} :

2-dimetilaminoetoxi, 2-(N-etil-N-metilamino)etoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dipropilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dietilaminopropoxi, 1-dimetilaminoprop-2-iloxi, 1-dietilaminoprop-2-iloxi, 1-dimetilamino-2-metilprop-2-iloxi, 2-dimetilamino-2-metilpropoxi, 4-dimetilaminobutoxi, 4-dietilaminobutoxi, 3-dimetilaminobutoxi, 3-dietilaminobutoxi, 2-dimetilaminobutoxi, 2-dietilaminobutoxi, 1-dimetilaminobut-2-iloxi e 1-dietilaminobut-2-iloxi:

15 para pirrolidin-1-il-alcoxi C_{2-4} :

2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi e 4-(pirrolidin-1-il)butoxi

para piperidino-alcoxi C_{2-4} :

20 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi e 4-piperidinobutoxi;

para morfolino-alcoxi C_{2-4} :

2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi e 4-morfolinobutoxi

para piperazin-1-il-alcoxi C_{2-4} :

25 2-(piperazin-1-il)etoxi, 3-(piperazin-1-il)propoxi e 4-(piperazin-1-il)butoxi;

para 4-alquilpiperizin C_{1-4} -1-il-alcoxi C_{2-4} :

2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il) propoxi e 4-(4-metilpiperazin-1-il) butoxi;

para imidazol-1-il-alcoxi C_{2-4} :

2-(imidazol-1-il)etoxi, 3-(imidazol-1-il)propoxi e 4-(imidazol-1-il)butoxi;



para di[alquil C₁₋₄ -alquil C₂₋₄]amino-alcoxi C₂₋₄:

2-[di-(2-metoxietil)amino]etoxi, 3-[di-(2-metoxietil)amino]propoxi, 2-[di-(3-metoxipropil)amino]etoxi e 3-[di-(3-metoxipropil)amino]propoxi;

para tiamorfolino-alcoxi C₂₋₄:

2-tiamorfolinopropoxi, 3-tiamorfolinopropoxi e 4-tiamorfolinobutoxi;

10 para 1-oxotiamorfolino-alcoxi C₂₋₄:

2-(1-oxotiamorfolino)etoxi, 3-(1-oxotiamorfolino)propoxi e 4-(1-oxotiamorfolino)butoxi;

para 1,1-dioxotiamorfolino-alcoxi C₂₋₄:

15 2-(1,1-dioxotiamorfolino)etoxi, 3-(1,1-dioxotiamorfolino)propoxi e 4-(1,1-dioxotiamorfolino)butoxi,

Substituintes adequados formados quando qualquer um dos substituintes R¹ que compreende um grupo CH₂ não ligado a um átomo de N ou O porta, no referido grupo CH₂, um substituinte hidroxil incluem, por exemplo, grupos di-[alquil C₁₋₄]amino-alcoxi C₂₋₄ substituídos, por exemplo, grupos hidroxil-di-[alquil C₁₋₄]amino-alcoxi C₂₋₄, como um 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi.

Um sal farmacologicamente aceitável adequado de um derivado de quinoxalina de acordo com a invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um derivado de quinazolina de acordo com a invenção que seja suficientemente básico, como por exemplo, o ácido clorídrico, 25 hidrobrômico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maléico, tartárico, fumárico, metanossulfônico ou 4-toluenossulfônico.

Os compostos novos particulares da invenção incluem, por exemplo, derivados de quinazolina de fórmula I, ou seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, em que:

(a) n é 1 ou 2 e cada R^2 é, independentemente, flúor, cloro, bromo, trifluorometila ou metila; e R^3 e R^1 têm qualquer um dos significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos particulares desta invenção.

(b) n é 1 ou 2 e cada R^2 é, independentemente, flúor, cloro ou bromo; e R^3 e R^1 têm qualquer um dos significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos particulares desta invenção.

(c) R^3 é metoxi ou etoxi; e n , R^2 e R^1 , têm qualquer um dos significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos desta invenção;

(d) R^1 é 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(piperazin-1-il)etoxi, 3-(piperazin-1-il)propoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(imidazol-1-il)etoxi, 3-(imidazol-1-il)propoxi, 2-[di-(2-metoxietil)amino]etoxi, 3-[di-(2-metoxietil)amino]propoxi, 3-dimetilamino-2-hidroxiopropoxi, 3-dietilamino-2-hidroxiopropoxi, 3-(pirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropoxi, 3-piperidino-2-hidroxiopropoxi, 3-morfolino-2-hidroxiopropoxi, 3-(piperazin-1-il)-2-hidroxiopropoxi ou 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropoxi;

e n , R^2 e R^3 têm qualquer um dos significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos particulares desta invenção;

(e) R^1 é 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(piperazin-1-il)propoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(imidazol-1-il)propoxi, 3-[di-(2-metoxietil)amino]propoxi, 3-dimetilamino-2-

hidroxipropoxi, 3-dietilamino-2-hidroxipropoxi, 3-(pirrolidin-1-il)-2-hidroxipropoxi, 3-piperidino-2-hidroxipropoxi, 3-morfolino-2-hidroxipropoxi, 3-(piperazin-1-il)-2-hidroxipropoxi ou 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropoxi:

5 e n, R² e R³ têm os significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos particulares desta invenção;

(f) R¹ é 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi, 3-morfolinopropoxi ou 3-morfolino-2-hidroxipropoxi;

10 e n, R² e R³ têm os significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos particulares desta invenção;

(g) R¹ é 3-morfolinopropoxi;

e n, R² e R³ têm os significados definidos acima ou nesta seção, referente aos novos compostos particulares desta invenção;

15 Um composto preferido desta invenção é um derivado de quinazolina de fórmula I em que (R²)_n é 3'-fluoro-4'-cloro ou 3'-cloro-4'-fluoro;

R³ é metoxi; e

20 R¹ é 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi,

2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi,

25 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(imidazol-1-il)etoxi, 3-(imidazol-1-il)propoxi,

2-[di-(2-metoxietil)amino]etoxi ou 3-morfolino-2-hidroxipropoxi; ou um seu sal de adição de mono- ou di-ácido farmacologicamente aceitável.

Um outro composto preferido desta invenção é um

derivado de quinazolina de fórmula I

em que



(R²)_n é 3'-cloro, 3'-bromo, 3'-metil, 2',4'-difluoro, 2',4'-dicloro, 3',4'-difluoro, 3',4'-dicloro, 3'-fluoro-4'-cloro ou 3'-cloro-4'-fluoro:

5

R³ é metoxi: e

R¹ é 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(imidazol-1-il)etoxi, 2-[di(2-metoxietil)amino]etoxi ou 3-morfolino-2-hidroxipropoxi;

10

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

Um outro composto preferido desta invenção é um derivado de quinazolina de fórmula I

15

em que (R²)_n é 3'-cloro, 3'-bromo, 3'-metil, 2',4'-difluoro, 2',4'-dicloro, 3',4'-difluoro, 3',4'-dicloro, 3'-fluoro-4'-cloro ou 3'-cloro-4'-fluoro:

R³ é metoxi: e

R¹ is 3-morfolinopropoxi;

20

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.



Um composto específico preferido desta invenção é o derivado de quinazolina de fórmula I descrito a seguir:

25

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)quinazolina;


ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:


 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolina;
 

 ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

5 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:


 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]quinazolina;


 ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

10 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{2-[di-(2-metoxietil)amino]etoxi}-quinazolina;

 ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

15 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:


 20 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-dimetilaminoetoxi)-7-metoxiquinazolina;

 ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

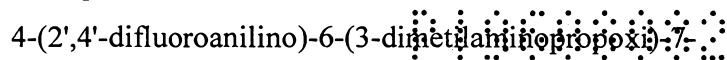
25 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-dietilaminoetoxi)-7-metoxiquinazolina;

 ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o

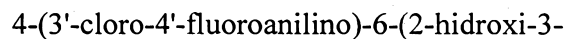
seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:



metoxiquinazolina;

5 ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:



10 morfolinopropoxi)-7-metoxiquinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

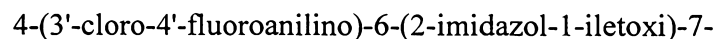
Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:



15 morfolinopropoxi)quinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

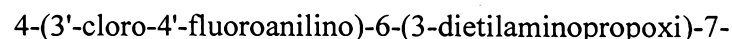
Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:



20 metoxiquinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

25 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:



metoxiquinazolina:

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:



4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina;

5 ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

10 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-dimetilaminopropoxi)-7-metoxiquinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

15 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-(3-dimetilaminopropoxi)-7-metoxiquinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

20 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

4-(3',4'-difluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina,

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

25 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

6-(3-dietilaminopropoxi)-4-(3',4'-difluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente

22
/

aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

5 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-piperidinopropoxi)quinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

10 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-piperidinoetoxi)quinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

15 Um outro composto específico preferido da invenção é o seguinte derivado de quinazolina de fórmula I:

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-imidazol-1-ilpropoxi)-7-metoxiquinazolina;

20 Em um outro aspecto desta invenção, verificou-se que determinados compostos da invenção possuem não só as propriedades de uma potente atividade anti-proliferativa *in vivo*, sendo que a taxa de crescimento do tecido tumoral é reduzida, mas também é reduzida a propriedade de ser capaz de interromper o crescimento do tecido tumoral e, em doses mais elevadas, a de ser capaz de causar encolhimento do volume original do tumor.

25 De acordo com este aspecto da invenção, proporciona-se o derivado de quinazolina de fórmula I:

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente

aceitável.

Proporciona-se também o sal de hidrocloreto do derivado de quinazolina de fórmula I:

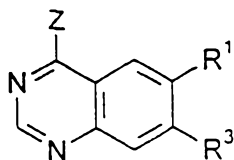
5 $\text{4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina.}$

Proporciona-se também o sal de diidrocloreto do derivado de quinazolina de fórmula I:

$\text{4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina.}$

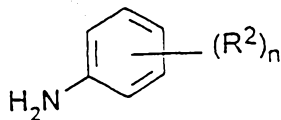
10 Pode-se preparar um derivado de quinazolina de um dia para o outro I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, de acordo com qualquer processo conhecido aplicável para a preparação de compostos quimicamente relacionados. Os processos adequados incluem, por exemplo, aqueles ilustrados nos pedidos de patente européias n.ºs. 0520720, 0566226, 15 0602851, 0635498 e 0635507. Esses processos, quando utilizados para preparar um derivado de quinazolina de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, são proporcionados como uma característica adicional da invenção e são ilustrados com os seguintes exemplos representativos em que, a não ser que observado de outra forma, n, R², R³ e 20 R¹ têm os significados definidos acima para um derivado de quinazolina de fórmula I. Pode-se obter os materiais necessários através de procedimentos convencionais da química orgânica. A preparação desses materiais iniciais é descrita nos exemplos não-limitantes acompanhantes. Materiais iniciais 25 alternativamente necessários são obtíveis por meio de procedimentos análogos àqueles ilustrados que se incluem na prática ordinária do químico orgânico.

(a) A reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de uma quinazolina de fórmula II:



II

em que Z é um grupo deslocável, com uma anilina de fórmula III



III

Um grupo Z deslocável adequado é, por exemplo, um grupo halogênio, alcoxi, ariloxi ou sulfonyloxi, por exemplo, um grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metanossulfonyloxi, ou tolueno-4-sulfonyloxi.

5 Uma base adequada é, por exemplo, uma base de amina orgânica, como por exemplo, a piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina, ou diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, ou, por exemplo, um hidróxido ou
10 carbonato de álcali ou metal alcalino-terroso, por exemplo, o carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio, ou hidróxido de potássio. Alternativamente, uma base adequada é, por exemplo, um metal de álcali ou amida de metal alcalino-terroso, por exemplo, a amida de sódio ou a bis(trimetilsilil)amida de sódio.

A reação é realizada, de preferência, na presença de um
15 solvente ou um diluente inerte, por exemplo, um álcool ou um éster, como o metanol, etanol, isopropanol, ou acetato de etila, um solvente halogenado, como o cloreto de metileno, o clorofórmio ou o tetracloreto de carbono, um éter, como o tetraidrofurano ou o 1,4-dioxano, um solvente aromático, como o tolueno, ou um solvente aprótico dipolar, como a N,N-
20 dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona ou sulfóxido de dimetila. A reação é realizada conversão a uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 150°C, de preferência, na faixa de 20 a 80°C.

O derivado de quinazolina de fórmula I pode ser obtido com este processo na forma da base livre ou, ~~alternativamente, pode~~ ser obtido na forma de um sal com o ácido de fórmula H-Z, em que Z tem o significado referido previamente. Desejando-se obter a base livre do sal, este pode ser tratado com um base adequada como definido previamente, utilizando-se um procedimento convencional.

5
10 (b) Para a produção daqueles compostos de fórmula I, em que R¹ é um grupo alcoxi C₂₋₄ substituído por amino, a alquilação, convenientemente na presença de uma base adequada, como definido previamente, de um derivado de quinazolina de fórmula I, em que R¹ é um grupo hidróxi.

Um agente alquilador adequado é, por exemplo, qualquer agente conhecido na arte e útil na alquilação de alcoxi substituído por hidróxi até amino, por exemplo, um halogeneto de alquila substituído por amino, por exemplo, um brometo, iodeto ou cloreto de alquila C₂₋₄ substituído por amino, na presença de uma base adequada como definido previamente, em um solvente inerte ou diluente adequado, como definido previamente, e a uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 140°C, convenientemente, a 80°C ou próximo desta temperatura.

20 (c) Para a produção daqueles compostos de fórmula I em que R¹ é um grupo alcoxi C₂₋₄ substituído por amino, a reação, convenientemente na presença de uma base adequada como definido previamente, de um composto de fórmula I em que R¹ é um grupo hidróxi-alcoxi C₂₋₄, ou um seu derivado reativo, com uma amina apropriada.

25 Um derivado reativo adequado de um composto de fórmula I em que R¹ é um grupo hidróxi-alcoxi C₂₋₄ é, por exemplo, um grupo halogênio- ou sulfoniloxi-alcoxi C₂₋₄, como um grupo bromo- ou metanossulfoniloxi-alcoxi C₂₋₄.

A reação é realizada, de preferência, na presença de um

26
/

solvente ou diluente inerte adequado, como definido previamente, e a uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 150°C, convenientemente, a 50°C ou próximo desta temperatura.

(d) Para a produção daqueles compostos de fórmula I em que R¹ é um grupo hidroxí-amino-alcoxi C_{2,4}, a reação de um composto de fórmula I em que R¹ é um grupo 2,3-epoxipropoxi ou 3,4-epoxibutoxi com uma amina apropriada.

A reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, como definido previamente, e a uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 150°C, convenientemente, a 70°C ou próximo desta temperatura.

Quando se requer um sal farmacologicamente aceitável de um derivado de quinazolina de fórmula I, por exemplo, um sal de adição de mono- ou di-ácido de um derivado de quinazolina de fórmula I, este pode ser obtido, por exemplo, por meio da reação com o referido composto com, por exemplo, um ácido adequado, utilizando-se um procedimento convencional.

Como já afirmado previamente, os derivados de quinazolina definidos na presente invenção possuem uma atividade anti-proliferativa que, acredita-se que, seja proveniente da atividade inibitória da quinase de tirosina de receptor de Classe I dos compostos. Estas propriedades podem ser avaliadas, por exemplo, utilizando-se um ou mais dos procedimentos apresentados abaixo:

(a) Uma análise *in vitro* que determina a capacidade de um composto de ensaio em inibir a quinase de tirosina de receptor EGF da enzima. A quinase de tirosina de receptor foi obtida em forma parcialmente purificada de células A-431 (derivadas de um carcinoma vulvar humano) de acordo com os procedimentos descritos abaixo que se relacionam com aqueles descritos por Carpenter *et al.*, J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884,

Cohen *et al.*, J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 e por Braun *et al.*, J. Biol. Chem. 1984, 259, 2051.



Desenvolveu-se células A-431 até confluir com meio Eagle's modificado Dulbecco (DMEM) contendo 5 % de soro bovino fetal (FCS). As células obtidas foram homogeneizadas em tamponador EDTA/borato hipotônico a pH 10,1. O homogeneizado foi centrifugado a 400 ' g durante 10 minutos a 0-4°C. O sobrenadante foi centrifugado a 25.000 ' g durante 30 minutos a 0-4°C. O material pelletizado foi suspenso em tamponador Hepes 30 mM a pH 7,4 contendo 5 % de glicerol, 4 mM de benzamidina e 1 % de Triton X-100, agitado durante uma hora a 0-4°C, e recentrifugado a 100.000 ' g durante uma hora a 0-4°C. O sobrenadante, contendo quinase de tirosina de receptor solubilizada, foi armazenado em nitrogênio líquido.

Para fins de ensaio, adicionou-se 40 µl da solução de enzima a uma mistura de 400 µl de uma mistura de 150 mM de tamponador de Hepes a pH 7,4, 500 µM de ortovanadato de sódio, 0,1 % de Triton X-100, 10 % de glicerol, 200 µl de água, 80 µl de DTT 25 mM e 80 µl de uma mistura de 12,5 mM de cloreto de manganês, 125 mM de cloreto de magnésio e água destilada. Obteve-se, assim, a solução de enzima de ensaio.

Cada composto de ensaio foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (DMSO) dando uma solução 50 mM que foi diluída com 40 mM de tamponador Hepes contendo 0,1 % de Triton X-100, 10 % de glicerol e 10 % de DMSO, dando uma solução 500 µM. Misturou-se volumes iguais desta solução e uma solução do fator de crescimento epidérmico (EGF; 20 µg/ml).

[g-32 P]ATP (300 Ci/mM, 250 µCi) foi diluído a um volume de 2 ml através da adição de uma solução de ATP (100 µM) em água destilada. Adicionou-se um volume igual de uma solução de 4 mg/ml

do peptídeo Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly numa mistura de 40 mM de tamponador Hepes a pH 7,4, e adicionou-se 0,1 % de Triton X-100 e 10 % de glicerol.

A solução de composto de ensaio/mistura de EGF (5 μ l) foi adicionada à solução da enzima de ensaio (10 ml) e a mistura foi incubada a 0-4°C durante 30 minutos. A mistura ATP/peptídeo (10 μ l) foi adicionada e a mistura foi incubada a 25°C durante 10 minutos. A reação de fosforilação foi terminada com a adição de ácido tricloroacético a 5 % (40 μ l) e albumina de soro bovino (BSA; 1 mg/ml, 5 μ l). A mistura foi deixada descansar a 4°C durante 30 minutos e, depois, foi centrifugada. Colocou-se uma parcela (40 μ l) do sobrenadante sobre uma tira de papel de fosfocelulose Whatman p 81. A tira foi lavada em ácido fosfórico 75 mM (4 x 10 ml) e enxugada com mata-borrão. Mediu-se a radioatividade no papel filtrante utilizando-se um contador de cintilação líquida (seqüência A). A seqüência de reação foi repetida na ausência da EGF (seqüência B) e, novamente, na ausência do composto de ensaio (seqüência C).

A inibição da quinase de tirosina de receptor foi calculada da seguinte maneira:

$$\% \text{ de Inibição} = \frac{100 - (A-B)}{C-B}$$

A extensão da inibição do determinada, então, numa faixa de concentrações do composto de ensaio, dando um valor de IC₅₀.

(b) Uma análise *in vitro* que determina a capacidade de um composto de ensaio para inibir o crescimento estimulado por EGF da cepa de células KB do câncer naso-faríngeal.

Células KB foram semeadas em rebaiços a uma densidade de 1×10^4 - $1,5 \times 10^4$ células por rebaiço e desenvolvidas durante 24 horas em DMEM suplementado com 5 % de FCS (removido com carvão ativado).

O crescimento das células foi determinado após incubação durante 3 dias de acordo com a extensão do metabolismo de corante de tetrazólio MTT (10 ng/ml) ou na presença de EGF (10 ng/ml) e um composto de ensaio a uma determinada faixa de concentrações. Foi possível, assim, calcular-se um valor IC_{50} .

(c) Uma análise *in vivo* em um grupo de camundongos pelados atímicos (variedade ONU:Alpk) que determina a capacidade de um composto de ensaio (usualmente administrado oralmente como uma suspensão moída por bolas em 0,5 % de polissorbato) para inibir o crescimento de enxertos estranhos da cepa de células A-431 do carcinoma epidermóide vulval humano.

As células A-431 foram mantidas em cultura em DMEM suplementado com 5 % de FCS e 2 mM de glutamina. Células recentemente cultivadas foram colhidas por tripsinização e injetadas subcutaneamente (10 milhões de células/0,1 ml/camundongo) em ambos os flancos de um número de camundongos doadores pelados. Quando suficiente material tumeroso estava disponível (aproximadamente 9 a 14 dias), transplantou-se fragmentos de tecido humoroso para os flancos dos camundongos recipientes pelados (dia de ensaio 0). Geralmente, no sétimo dia após o transplante (dia de ensaio 7) grupos de 7 a 10 camundongos com tumores de tamanhos semelhantes foram selecionados e iniciou-se a dosagem do composto de ensaio. A dosagem do composto de ensaio foi mantida uma vez ao dia até além do dia de ensaio 19, por exemplo, até o dia de ensaio 26. Em cada caso, no dia seguinte ao dia de ensaio, os animais foram sacrificados e o volume final do tumor foi calculado a partir de medições do comprimento e da largura dos tumores. Os resultados foram calculados como uma inibição percentual do volume do tumor, relativamente aos controles não-tratados.

Embora as propriedades farmacológicas dos compostos de

fórmula I variem com a alteração estrutural, conforme esperado, em geral, a atividade apresentada por compostos de fórmula I pode ser demonstrada nas seguintes concentrações ou dosagens em um ou mais dos ensaios referidos acima, (a), (b) e (c):

5

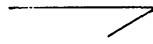
ensaio (a): IC₅₀ na faixa, por exemplo, 0,01-1 µM

ensaio (b): IC₅₀ na faixa, por exemplo, 0,05-1 µM

ensaio (c): 20 a 90% de inibição do volume do tumor com uma dose diária na faixa, por exemplo, de 12,5 a 200 mg/kg.

10

Assim, a título de exemplo, os compostos descritos nos exemplos acompanhantes apresentam atividade a, aproximadamente, as seguintes concentrações ou doses nos ensaios (a) e (b).



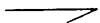
Exemplo

Ensaio (a)
IC₅₀ (μM)

Ensaio (b)
IC₅₀ (μM)

Pilobolus

1	0,02	0,1 ✓
2	0,09	0,7
3	0,01	0,4 ✓
4	0,01	0,1 ✓
5	0,06	0,2
6	0,01	0,1 ✓
7	0,09	0,3
8	0,48	0,9
9	0,01	0,1 ✓
12	0,06	0,16 ✓
13	0,07	0,12
14	0,67	0,3
15	0,07	0,64
17	0,05	0,15
18	0,27	0,39
19	0,52	0,45
20	0,67	0,55
21	0,08	0,12
22	0,1	0,19
23	0,08	0,16



Adicionalmente, todos os compostos descritos nos exemplos acompanhantes apresentam atividade no ensaio (c) com valores IC_{50} menores ou iguais a 200 mg/kg/dia. Em particular, o composto descrito no exemplo 1, descrito a seguir, apresenta atividade no ensaio (c) com um valor ED_{50} de aproximadamente 12,5 mg/kg.

De acordo com um outro aspecto da invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica que compreende um derivado de quinazolina de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como definido acima, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A composição pode encontrar-se numa forma adequada para administração oral, por exemplo, como um tablete ou uma cápsula, para injeção parenteral (incluindo a administração intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução, suspensão ou emulsão estéril, para administração tópica como um unguento ou creme ou para administração retal, como um supositório.

Em geral, as composições referidas acima podem ser preparadas de maneira convencional utilizando-se excipientes convencionais.

O derivado de quinazolina será administrado, normalmente, a um animal de sangue quente a uma dose unitária dentro de uma faixa de 5-10.000 mg por metro quadrado de superfície corporal do animal, i.e., aproximadamente 0,1 - 200 mg/kg, sendo que isto proporciona uma dose normalmente terapeuticamente efetiva. Uma dose unitária, como um tablete ou uma cápsula, conterà, usualmente, por exemplo, 1-250 mg de ingrediente ativo. De preferência, empregar-se-á uma dose unitária na faixa de 1-100 mg/kg. No caso do derivado de quinazolina do exemplo 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, emprega-se uma dose diária de aproximadamente 1 a 20 mg/kg, de preferência, de 1 a 5 mg/kg. No entanto,

comparar

a dose diária deverá ser, necessariamente, variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração, e da gravidade da doença sendo tratada. Correspondentemente, a dosagem ótima pode ser determinada pelo praticante que está tratando qualquer paciente particular.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção proporciona-se um derivado de quinazolina de fórmula I, como definido previamente, para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por meio de uma terapia.

10 Verificamos que os compostos da presente invenção apresentam propriedades anti-proliferativas, como propriedades anti-cancerígenas que, acredita-se, derivam da atividade inibitória da quinase de tirosina de receptor de classe I. Correspondentemente, ^{espera-se} ~~separa-se~~ que os 15 compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de doenças ou de condições médicas mediadas sozinhas ou em parte por quinases de tirosina de receptor de classe I, i.e., os compostos podem ser utilizados para produzir um efeito inibitório de quinase de tirosina de receptor de classe I em um animal de sangue quente necessitado de um tratamento desses. Assim, os compostos da presente invenção proporcionam um método para se tratar a proliferação de células malignas caracterizado pela inibição de 20 quinases de tirosina de receptor de classe I, i.e, os compostos podem ser utilizados para produzir um efeito anti-proliferativo mediado sozinho ou em parte pela inibição da quinase de tirosina de receptor de classe I. Correspondentemente, espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento da psoríase e/ou do câncer, proporcionando um 25 efeito anti-proliferativo, particularmente no tratamento de cânceres sensíveis à quinase de tirosina de receptor de classe I, como os cânceres do peito, do pulmão, do cólon, do reto, do estômago, da próstata, da bexiga, do pâncreas e do ovário.

Assim, de acordo com este aspecto da invenção,

proporciona-se a utilização de um derivado de quinazolina de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como definido previamente, na manufatura de um medicamento para uso na produção de um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente, como o Homem.

5 De acordo com uma outra característica deste aspecto da invenção, proporciona-se um método para produzir um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente, como o Homem, necessitado de um tratamento que compreende administrar ao referido animal uma quantidade efetiva de um derivado de quinazolina, como definido previamente acima.

10 Como já afirmado acima, o tamanho da dose requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de uma doença proliferativa particular será, necessariamente, variado, dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da gravidade da doença que está sendo
15 tratada. Considera-se uma dose unitária na faixa de, por exemplo, 1-200 mg/kg, de preferência, 1-100 mg/kg, mais preferivelmente, 1-10 mg/kg.

O tratamento anti-proliferativo definido acima pode ser aplicado como uma terapia sozinha ou pode envolver, adicionalmente ao derivado de quinazolina da invenção, um ou mais outras substâncias anti-tumor, por exemplo, substâncias anti-tumores citotóxicas ou citostáticas,
20 por exemplo, aquelas selecionadas dentre, por exemplo, inibidores mitóticos, por exemplo, vinblastina, vindestina e vinorelbina; inibidores do desmonte da tubulina, como o taxol; agentes de alquilação, por exemplo, cis-platina, carboplatina, e ciclofosfamida; antimetabólitos, por exemplo, 5-
25 fluorouracila, tegafur, metotrexato, citosina, arabinosídeo e hidroxí-uréia, ou, por exemplo, um dos antimetabólitos preferidos descritos no pedido de patente européia nº 239362, como o ácido N-{5-[N-(3,4-diidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil}-L-glutâmico; antibióticos intercalantes, por exemplo, adriamicina, mitomicina e

bleomicina; enzimas, por exemplo, asparaginase; inibidores de topoisomerase, por exemplo, etoposídeo e camptotecina; modificadores de resposta biológica, por exemplo, o interferon, anti-hormônios, por exemplo, anti-estrógenos, como o tamoxifeno, por exemplo, anti-andrógenos, como o 5 4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)-propionanilida, ou, por exemplo, antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH, como a goserelina, leuprorelina ou buserelina e inibidores de síntese de hormônios, por exemplo, inibidores de aromatase, como aqueles descritos no pedido de patente européia nº 0296749, por exemplo, 2,2'-[5- (1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropionitrila) e, por 10 exemplo, inibidores de uma 5 α -redutase, como a 17 β -(N-t-butilcarbamoil)-4-aza-5 α -androst-1-en-3-ona. Um tratamento conjunto desse tipo pode ser alcançado através da dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. De acordo com este 15 aspecto da invenção, proporciona-se um produto farmacêutico que compreende um derivado de quinazolina de fórmula I, como definido previamente, e uma substância anti-tumor adicional, como definido previamente, para o tratamento conjunto do câncer.

20 Como afirmado acima, o derivado de quinazolina, definido na presente invenção constitui um agente anti-câncer efetivo, cuja propriedade é considerada ser proveniente de suas propriedades inibitórias de quinase de tirosina de receptor. Espera-se que um derivado de quinozalina desse tipo, de acordo com a invenção, apresente uma ampla faixa de propriedades anti-câncer como quinases de tirosina de receptor de 25 classe I, implicando em muitos cânceres humanos comuns, como a leucemia, e o câncer do peito, do pulmão, do cólon, retal, do estômago, da próstata, da bexiga, do pâncreas e do ovário. Assim, espera-se que um derivado de quinazolina de acordo com a invenção apresente uma atividade anti-câncer contra estes cânceres. Adicionalmente, espera-se que um

Propriet

derivado de quinazolina de acordo com a invenção apresenta atividade contra uma faixa de leucemias, doenças malignas, linfomas e tumores sólidos, como os carcinomas e sarcomas em tecidos, como o fígado, os rins, a próstata e pâncreas.

5 Espera-se, ainda, que um derivado de quinazolina da invenção possua atividade contra outras doenças que envolvem a proliferação celular excessiva, como a psoríase e a hipertrofia prostática benigna (BPH).

10 Também se espera que um derivado de quinazolina da invenção seja útil no tratamento de distúrbios adicionais do crescimento celular em que estão envolvidos a sinalização de células aberrantes por meio de enzimas de quinase de tirosina de receptor ou de enzimas de quinase de tirosina de não-receptor. Esses distúrbios incluem, por exemplo, inflamação, angiogênese, restenose vascular, distúrbios imunológicos,
15 pancreatite, doença dos rins e implantação e maturação de blastócitos.

A invenção será ilustrada agora com os seguintes exemplos não-limitantes nos quais, a não ser que observado de outra maneira:

(i) foram realizadas evaporações por meio de evaporação rotativa em vácuo, os procedimentos de preparação foram realizados após a
20 remoção dos sólidos residuais, como os agentes de secagem, por meio de filtração; a não ser que observado de outra maneira, utilizou-se o sulfato de magnésio como agente secante para as soluções orgânicas;

(ii) as operações foram realizadas à temperatura ambiente, ou seja, na faixa de 18-25°C e sob uma atmosfera de um gás inerte, como o
25 argônio;

(iii) cromatografia de coluna (pelo procedimento de cintilação) e cromatografia líquida de média pressão (MPLC) foram realizadas sobre sílica Kieselgel da Merck (art. 9385) ou sílica de fase reversa Merck Lichoprep RP-18 (art. 9303) obtida da firma E. Merck,

Darmstadt, Alemanha;

(iv) os rendimentos são dados para fins de ilustração, apenas, e não são, necessariamente, os máximos atingíveis;

(v) os pontos de fusão foram determinados utilizando-se um aparelho automático Mettler SP62 de ponto de fusão, um aparelho de banho de óleo ou um aparelho Koffler de placa quente;

(vi) as estruturas dos produtos finais de fórmula I foram confirmadas por meio de ressonância magnética nuclear (geralmente de prótons) (NMR) e técnicas de espectro de massa; os valores do desvio químico da ressonância magnética de prótons foram medidos na escala delta e as multiplicidades de picos são mostradas a seguir: d, dubleto; t, tripleto; m, multipletto; a não ser que observado de outra maneira, os produtos finais de fórmula I foram dissolvidos em CD_3SOCD_3 para a determinação dos valores de NMR;

(vii) os intermediários não foram plenamente caracterizados e a pureza foi analisada por meio de cromatografia de camada fina (TLC), infravermelho (IR) ou análise de NMR;

(viii) utilizou-se as seguintes abreviaturas:

DMFN,N	dimetilformamida;
DMSO	sulfóxido de dimetila;
THF	tetraidrofurano;
DMAN,N	dimetilacetamida.

Exemplo 1

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1 g), cloreto de 3-morfolinopropila (J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 736; 0,62 g), carbonato de potássio (2,5 g) e DMF (50 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 2 horas. Adicionou-se uma outra porção (0,1 g) de cloreto de morfolinopropila e a mistura foi aquecida a 80°C durante uma hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O

resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna utilizando-se uma mistura de 4:1 de acetato de etila e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de tolueno. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (0,69 g, 50 %), ponto de fusão: 119-120°C; L-2-GETTWib

Espectro de NMR: 2,0 (m, 2H), 2,45 (m, 6H), 3,6 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 58,7; H, 5,3; N, 12,2;

10

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ requer C, 59,1; H, 5,4; N, 12,5%

A 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina utilizada como um material inicial foi obtida da seguinte maneira:

15 6,7-dimetoxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (pedido de patente européia n° 0 566 266; seu exemplo 1; 26,5 g) foi adicionada em parcelas ao ácido metanossulfônico agitado (175 ml). Adicionou-se L-metionina (22 g) e a mistura resultante foi agitada e aquecida ao refluxo durante 5 horas. A mistura foi neutralizada com a adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio concentrada a 40 %. O precipitado foi isolado, lavado com água e secado. Obteve-se, assim, 6-hidroxi-7-metoxi-3,4-diidroxiquinazolin-4-ona (11,5 g).

20

Após a repetição da reação precedente, uma mistura de 6-hidroxi-7-metoxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (14,18 g), anidrido de ácido acético (110 ml) e piridina (14 ml) foi agitada e aquecida a 100°C durante 25 horas. A mistura foi despejada sobre uma mistura (200 ml) de gelo e água. O precipitado foi isolado, lavado com água e secado. Obteve-se, assim, 6-acetoxi-7-metoxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (13 g, 75 %);

Espectro de NMR: 2,3 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 12,2 (amplo s, 1H)

Após a repetição das etapas precedentes, uma mistura de 6-acetoxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (15 g), cloreto de tionila (215 ml) e DMF (4,3 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o cloreto de tionila foi evaporado. Obteve-se, assim, sal de hidrocloreto de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolinona, que foi utilizada sem qualquer outra purificação.

Uma mistura do material assim obtido, 3-cloro-4-fluoroanilina (9,33 g) e isopropanol (420 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o precipitado foi isolado, lavado alternadamente com isopropanol e metanol e secado. Obteve-se, assim, sal de hidrocloreto de 6-acetoxi-4-cloro-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolinona (14 g, 56 %);

Espectro de NMR: 2,4 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,5 (amplo s, 1H)

Adicionou-se uma solução concentrada de hidróxido de amônio aquoso (30 % peso/volume, 7,25 ml) a uma mistura agitada do material assim obtido e metanol (520 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas e, depois, aquecida a 100°C durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada e o precipitado foi isolado e secado. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (10,62 g, 95 %).

p.f. >270°C (decompõe):

Espectro de NMR: 4,0 (s, 3H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,65 (s, 1H)

Exemplo 2

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,14 g), hidrocloreto de cloreto de 2-(pirrolidin-1-il)etila (0,607 g), carbonato de potássio (3 g) e DMF (28,5 ml) foi agitada e

40
/

aquecida a 90°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em água. O precipitado foi isolado, secado e purificado por meio de cromatografia de coluna utilizando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0,813 g, 55%), p.f. 187-188°C;

Espectro de NMR: 1,7 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 60,1; H, 5,4; N, 13,4;

$C_{21}H_{22}ClFN_4O_2$ requer C, 60,5; H, 5,3; N, 13,4%.

Exemplo 3

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,62 g), hidrocloreto de cloreto de 2-morfolinoetila (0,95 g), carbonato de potássio (3,6 g) e DMF (40 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em água. O precipitado foi isolado, secado e purificado por meio de cromatografia de coluna utilizando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de isopropanol. Obteve-se, assim,

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolina (1,2 g, 55%), p.f. 229-230°C;

Espectro de NMR: 2,6 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 57,5; H, 4,9; N, 12,7;

$C_{21}H_{22}ClFN_4O_3 \cdot 0,25H_2O$ requer C, 57,6; H, 5,1; N, 12,8%

Exemplo 4

Uma mistura de 1-metilpiperazina (43 ml), 6-(2-bromoetoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (1,6 g), e etanol (48 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 20 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna

5 utilizando-se uma mistura a 4:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi dissolvido numa mistura de cloreto de metileno e metanol e adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura foi agitada e aquecida ao refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o precipitado foi isolado e secado.

10 Obteve-se, assim,

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]quinazolina (0,956 g, 58%), p.f. 88-92°C;

Espectro de NMR: 2,15 (s, 3H), 2,3 (amplo m, 4H), 2,5 (amplo m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H),

15 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 57,3; H, 5,6; N, 15,1;

$C_{22}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot 0,75H_2O$ requer C, 57,5; H, 5,8; N, 15,2%;

A 6-(2-bromoetoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina usada como material inicial foi obtida da seguinte

20 maneira:

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (10 g), 1,2-dibromoetano (27 ml), carbonato de potássio (20 g) and DMF (1 litro) foi agitada e aquecida a 85°C durante 2,5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por

25 cromatografia de coluna usando-se acetato de etila como eluente. Obteve-se, assim, 6-(2-bromoetoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (10,26 g, 77%), p.f. 232°C (decompõe)

Espectro de NMR: 3,9 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,5 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,75 (m, 1H),

42
/

7,85 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 48,0; H, 3,3; N, 9,8;

 $C_{17}H_{14}BrClFN_3O_2$ requer C, 47,9; H, 3,3; N, 9,8%,Exemplo 5

5 Uma mistura de di-(2-metoxietil)amina (1,66 ml), 6-(2-bromoetoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (1,6 g) e etanol (48 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 18 horas. Adicionou-se uma segunda porção (0,53 ml) de di-(2-metoxietil)amina e a mistura foi aquecida ao refluxo durante mais 18 horas. A mistura foi

10 evaporada e o resíduo foi repartido entre acetato de etila e uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 97:3 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi dissolvido em isopropanol,

15 adicionou-se água e a mistura foi agitada durante 1 hora. O precipitado foi isolado e secado. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{2-[di-(2-metoxi-etil) amino]etoxi}quinazolina (0,95 g, 53%), p.f. 73-74°C:

20 Espectro de NMR: 2,6 (t, 4H), 3,05 (t, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,45 (t, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 56,2 ; H, 6,2; N, 11,3;
 $C_{23}H_{28}ClFN_4O_4 \cdot 0,7H_2O$ requer C, 56,2; H, 6,0; N, 11,4%,

Exemplo 6

25 Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (3 g), hidrocloreto de cloreto de 2-dimetilaminoetila (1,5 g), carbonato de potássio (7,5 g) e DMF (60 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em água. O precipitado foi isolado e secado. O material assim

obtido foi triturado sob éter dietílico e recristalizado de etanol aquoso. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-dietilaminoetoxi)-7-metoxiquinazolina (1,7 g, 46%), p.f. 133-135°C;

Espectro de NMR: 2,3 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 4,0 (s, 3H),
5 4,25 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,5 (s, 1H),
9,5 (amplo s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 58,2; H, 5,2; N, 14,3:

$C_{19}H_{20}ClFN_4O_2$ requer C, 58,4; H, 5,1; N, 14,3%

Exemplo 7

10 Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,5 g), hidrocloreto de cloreto de 2-dietilaminoetila (0,82 g), carbonato de potássio (3,5 g) e DMF (38 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e despejada sobre gelo (75 ml). O precipitado foi isolado,
15 recristalizado de uma mistura a 2:1 de isopropanol e água e secado. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-dietilaminoetoxi)-7-metoxiquinazolina (0,98 g, 50%) p.f. 154-156°C:

Espectro NMR: 1,0 (t, 6H), 2,6 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,9 (s,
3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s,
20 1H), 9,5 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C, 60,0; H, 5,7; N, 13,2;

$C_{21}H_{24}ClFN_4O_2$ requer C, 60,2; H, 5,8; N, 13,4%

Exemplo 8

25 Uma mistura de 4-(2',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,36 g), hidrocloreto de cloreto de 3-dimetilaminopropila (0,82 g), carbonato de potássio (3 g) e DMF (50 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e repartida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, secada ($MgSO_4$) e evaporada. O resíduo foi

triturado sob uma mistura de hexano e acetato de etila. Obteve-se, assim, 4-(2',4'-difluoroanilino)-6-(3-dimetilaminopropoxi)-7-metoxiquinazolina (0,56 g, 32%), p.f. 131-134°C:

Espectro de NMR: 1,85-2,05 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,42 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,5 (amplo s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 60,9; H, 5,7; N, 14,1;

$C_{20}H_{22}F_2N_4O_2 \cdot 0,3H_2O$ requer C, 61,0; H, 5,7; N, 14,2%,

A 4-(2',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina utilizada como material inicial foi obtida da seguinte maneira:

Uma mistura de hidrocloreto de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (5,4 g) 2,4-difluoroanilina (2,5 ml) e isopropanol (100 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 2 horas. O precipitado foi isolado, lavado com acetona e com éter dietílico e secado. Obteve-se, assim, hidrocloreto de 6-acetoxi-4-(2',4'-difluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (3,9 g, 53%), p.f. 207-210°C

Espectro de NMR: 2,4 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,6 (amplo s, 1H),

Uma mistura de uma porção (3,7 g) do material assim obtido, uma solução concentrada de hidróxido de amônio aquoso (30% peso/volume, 2 ml) e metanol (140 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O precipitado foi isolado e lavado com éter dietílico. Obteve-se, assim, 4-(2',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,3 g, 40%)

Espectro de NMR: 3,97 (s, 3H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,3 (s, 1H) 9,3 (s, 1H), 9,65 (amplo s, 1H),

Exemplo 9

Uma mistura de (3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2,3-

epoxipropoxi)-7-metoxiquinazolina (2 g), morfolina (0,5 ml) e isopropanol (20 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante uma hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de acetato de etila. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-7-metoxiquinazolina (1,4 g, 57%), p.f. 206-207°C;

Espectro de NMR: 2,5 (amplo m, 6H), 3,6 (t, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,1 (amplo m, 3H), 5,0 (amplo m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 57,0; H, 5,2; N, 11,9;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_4$ requer C, 57,1; H, 5,2; N, 12,1%

A 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2,3-epoxipropoxi)-7-metoxiquinazolina usada como um material inicial foi obtida como a seguir:

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (5 g), brometo de 2,3-epoxipropila (1,6 ml), carbonato de potássio (5 g) e DMSO (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi despejada sobre uma mistura de gelo e água. O precipitado foi isolado, lavado com água e secado. Obteve-se, assim, o material inicial requerido que foi utilizado sem qualquer outra purificação e deu os seguintes dados característicos:

p.f. 125-126°C (decompõe):

Espectro de NMR: 2,8 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,5 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H),

Exemplo 10

Uma mistura de morfolina (13,75 ml), 6-(3-bromopropoxi)-

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (2,94 g) and DMF (67 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi repartida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio e com salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de tolueno. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (0,78 g, 27%);

10 Espectro de NMR: 2,0 (m, 2H), 2,45 (m, 6H), 3,6 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H)

15 A 6-(3-bromopropoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina usada como um material inicial foi obtida como a seguir:

20 Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (2 g), 1,3-dibromopropano (6,36 ml), carbonato de potássio (4 g) e DMF (200 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna usando-se acetato de etila como eluente. Obteve-se, assim, 6-(3-bromopropoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina com um rendimento quantitativo que foi usado sem outra purificação:

25 Espectro de NMR: 2,4 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H)

Exemplo 11

Uma mistura de morfolina (0,17 ml), 6-(2-bromoetoxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (0,4 g) e etanol (12 ml) foi

agitada e aquecida ao refluxo durante 27 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi repartido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água e com salmoura, secada (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolina (0,14 g, 35%):

Espectro de NMR: 2,6 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H).

10

Exemplo 12

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,1 g), hidrocloreto de cloreto de 3-dietilaminopropila (0,7 g), carbonato de potássio (3 g) e DMF (30 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 4:1 de cloreto de metileno e metanol. O material assim obtido foi triturado sob uma mistura de 5:1 de metanol e água. O sólido assim obtido foi secado. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-dietilaminopropoxi)-7-metoxiquinazolina (1,03 g, 70%)

20

Espectro de NMR: 0,95 (t, 6H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H)

25

Análise elementar: Encontrado C, 59,4; H, 6,2; N, 12,5:

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_2 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ requer C, 59,4; H, 6,2; N, 12,6%

Exemplo 13

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,28 g), hidrocloreto de cloreto de 3-(pirrolidin-1-il)propila (Chem. Abs. 82, 57736; 1,5 g), carbonato de potássio (2,8 g) e

DMF (20 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e repartida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 20:3 de cloreto de metileno e metanol, como eluente. O material assim obtido (1,1 g) foi triturado sob acetato de etila, dando 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (0,094 g). A solução orgânica foi evaporada e o sólido residual foi recristalizado de acetonitrila. Obteve-se, assim, uma segunda colheita (0,85 g) do mesmo produto. O material deu os seguintes dados característicos:

p.f. 159-161°C:

Espectro de NMR: 1,95 (m, 4H), 3,3 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (amplo s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 61,0; H, 5,7; N, 13,1;
C₂₂H₂₄ClFN₄O₂ requer C, 61,3; H, 5,6; N, 13,0%;

Exemplo 14

Uma mistura de 4-(2',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (2,5 g), hidrocloreto de cloreto de 3-morfolinopropila (1,6 g), carbonato de potássio (6 g) e DMF (100 ml) foi agitada e aquecida a 60°C durante uma hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e repartida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura de 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, 4-(2',4'-difluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (1,05 g, 30%), p.f. 151 - 153°C;

Espectro de NMR: 2,0 (m, 2H), 2,35-2,67 (m, 6H), 3,58 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,33 (m, 1H),

7,54 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,4 (amplo s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 61,4; H, 5,6; N, 13,0%;

$C_{22}H_{24}F_2N_4O_3$ requer C, 61,4; H, 5,6; N, 13,0%;

Exemplo 15

5

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,24 g), cloreto de 2-(imidazol-1-il)etila (pedido de patente européia nº0421210; 2,51 g), carbonato de potássio (1,5 g) e DMF (31 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante 4 horas e, depois, armazenada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi despejada numa

10 mistura de gelo e água. O precipitado foi isolado, secado e purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O sólido assim obtido foi triturado sob metanol. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-imidazol-1-iletóxi)-7-metoxiquinazolina (0,55 g, 34%), p.f. 239-241°C:

15

Espectro de NMR: 4,0(s, 3H), 4,4 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H) 7,4 (t, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 57,5; H, 4,3; N, 16,7;

$C_{20}H_{17}ClFN_5O_2$ requer C, 58,0; H, 4,1; N, 16,9%;

20

Exemplo 16

Uma mistura de imidazol (0,128 g), 6-(2-bromoetóxi)-4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (0,4 g) e etanol (12 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 66 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi repartido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada

25 com água, secada (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(2-imidazol-1-iletóxi)-7-metoxiquinazolina (0,13 g, 33%);

Espectro de NMR: 4,0 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 6,9

(s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H),

Exemplo 17

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (2 g), hidrocloreto de cloreto de 3-dimetilaminopropila (0,99 g), carbonato de potássio (5 g) e DMF (100 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e despejada em água. O precipitado foi isolado e recristalizado de tolueno. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna usando-se quantidades crescentemente polares de cloreto de metileno e metileno como eluente. Obteve-se assim 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-dimetilaminopropoxi)-7-metoxiquinazolina (0,97 g);

Espectro de NMR: 1,95 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 59,1; H, 5,3; n, 13,6;

$C_{20}H_{22}ClFN_4O_2$ requer C, 59,3; H, 5,5; N, 13,8%;

Exemplo 18

Uma mistura de 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,8 g), hidrocloreto de cloreto de 3-dimetilaminopropila (0,94 g), carbonato de potássio (4,5 g) e DMF (90 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante uma hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em água. O precipitado resultante foi isolado e purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 4:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de tolueno. Obteve-se, assim, 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-(3-dimetilaminopropoxi)-7-metoxiquinazolina (0,93 g);

Espectro de NMR: 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,45 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,8 (s, 1H),

8,05 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,55 (amplo s, 1H);

Análise elementar: Encontrado $\text{C}, 61,8; \text{H}, 5,7; \text{N}, 14,4$

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requer C, 61,8; H, 5,7; N, 14,4%,

A 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina

5 usada como material inicial foi obtida como descrito a seguir;

Uma mistura de hidrocloreto de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina [obtida de 6-acetoxi-7-metoxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (6 g) e cloreto de tionila (87 ml)], 3,4-difluoroaniline (2,9 ml) e isopropanol (170 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 4 horas. O precipitado foi isolado, lavado com isopropanol e secado. Obteve-se, assim, hidrocloreto de 6-acetoxi-4-(3',4'-difluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (7,5 g);

10 Espectro de NMR: 2,4 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,45-7,6 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,5 (amplo s, 1H),

15 Uma mistura do material assim obtido, uma solução concentrada aquosa de hidróxido de amônio (30 % peso/volume, 3,9 ml) e metanol (280 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. O precipitado foi isolado e lavado com metanol. Obteve-se, assim, 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (5,5 g);

20 Espectro de NMR: 4,0 (s, 3H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (q, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,6 (s, 1H),

Exemplo 19

25 Uma mistura de 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,2 g), cloreto de 3-morfolinopropila (0,72 g), carbonato de potássio (2 g) e DMF (30 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 2 horas. Uma outra porção (0,3 g) de cloreto de 3-morfolinopropila foi adicionada e a mistura foi aquecida a 80°C durante mais duas horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se

uma mistura a 4:1 de acetato de etila e metanol como eluente. Obteve-se, assim,

4-(3',4'-difluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (0,84 g);

Espectro de NMR: 2,0 (m, 2H), 3,6 (t, 4H), 3,95 (s, 3H),
5 4,2 (t 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,55 (s, 1H);

Análise elementar: encontrado C, 61,1; H, 5,4; N, 12,8;

$C_{22}H_{24}F_2N_4O_3$ requer C, 61,4; H, 5,6; N, 13,0%

Exemple 20

10 Uma mistura de 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,2 g), hidrocloreto de cloreto de 3-dietilaminopropila (0,81 g), carbonato de potássio (3,5 g) e DMF (30 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia
15 de coluna usando-se uma mistura a 4:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, 6-(3-dietilaminopropoxi)-4-(3',4'-difluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (1,14 g);

Espectro de NMR: 0,8 (t, 6H), 1,8 (m, 2H), 3,78 (s, 3H),
20 4,0 (t, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,4 (amplo s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 63,4; H, 6,3; N, 13,6;

$C_{22}H_{26}F_2N_4O_2$ requer C, 63,4; H, 6,3; N, 13,5%

Exemplo 21

25 Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,2 g), hidrocloreto de cloreto de 3-piperidinopropila (0,82 g), carbonato de potássio (3 g) e DMF (30 ml) foi agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O sólido

assim obtido foi triturado sob éter dietílico. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-piperidinopropoxi)quinazolina (0,94 g);

Espectro de NMR: 1,4-1,7 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8-8,0 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,55 (s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 61,8; H, 5,8; N, 12,6;

$C_{23}H_{26}ClFN_4O_2$ requer C, 62,1; H, 5,9; N, 12,6%,

Exemplo 22

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,5 g), hidrocloreto de cloreto de 2-piperidinoetila (0,86 g), carbonato de potássio (3 g) e DMF (40 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante uma hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. O material assim obtido foi recristalizado de tolueno. Obteve-se, assim,

4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(2-piperidinoetoxi)quinazolina (0,77 g);

Espectro de NMR: 1,3-1,6 (m, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 61,0; H, 5,7; N, 13,0;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_2$ requer C, 61,3; H, 5,6; N, 13,0%,

Exemplo 23

Uma mistura de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,5 g), cloreto de 3-(imidazol-1-il)propila (0,67 g), carbonato de potássio (3 g) e DMF (40 ml) foi agitada e aquecida a 90°C durante uma hora. Uma segunda parcela (0,12 g) do cloreto de propila foi adicionada e a mistura foi aquecida a 90°C durante mais uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia de cromatografia de coluna

usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-(imidazol-1-ilpropoxi)-7-metoxiquinazolina (0,66 g);

Espectro de NMR: 2,5 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,25 (t, 2H),
 5 4,35 (t, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,95 (m, 2H),
 8,25 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,7 (amplo s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 58,2; H, 4,6; N, 16,6:

$C_{21}H_{19}ClFN_5O_2 \cdot 0,2H_2O$ requer C, 58,5; H, 4,5; N, 16,2%,

10 O cloreto de 3-(imidazol-1-il)propila usado como material inicial foi obtido da seguinte maneira:

Uma solução do imidazol (5,4 g) em DMF (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma mistura agitada de hidreto de sódio [dispersão a 60 % em óleo mineral, 3,3 g, que foi lavada com éter de petróleo (ponto de ebulição: 40-60°C) em DMF (10 ml). A solução
 15 resultante foi adicionada a uma solução de 3-bromocloropropano (13 g) em DMF (70 ml) que havia sido resfriada num banho de gelo. A mistura foi agitada a 0°C durante uma hora. A mistura foi despejada numa solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato orgânico foi secado
 20 (Na_2SO_4) e evaporado. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna usando-se uma mistura a 9:1 de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, cloreto de 3-(imidazol-1-il) propila (8,3 g);

Espectro de NMR: 2,2 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,6 (s, 1H),

25 Exemple/24

Uma solução 1M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (65 ml) foi adicionada a uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (30,1 g), em éter dietílico (545 ml) e DMF (250 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante

uma hora. O precipitado foi isolado, lavado com éter dietílico e secado. Obteve-se, assim, sal de hidrocloreto de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (32,1 g), p.f. 251-255°C

Espectro de NMR: 2,3 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 6H), 3,9 (amplo s, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,0 (s, 1H):

Análise elementar: encontrado C, 54,5; H, 5,3; N, 11,7:

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot HCl \cdot 0,08H_2O$ requer C, 54,5; H, 5,2; N,

11,6%

10

Exemple 25

Uma solução 1M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (15 ml) foi adicionada a uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (2,2 g), em DMF (20 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. O precipitado foi isolado, lavado com éter dietílico e secado sob vácuo a 80°C. Obteve-se, assim, sal de diidrocloreto de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (2,3 g)

Espectro de NMR: 2,3 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 6H), 4,0 (m, 7H) 4,35 (t, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,9 (s, 1H):

Análise elementar: Encontrado C, 50,7; H, 5,0; N, 10,5; Cl, 13,1;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 2HCl$ requer C, 50,8; H, 5,0; N, 10,8; Cl, 13,6%,

25

Exemplo 26

Uma solução de ácido L-(2R,3R)-(+)-tartárico (1,03 g) em THF (50 ml) foi adicionada a uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (1,53 g) em THF (100 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura

foi filtrada, lavada com THF e secada. Obteve-se, assim, sal de ácido 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina di-L-tartárico (2 g), p.f. 136-140°C (troca de fase a 111°C);

Espectro de NMR: 2,2 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 6H), 3,6 (t, 4H),
5 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 4,3 (s, 4H), 7,2 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,8 (m, 2H),
8,15 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 48,8; H, 5,2; N, 7,6;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ 2 o ácido tartárico requer C, 48,4; H, 4,6;
N, 7,5%

10

Exemplo 27

Uma solução de ácido fumárico (0,8 g) numa mistura de cloreto de metileno e DMF foi adicionada a uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (1,5 g) numa
mistura de cloreto de metileno (50 ml) e suficiente DMF para completar a
15 dissolução. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O precipitado foi isolado, lavado com cloreto de metileno e secado. Obteve-se, assim, sal do ácido 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolino difumárico (2,12 g), p.f. 199-201°C;

Espectro de NMR: 2,0 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 6H), 3,6 (t, 4H),
20 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 6,6 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,8 (m, 2H),
8,2 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,5 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 51,8; H, 4,7; N, 8,3;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1H_2O$ 2 ácido fumárico requer C, 51,5; H,
5,2; N, 8,0%

25

Exemplo 28

Uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (1,4 g) no volume mínimo de THF foi adicionada a uma solução de ácido cítrico (1,5 g) em Thf (30 ml). A mistura

resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado e triturado sob acetona. Obteve-se, assim, 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina contendo 1,8 equivalentes de ácido cítrico (1,3 g), p.f. 160-163°C

5 Espectro de NMR: 2,1 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 8H), 3,65 (t, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,6 (s, 1H);

Análise elementar: encontrado C, 50,0; H, 5,2; N, 7,2:

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ 1,8 ácido cítrico requer C, 49,7; H, 4,9; N,

10 7,1%

Exemplo 29

Uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (5 g) em THF (250 ml) foi adicionada a uma solução agitada de ácido metanossulfônico (2,4 g) em THF (100 ml).

15 A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O precipitado foi isolado, dissolvido com acetona e re-isolado. Obteve-se, assim, sal do ácido 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolino di-metansulfônico (6,5 g), p.f. 242-245°C; ✕

20 Espectro de NMR: 2,3 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,0-3,8 (m, 10H), 4,1 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 11,0 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C, 44,1; H, 5,2; N, 8,6:

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1,13H_2O \cdot 2CH_3SO_3H$ requer C, 43,7; H, 5,2; N, 8,5%

25 Exemplo 30

Uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (1,5 g) em uma mistura de DMA (10 ml) e cloreto de metileno (50 ml) foi adicionada a uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) em cloreto de metileno (20 ml). A mistura

resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado, lavado com acetona e secado. Obteve-se, assim, sal do ácido 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolino di-sulfúrico (2,7 g), p.f. >250°C.

5 Espectro de NMR: 2,3 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 10H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 39,0; H, 4,2; N, 8,2;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 2H_2O \cdot 2H_2SO_4$ requer C, 38,9; H, 4,75; N,

10 8,3%

Exemplo 31

Uma solução de monidrato de ácido 4-toluenossulfônico (1,12 g) em THF (20 ml) foi adicionada a uma solução de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (1,3 g) em THF (60 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O precipitado foi isolado, lavado alternadamente com THF e acetona e secado. Obteve-se, assim, sal do ácido 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina di-4-toluenossulfônico (1,54 g), p.f. 169-173°C;

20 Espectro de NMR: 2,3 (m, 8H), 3,0-3,8 (m, 10H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 7,1 (d, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,5 (d, 4H), 7,54 (t, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,0 (amplo s, 1H);

Análise elementar: Encontrado C, 52,8; H, 4,9; N, 6,8;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1,5H_2O \cdot 2CH_3C_6H_4SO_3H$ requer C, 52,8; H,

25 5,3; N, 6,85%

Exemplo 32

A seguir, ilustra-se as formas de dosagem farmacêutica representativas contendo o composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável (denominado, aqui, composto X), para uso

terapêutico ou profilático em humanos;

(a) Tablete I

mg/tablete

Composto X

100

Lactose Ph. Eur.

182,75

5 Croscarmelose de sódio

12,0

Pasta de amido de milho (pasta a 5 % vol/peso)

2,25

Estearato de magnésio

3,0

(b) Tablete II

mg/tablete

Composto X

50

10 Lactose Ph. Eur.

223,75

Croscarmelose de sódio

6,0

Amido de milho

15,0

Polivinilpirrolidona

2,25

Estearato de magnésio

3,0

15 (c) Tablete III

mg/tablete

Composto X

1,0

Lactose Ph. Eur.

93,25

Croscarmelose de sódio

4,0

Pasta de amido de milho (pasta a 5 % vol/peso)

0,75

20 Estearato de magnésio

1,0

(d) Cápsula mg/tablete

composto X

lactose Ph. Eur.

estearato de magnésio

25 (e) Injeção I

(50 mg/ml)

Composto X

5,0% p/v

Solução de hidróxido de sódio 1M

15,0 p/v

Ácido clorídrico 0,1M (para ajustar o pH a 7,6)

Polietileno glicol 400

4,5 p/v

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de quinazolina, caracterizado pelo fato de ser: 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina; ou um seu sal de adição farmacêuticamente aceitável.

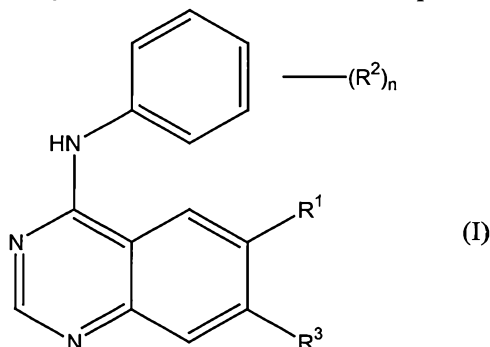
5 2. Sal de cloridreto do derivado de quinazolina, caracterizado pelo fato de estar de acordo com a reivindicação 1.

10 3. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o derivado de quinazolina 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina; ou um seu sal de adição farmacêuticamente aceitável, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

RESUMO

"DERIVADO DE QUINAZOLINA, SAL DE CLORIDRETO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

A invenção refere-se a derivados de quinazolina de fórmula (I)



5

em que n é 1, 2 ou 3 e cada R² é, independentemente, halogênio, trifluorometila ou alquila C₁₋₄;

R³ é alcoxi C₁₋₄; e

R¹ é ~~di[alquila C₁₋₄]~~amino-alcoxi C₂₋₄, pirrolidin-1-il-alcoxi C₂₋₄, piperidino-alcoxi C₂₋₄, ~~morfolino-alcoxi C₂₋₄~~, piperazin-1-il-alcoxi C₂₋₄, ~~4-~~alquilpiperazin C₁₋₄-1-il-alcoxi C₂₋₄, imidazol-1-il-alcoxi C₂₋₄, di[alcoxi C₁₋₄-alquil C₂₋₄]amino-alcoxi C₂₋₄, tiamorfolino-alcoxi C₂₋₄, 1-oxotiamorfolino-alcoxi C₂₋₄ ou 1,1-dioxotiamorfolino-alcoxi C₂₋₄, e em que qualquer um dos substituintes R¹ referidos acima e que compreendem um grupo CH₂ (metileno) que não é ligado a um átomo de N ou O porta, opcionalmente, no referido grupo CH₂, um substituinte hidroxil; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; processos para sua preparação; composições farmacêuticas que os contêm; e ao uso das propriedades inibitórias da quinase de tirosina de receptor dos compostos no tratamento de uma doença proliferativa, como o

20 câncer.