

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.227

REQUERENTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., japonesa,
com sede em 4-7, Doshomachi 3-Chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, Japão

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

INVENTORES: Norihiko Shimazaki,
Hitoshi Yamazaki,
Takumi Yatabe,
Hirokazu Tanaka,

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

Grã-Bretanha, 15 de Outubro de 1990, sob o N.º.: 9022306.6
Grã-Bretanha, 27 de Agosto de 1991, sob o N.º.: 9118337.6

4

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA QUINAZOLINA E DE
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"**

A presente invenção refere-se a novos derivados de quinazolina e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Mais particularmente, refere-se a novos derivados de quinazolina e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que têm acção sobre o sistema nervoso central e periférico, aos processos para a sua preparação, às composições farmacêuticas que contêm os referidos compostos, à sua utilização como medicamento e a um método de tratamento terapêutico de doenças em seres humanos ou em animais.

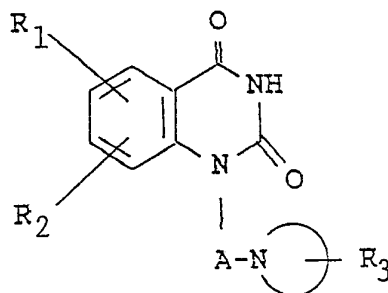
Deste modo, constitui um objectivo da presente invenção proporcionar novos derivados de quinazolina e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que têm acção sobre o sistema nervoso central e periférico, em especial sobre o sistema nervoso periférico.

Outro objectivo da presente invenção é proporcionar processos para a preparação de novos derivados de quinazolina e dos seus sais.

Ainda outro objectivo da presente invenção é proporcionar composições farmacêuticas que contêm, como componente activo, os derivados de quinazolina citados anteriormente e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Constitui também um objectivo da presente invenção proporcionar a aplicação dos derivados de quinazolina referidos e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como agonistas dos receptores da dopamina e um método de tratamento terapêutico de doenças mediadas pelos receptores da dopamina, particularmente hipertensão, alterações cardiovasculares, (por exemplo, angina de peito, enfarte do miocárdio, etc.), parkinsonismo e outras, em seres humanos ou em animais.

Os derivados de quinazolina referidos são novos e podem ser representados pela fórmula geral




(I)

na qual

R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquil inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

R_3 representa um grupo arilo eventualmente substituído;

A representa um grupo alquilenos inferior; e

 representa um grupo heterocíclico que contém um átomo de azoto;

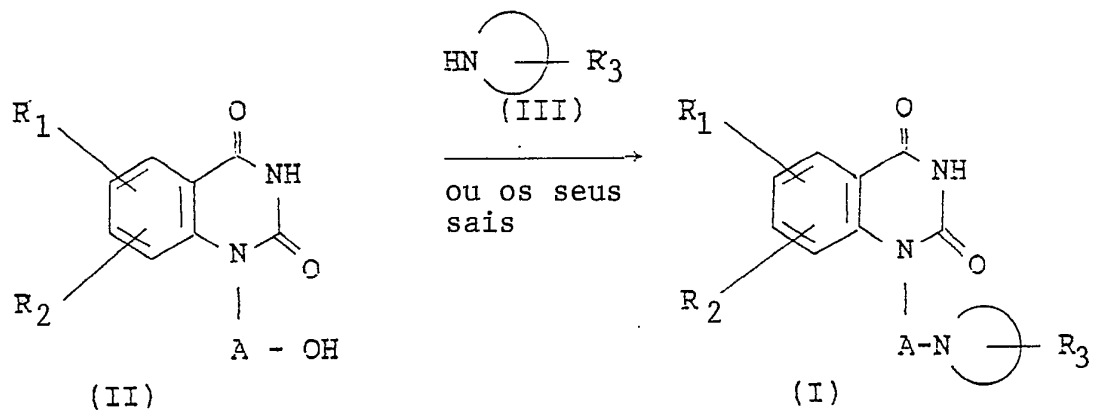
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico apropriados dos presentes compostos de fórmula geral I são os sais convencionais não tóxicos e que podem incluir um sal de uma base, tal como um sal de uma base inorgânica, por exemplo, um sal de metal alcalino (por exemplo, um sal de sódio, um sal de potássio etc.), um sal de um metal alcalinoterroso (por exemplo, um sal de cálcio, um sal de magnésio, etc.), um sal de amônio, um sal de uma base orgânica, por exemplo, um sal de uma amina orgânica (tal como um sal de trietilamina, um sal de piridina, um sal de picolina, um sal de etanolamina, um sal de

trietanolamina, um sal de díciclo-hexilamina, um sal de N,N'-dibenziletilenodiamina, etc.), um sal de um ácido, tal como um sal de adição de ácido inorgânico (por exemplo, um cloridrato, um bromidrato, um sulfato, um fosfato, etc.), um sal de adição de ácido orgânico (por exemplo, um formato, um acetato, um trifluoroacetato, um maleato, um tartarato, um metanossulfonato, um benzenossulfonato, etc.), um sal de um aminoácido básico ou ácido (por exemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutâmico, etc.) e outros.

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem preparar-se pelos processos representados nos esquemas reaccionais seguintes :

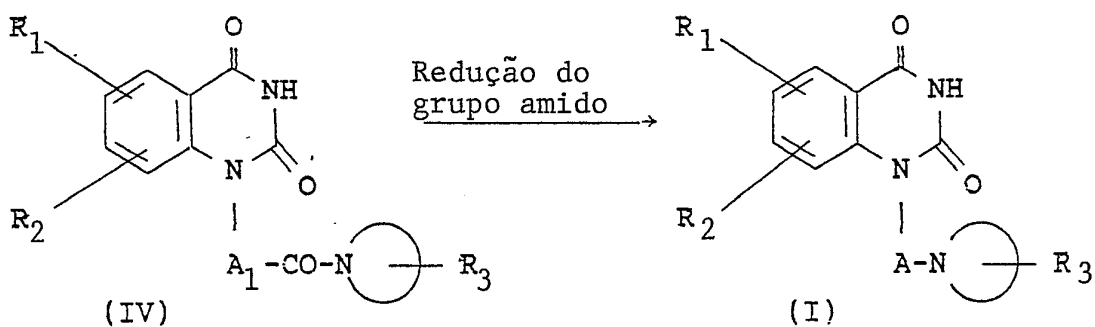
Processo 1:



ou os seus derivados reativos no grupo hidroxilo, ou os seus sais

ou os seus sais

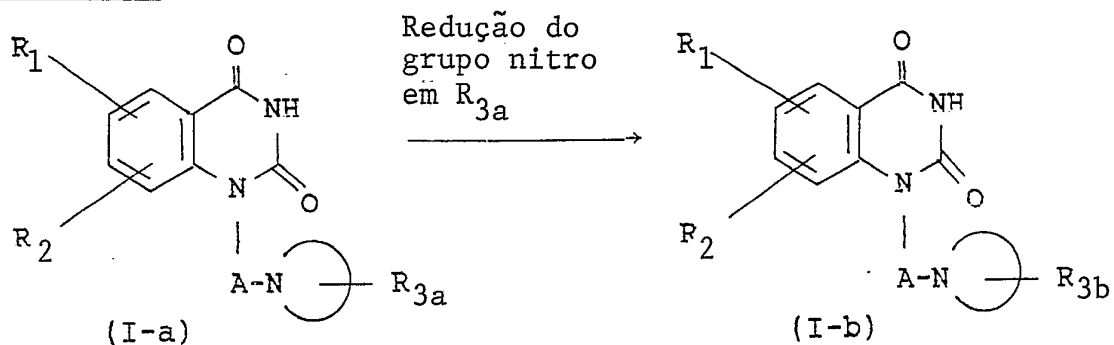
Processo 2:



ou os seus sais

ou os seus sais

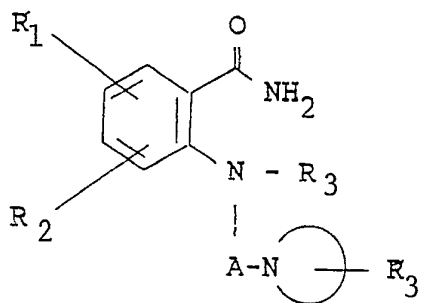
Processo 3:



ou os seus sais

ou os seus sais

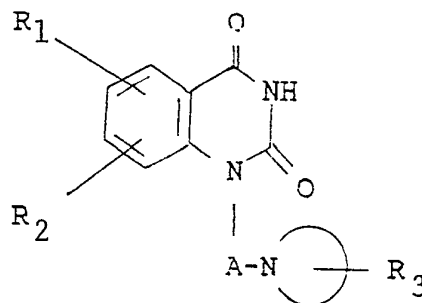
Processo 4:



(V)

ou os seus sais

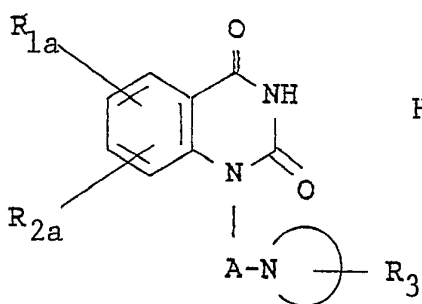
Base
→



(I)

ou os seus sais

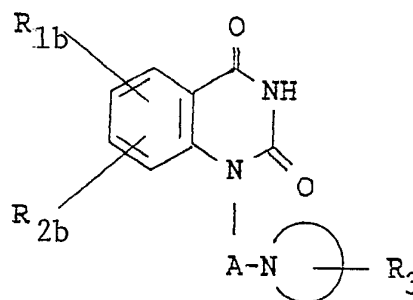
Processo 5:



(I-c)

ou os seus sais

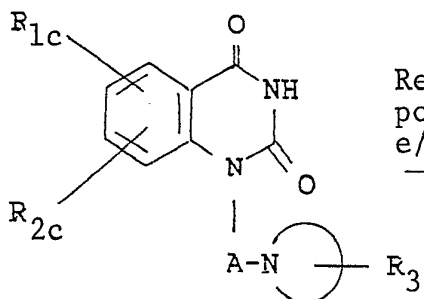
Hidrolises
→



(I-d)

ou os seus sais

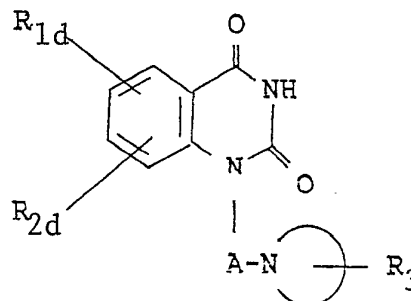
Processo 6:



(I-e)

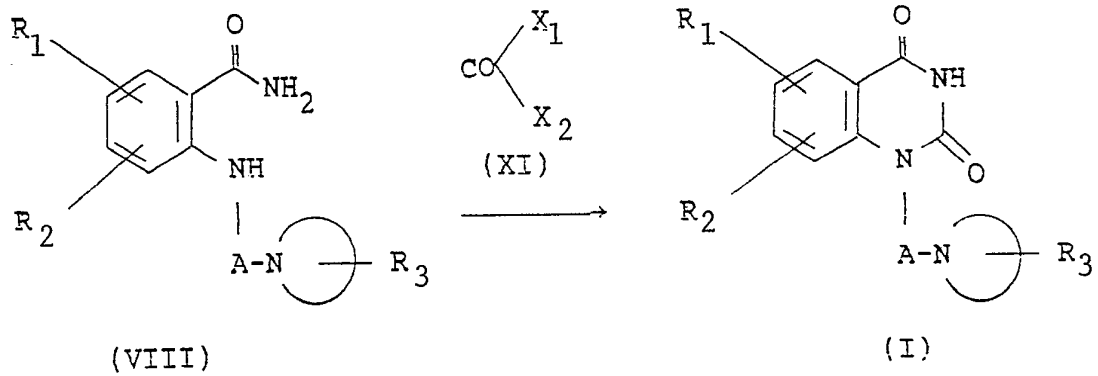
ou os seus sais

Redução do gru
po nitro de R1c
e/ou R2c
→



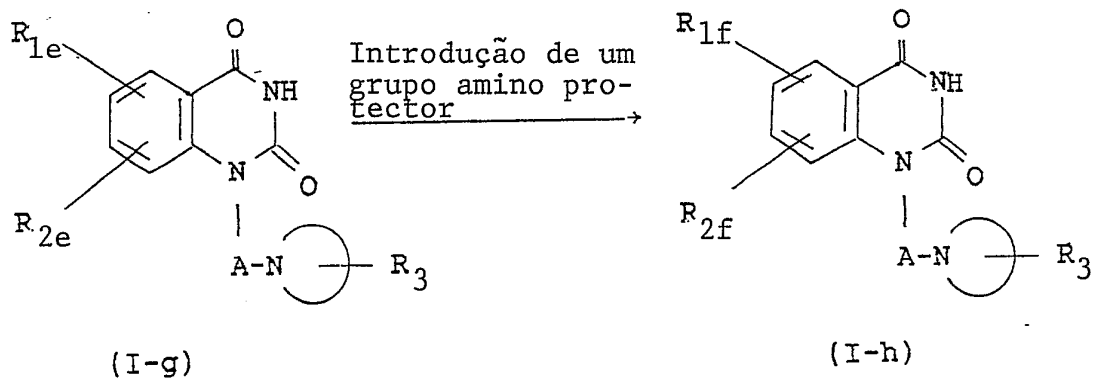
(I-f)

ou os seus sais

Processo 7:

ou os seus sais


ou os seus sais

Processo 8:

ou os seus sais

ou os seus sais

em que

R_1, R_2, R_3, A e $-N$  têm os significados definidos antes;

um dos símbolos R_{1a} e R_{2a} representa um grupo alcoxi inferior enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

um dos símbolos R_{1b} e R_{2b} representa um grupo hidroxil inferior enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

um dos símbolos R_{1c} e R_{2c} representa um grupo nitro enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

um dos símbolos R_{1d} e R_{2d} representa um grupo hidroxiamino ou amino enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino, amino protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

um dos símbolos R_{1e} e R_{2e} representa um grupo amino enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

um dos símbolos R_{1f} e R_{2f} representa um grupo amino enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

R_{3a} representa um grupo arilo comportando como substituinte um grupo nitro;

R_{3b} representa um grupo arilo comportando como substituinte um grupo amino;

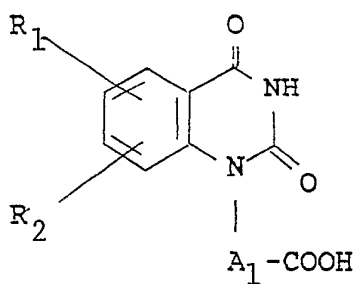
R_4 representa um grupo hidroxí esterificado;

A_1 representa um grupo alquilenos C_1-C_5 ; e

X_1 e X_2 representam, cada um, um grupo removível.

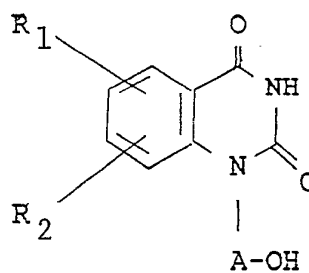
Os compostos iniciais utilizados nos processos podem ser novos e podem ser preparados, por exemplo, pelos métodos seguintes ou de uma forma convencional.

Método A:



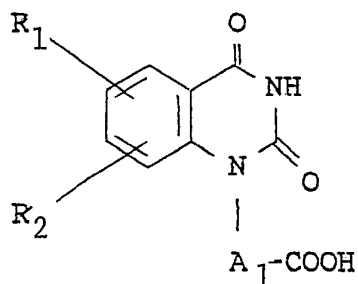
ou os seus sais

Redução →

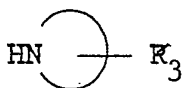


ou os seus sais

Método B:

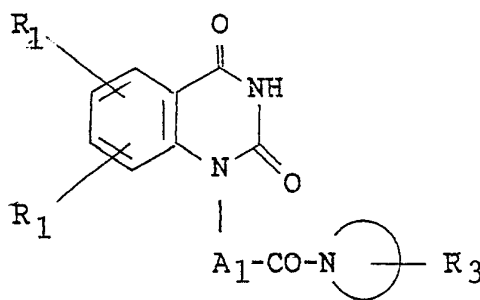


ou os seus derivados reactivos no grupo carboxilo
ou os seus sais



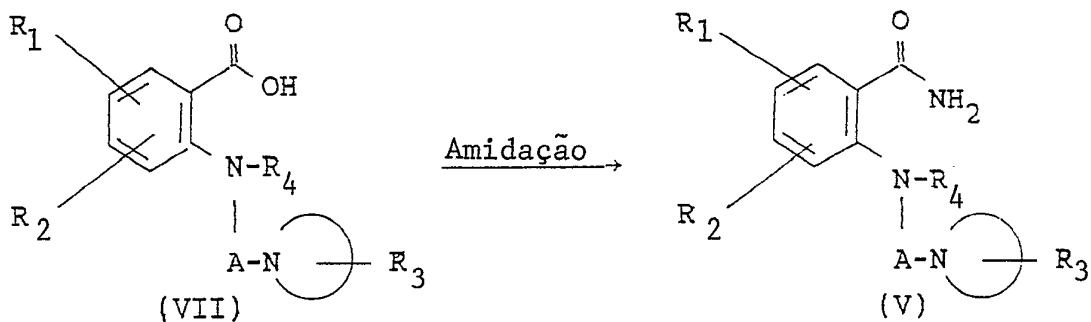
(III)

ou os seus
sais



ou os seus sais

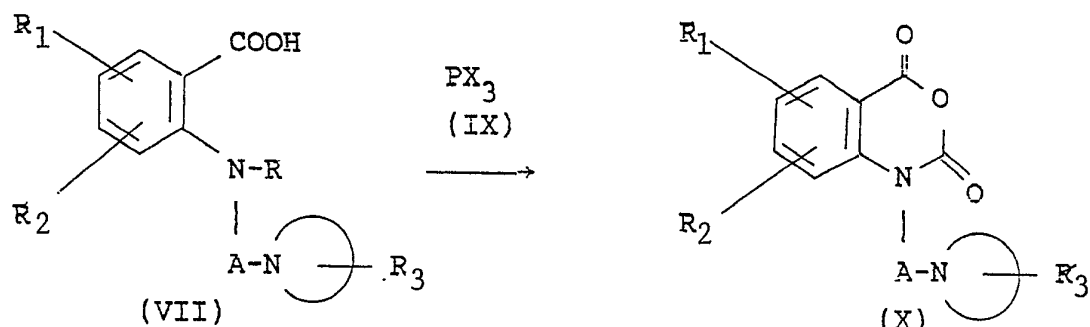
Processo C:



ou os seus derivados reactivos
no grupo carboxilo, ou
os seus sais

ou os seus sais

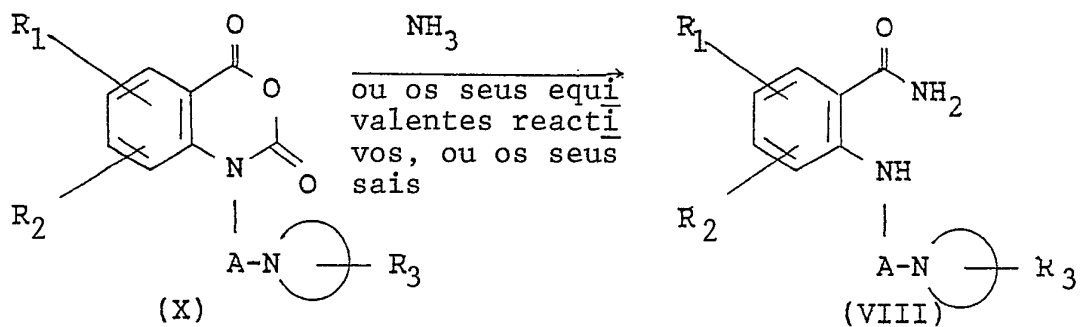
Processo D:



ou os seus derivados reactivos
no grupo carboxilo, ou os seus
sais

ou os seus sais


Processo E:



ou os seus sais

ou os seus sais

em que

$R_1, R_2, R_3, R_4, A, A_1$ e $-N$  têm os significados definidos antes; e

X representa um grupo removível.

Alguns dos compostos iniciais dos Métodos descritos anteriormente são novos e podem ser preparados, por exemplo, de acordo com o método de preparação mencionado em seguida ou de uma forma convencional.

Relativamente às descrições anteriores e subsequentes da presente memória descritiva, explicam-se pormenorizadamente a seguir exemplos apropriados e ilustrativos das várias definições que a presente invenção inclui no seu âmbito.

O termo "inferior" significa de 1 a 6, de preferência de 1 a 4, átomos de carbono, a menos que se especifique de outro modo.

"Alquilo inferior" apropriado pode incluir grupos de cadeia linear ou ramificada, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo e outros, dos quais o exemplo mais preferido pode ser o grupo metilo.

"Alcoxi inferior" apropriado pode incluir grupos de cadeia linear ou ramificada, tais como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentiloxi, hexiloxi e outros, dos quais o exemplo preferido pode ser os grupos metoxi e etoxi para os símbolos R_1 e/ou R_2 e metoxi, etoxi e propoxi para os substituintes representados pelo símbolo R_3 .

"Arilo comportando eventualmente substituinte(s) apropriado(s)" podem incluir grupos fenilo, tolilo, xililo, cumenilo, mesitilo, naftilo e outros, cada um dos quais pode comportar um ou mais substituintes, de preferência 1 a 3, com maior preferência 1 ou 2 substituintes, tais como átomos de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), grupos alquilo inferior, tais como os referidos anteriormente (por exemplo, metilo, etc.), grupo alcoxi inferior, tais como os mencionados anteriormente (por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc.); grupos amino, nitro e outros, dos quais o exemplo mais preferido pode ser um grupo fenilo comportando eventualmente como substituinte um átomo de halogênio, ou um grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro, ou amino; e o mais preferido pode ser um grupo fenilo, 2-(ou 4-)tolilo, 2-(ou 4-)clorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 2-propoxifenilo, 2-nitrofenilo e 2-aminofenilo.

"Arilo comportando como substituinte um grupo nitro" apropriado e "arilo comportando como substituinte um grupo amino"

apropriado significam os grupos mencionados "arilo comportando eventualmente substituinte(s) apropriado(s)", em que o referido grupo arilo comporta como substituinte um grupo nitro ou amino, respectivamente.

"Grupo carboxilo protegido" apropriado pode incluir grupos carboxilo esterificados, em que este grupo "carboxilo esterificado" pode ser referido aos grupos mencionados seguidamente :

Os exemplos apropriados dos grupos éster de um grupo carboxilo esterificado podem incluir grupos éster de alquilo inferior (por exemplo, éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster hexílico, etc.), que podem comportar pelo menos um substituinte apropriado, por exemplo éster alcanoiloxi-alquílico inferior [por exemplo, éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 1-(ou 2-)acetoxietílico, éster 1-(ou 2- ou 3-)acetoxipropílico, éster 1-(ou 2- ou 3- ou 4-)acetoxibutílico, éster 1-(ou 2-)propioniloxietílico, éster 1-(ou 2- ou 3-)propioniloxipropílico, éster 1-(ou 2-)butiriloxietílico, éster 1-(ou 2-)isobutiriloxietílico, éster 1-(ou 2-)pivaloiloxietílico, éster 1-(ou 2-)hexanoiloxietílico, éster isobutiriloximetílico, éster 2-etilbutiriloximetílico, éster 3,3-dimetilbutiriloximetí-

lico, éster 1-(ou 2-)pentanoiloxietílico], éster de alcano(inferior)-sulfonil-alquilo inferior (por exemplo, éster 2-mesiletílico, etc.), éster mono-(ou di ou tri)halogenoalquilo inferior (por exemplo, éster 2-iodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc.); éster alcoxi(inferior)-carboniloxi-alquilo inferior [por exemplo, éster metoxicarboniloximetílico, éster etoxicarboniloximetílico, éster propoxicarboniloximetílico, éster t-butoxicarboniloximetílico, éster 1-(ou 2-)metoxicarboniloxietílico, éster 1-(ou 2-)etoxicarboniloxietílico, éster 1-(ou 2-)isopropoxicarboniloxietílico etc.], éster ftalidilideno-alquílico inferior ou éster [5-alquil(inferior)-2-oxo-1,3-dioxol-4-il]-alquílico inferior [por exemplo, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metílico, éster (5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metílico, éster (5-propil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-etílico, etc.], éster alcenílico inferior (por exemplo, éster vinílico, éster alílico, etc.), éster alcínílico inferior (por exemplo, éster etinílico, éster propinílico, etc.), éster aralquílico inferior (por exemplo, éster mono- ou di- ou trifenil-alquílico inferior, etc.) que pode comportar pelo menos um substituinte apropriado (por exemplo, alcoxi inferior, nitro, hidroxil, alquilo inferior, etc.), por exemplo, éster mono- ou di- ou trifenil-alquílico C₁-C₄ que pode conter um grupo alcoxi C₁-C₄, [por exemplo, éster benzílico, éster benzidrílico, éster tritílico, éster fenético, éster 4-etoxibenzílico, éster 3,4-dimetoxibenzílico, éster bis(metoxifenil)-metílico, etc.], éster nitrofenil-alquílico C₁-C₄ (por exemplo, éster 4-nitrobenzílico, etc.), éster hidroxil-alquil(C₁-C₄)-fenil-alquílico C₁-C₄

(por exemplo, éster 4-hidroxi-3,5-di-t-butilbenzílico, etc.), éster arílico que pode comportar pelo menos um substituinte apropriado (por exemplo, éster fenílico, éster 4-clorofenílico, éster tolílico, éster t-butilfenílico, éster xilílico, éster mesitílico, éster cumenílico, etc.); éster ftalidílico; e outros.

Um exemplo mais preferido de grupos carboxilo protegidos definidos deste modo pode ser um grupo alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, com maior preferência um grupo metoxicarbonilo.

Grupo "carboxilo esterificado" apropriado pode ser um qualquer dos grupos mencionados para a definição dos grupos "carboxilo protegidos", sendo preferido um grupo etoxicarbonilo.

Grupo "amino protegido" apropriado pode incluir grupos amino protegidos por grupos protectores de amino convencionais, tal como se menciona em seguida.

"Grupo protector de amino" apropriado pode incluir grupos acilo, tais como carbamoilo, acilo alifático, acilo aromático, acilo heterocíclico e acilo alifático comportando como substituinte(s) grupo(s) aromático(s) ou heterocíclico(s) derivado(s) de ácidos carboxílicos, ácido carbónico, ácido sulfónico ou ácido carbâmico.

Os grupos acilo alifáticos podem incluir grupos

acíclicos ou cíclicos, saturados ou insaturados, por exemplo alcanóilo, tal como alcanóilo inferior (por exemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalóilo, hexanoílo, etc.), alquilsulfonilo, tal como alquil-(inferior)-sulfonilo (por exemplo, mesilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, etc.), carbamoílo, N-alquilcarbamóilo (por exemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, etc.), alcoxicarbonilo, tal como alcoxi(inferior)-carbonilo (por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.), alceniloxicarbonilo, tal como alcenil(inferior)-oxicarbonilo (por exemplo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, etc.), alcenoílo, tal como alcenoílo inferior (por exemplo, acríloílo, metacríloílo, crotonoílo, etc.), cicloalcanocarbonilo, tal como cicloalcano(inferior)-carbonilo (por exemplo, ciclopropanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, etc.) e similares.

Os grupos acilo alifáticos comportando como substituinte(s) grupo(s) aromático(s) podem incluir grupos aralcoxicarbonilo, tais como fenilalcoxi(inferior)-carbonilo (por exemplo, benziloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.) e similares.

Estes grupos acilo podem ainda comportar um ou mais grupos substituintes apropriados, tais como nitro e outros, sendo preferido um grupo nitro-aralcoxi(inferior)-carbonilo (por

exemplo nitrobenziloxicarbonilo, etc.), e outros.

O exemplo mais preferido de um grupo protector de amino pode ser um grupo acilo alifático, tal como acil(inferior)-sulfonilo e com maior preferência um grupo metanossulfonilo.

O exemplo mais preferido de um grupo amino protegido definido deste modo pode ser um grupo acilamino alifático, tal como alquil(inferior)-sulfonilamino e com maior preferência metanossulfonilamino.

"Halogéneo" apropriado pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo, sendo o exemplo mais preferido cloro ou flúor.

"Alquileno inferior" apropriado pode incluir grupos de cadeia linear ou ramificada, tais como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etiletileno, propileno e similares, sendo o exemplo mais preferido um grupo alquileno C_1-C_4 , com maior preferência um grupo tetrametileno.

Grupos "alquileno C_1-C_5 " apropriados podem ser os grupos "alquileno inferior" mencionados antes, com excepção de alquileno C_6 , nos quais o mais preferido pode ser um grupo alquileno C_1-C_4 , com maior preferência um grupo trimetileno.

"Grupo removível" apropriado pode incluir imidazol, alquil(inferior)-imidazol (por exemplo, 2-metilimidazol, etc.), um resíduo ácido, tal como um halogêneo mencionado antes (por exemplo, cloro, etc.), sulfoniloxi (por exemplo, mesiloxi, tosiloxi, etc.), tri-halogeno-alquil(inferior)-oxi (por exemplo, triclorometoxi, etc.) e similares.

"Grupo alquil(inferior)-tio" apropriado inclui grupos de cadeia linear ou ramificada, tais como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, t-butiltio, pentiltio, hexiltio e similares.


"Grupo heterocíclico contendo azoto" apropriado refere-se a grupos heterocíclicos, monocíclicos ou policíclicos, saturados ou insaturados contendo pelo menos um átomo de azoto e eventualmente outro(s) heteroátomo(s), tais como átomos de oxigênio, enxofre ou de azoto, etc., ligando-se o referido grupo heterocíclico ao grupo representado por A através do átomo de azoto do anel.


Grupos heterocíclicos contendo azoto preferidos podem ser :


grupos heteromonocíclicos insaturados trigonais a octogonais, de preferência grupos heteromonocíclicos pentagonais ou hexagonais contendo 1 a 4 átomos de azoto, por exemplo pirrol-1-ilo, pirro-

lin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrazol-1-ilo, tetra-hidropiridilo (por exemplo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il, etc.), triazolilo (por exemplo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H,1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, etc.), tetrazolilo (por exemplo, 1H-tetra_zol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, etc.), di-hidrotriazinilo (por exemplo, 4,5-di-hidro-1,2-triazin-4-ilo, 2,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2-ilo, etc.), etc.; grupos heteromonocíclicos saturados trigonais a octogonais, de preferência pentagonais ou hexagonais contendo 1 a 4 átomos de azoto, por exemplo azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, imidazolidín-1-(ou 3-)ilo, piperidín-1-ilo, pirazolidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados trigonais a octogonais, de preferência pentagonais ou hexagonais contendo 1 ou 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo oxazinilo (por exemplo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, etc.), oxadiazinilo (por exemplo, 4H-1,2,4-oxadiazin-4-ilo, etc.); grupos heteromonocíclicos saturados trigonais a octogonais, de preferência pentagonais a hexagonais contendo 1 ou 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo morfolin-4-ilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados trigonais a octogonais de preferência pentagonais ou hexagonais contendo 1 ou 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo tiazolinilo (tal como, 1,3-tiazolin-3-ilo, 1,2-tiazolin-2-ilo, etc.), etc.; grupos heteromonocíclicos saturados trigonais a octogonais, de preferência pentagonais ou hexagonais contendo 1 ou 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo tiazolidínilo (tal como, 1,3-tiazolidín-1-ilo, 1,2-tiazolidín-2-

-ilo, etc.), etc.; dando-se maior preferência a um grupo heteromonocíclico, saturado ou insaturado, pentagonal ou hexagonal contendo 1 a 4 átomos de azoto, dando-se ainda maior preferência a um grupo piperazin-1-ilo e 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo.

Exemplos preferidos de R_1 , R_2 , R_3 , A e $-N$  são os seguintes :

R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamoilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamoilo, mercapto ou alquil(inferior)tio; R_3 representa um grupo arilo comportando eventualmente substituintes apropriados; A representa um grupo alquilenos inferior; e $-N$  representa um grupo heterocíclico contendo azoto.

Em aspectos também preferidos R_1 , R_2 , R_3 , A e $-N$  têm os seguintes significados :

R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino, acilamino, tal como alquil(inferior)-sulfonilo (por exemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfanoilo, carboxilo eventualmente esterificado, tal como alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, mercapto, alquil(inferior)-tio

ou imidazolilo; R_3 representa um grupo fenilo comportando eventualmente 1 a 3 substituintes escolhidos no grupo constituído por átomos halogéneo, grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro e amino; A representa um grupo alquileo inferior; e -N^o representa um grupo heteromonocíclico, saturado ou insaturado, pentagonal ou hexagonal contendo 1 a 4 átomos de azoto, tal como piperazin-1-ilo e 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo, etc..

Processos para a preparação dos presentes compostos desta invenção são descritos pormenorizadamente em seguida.

(1) PROCESSO 1 :

Os compostos de fórmula geral I ou os seus sais podem preparar-se mediante a reacção de compostos de fórmula geral II, ou dos seus derivados reactivos no grupo hidroxil ou dos seus sais, com um composto de fórmula geral III.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral II podem ser os exemplificados para os compostos de fórmula geral I.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral III podem ser os sais de adição de ácido indicados para os compostos de fórmula geral I.

Os derivados reactivos apropriados no grupo hidroxil dos compostos de fórmula geral II podem incluir halogenetos (por exemplo cloretos, brometos, iodetos, etc.), sulfonatos (por exemplo, metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, etc.), etc..

Esta reacção realiza-se habitualmente na presença de uma base inorgânica, tal como um hidróxido de metal alcalino (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.), um hidróxido de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, etc.), um hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.), um hidreto de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidreto de cálcio, etc.), um alcóxido de metal alcalino (por exemplo, metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino-terroso (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, etc.), um hidrogenocarbonato de metal alcalino (por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.), etc.; uma base orgânica, tal como trimetilamina, trietilamina, dicitclo-hexilamina, piridina, picolina, lutidina, N-etil-N,N-diisopropilamina, etc..

Esta reacção pode realizar-se num dissolvente convencional que não prejudique a reacção, tal como diclorometano,

piridina, N,N-dimetilformamida, 4-metil-2-pentanona, tetra-hidro-furano, etc., ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção realiza-se habitualmente sob aquecimento moderado até aquecimento mais forte.

(2) PROCESSO 2 :

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais podem preparar-se por redução de um grupo amido de um composto de fórmula geral IV ou dos seus sais.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral IV podem ser os indicados para os compostos de fórmula geral I.

O método de redução aplicável a esta reacção de remoção pode incluir um método convencional que permita converter o grupo amido num grupo aminometilo, por exemplo, redução mediante utilização de uma associação de um metal (por exemplo, zinco, amálgama de zinco, etc.) ou de um sal de crómio (por exemplo, cloreto cromoso, acetato cromoso, etc.) e de um ácido orgânico ou inorgânico (por exemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, etc.); uma redução catalítica convencional na presença de um catalisador metálico comum, tal como os

catalisadores de paládio (por exemplo, paládio esponjoso, negro de paládio, óxido de paládio, paládio sobre carvão, paládio coloidal, paládio sobre sulfato de bário, paládio sobre carbonato de bário, hidróxido de paládio sobre carvão, etc.); catalisadores de níquel (por exemplo, níquel reduzido, óxido de níquel, níquel de Raney, etc.), catalisadores de platina (por exemplo, placa de platina, platina esponjosa, negro de platina, platina coloidal, óxido de platina, fio de platina, etc.); hidreto de alumínio e lítio, boro-hidreto de sódio, uma associação de triálquil(inferior)-borano e boro-hidreto de sódio; borano, diborano, uma associação de boro-hidreto de sódio e trifluoreto de boro; e outros, sendo o método mais preferido a utilização de hidreto de alumínio e lítio, borano, diborano e uma associação de boro-hidreto de sódio e de trifluoreto de boro.

Esta reacção realiza-se habitualmente num dissolvente convencional que não prejudique a reacção tal como, água, álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), dioxano, tetra-hidrofurano, ácido acético, solução tampão (por exemplo, tampão de fosfato, tampão de acetato, etc.) e outros ou suas misturas.

A temperatura da reacção não é crítica e esta realiza-se habitualmente sob arrefecimento até aquecimento moderado.



(3) PROCESSO 3 :

Os compostos de fórmula geral I-b ou os seus sais podem preparar-se submetendo um composto de fórmula geral I-a ou um seu sal a uma reacção de redução do grupo nitro no grupo representado pelo símbolo R_{3a} .

Os sais apropriados dos compostos de fórmulas gerais I-a e I-b podem ser os que se indicaram para os compostos de fórmula geral I.

A presente reacção realiza-se habitualmente pelo método convencional, tal como se descreve a seguir.

MÉTODO DE REDUÇÃO :

O método de redução aplicável para esta reacção pode incluir métodos convencionais que permitam converter um grupo nitro em um grupo hidroxiamino ou amino, por exemplo, a redução com cloreto de estanho(II) ou pó de zinco; a redução com a associação de um metal (por exemplo, zinco, amálgama de zinco, etc.), ou de um sal de um composto de crómio (por exemplo, cloreto cromoso, acetato cromoso, etc.) e um ácido orgânico ou inorgânico (por exemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, etc.); redução catalítica convencional, na

presença de um catalisador metálico convencional, tal como catalisador de paládio (por exemplo, paládio esponjoso, negro de paládio, óxido de paládio, paládio sobre carvão, paládio coloidal, paládio sobre sulfato de bário, paládio sobre carbonato de bário, hidróxido de paládio sobre carvão, etc.); catalisadores de níquel (por exemplo, níquel reduzido, óxido de níquel, níquel de Raney, etc.), catalisadores de platina (por exemplo, placa de platina, platina esponjosa, negro de platina, platina coloidal, óxido de platina, fio de platina, etc.); redução com amálgama de alumínio; redução electrolítica; e outras.

No caso de se efectuar uma redução electrolítica, realiza-se a reacção de preferência sob condições próximas da neutralidade.

Esta reacção realiza-se habitualmente no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como água, álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), dioxano, tetra-hidrofurano, ácido acético, solução tampão (por exemplo, tampão de fosfato ou tampão de acetato, etc.) e outros ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições de aquecimento de moderado até aquecimento mais intenso.

(4) PROCESSO 4 :

Os compostos de fórmula geral I ou os seus sais podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral V ou um seu sal com uma base.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral V podem ser os indicados para os compostos de fórmula geral I.

As bases apropriadas utilizadas nesta reacção podem ser as indicadas para o Processo 5.

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não influencie de forma prejudicial a reacção, tal como um álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.), diclorometano, piridina, N,N-dimetilformamida, 4-metil-2-pentanona, tetra-hidrofurano, etc. ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições de aquecimento moderado até aquecimento mais intenso.

(5) PROCESSO 5 :

Os compostos de fórmula geral I-d ou os seus sais podem preparar-se por hidrólise de um composto de fórmula geral I-c ou de um seu sal.

Os sais apropriados dos compostos de fórmulas gerais I-c e I-d podem ser os que se indicaram para os compostos de fórmula geral I.

A hidrólise realiza-se de preferência na presença de uma base ou de um ácido. As bases apropriadas podem incluir um hidróxido de metal alcalino, (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.), um hidróxido de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, etc.), um hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.), um hidreto de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidreto de cálcio, etc.), um alcóxido de metal alcalino (por exemplo, metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.) e um carbonato de metal alcalino-terroso (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, etc.), um hidrogenocarbonato de metal alcalino (por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.) e outros.

Os ácidos apropriados podem incluir um ácido orgânico (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido trifluoroacético, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenosulfônico, etc.) e um ácido inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.). A hidrólise ácida utilizando o ácido trifluoroacético é, em geral,



acelerada pela adição de um agente que capta catiões (por exemplo, fenol ou anisol, etc.).

Esta reacção realiza-se habitualmente no seio de um dissolvente convencional que não prejudique a reacção, tal como água, diclorometano, álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, acetona, etc., ou uma sua mistura.

Também pode utilizar-se como dissolvente uma base ou um ácido líquidos.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições desde arrefecimento até aquecimento.

(6) PROCESSO 6 :

Os compostos de fórmula geral I-f ou os seus sais podem preparar-se submetendo um composto de fórmula geral I-e ou um seu sal a uma redução do(s) grupo(s) nitro no(s) grupo(s) representados pelos símbolos R_{1c} e/ou R_{2c} .

Os sais apropriados dos compostos de fórmulas gerais I-e e I-f podem ser os que se indicaram para os compostos de fórmula geral I.

O método de redução e as condições da reacção (por exemplo, a temperatura da reacção, dissolvente, etc.) são substancialmente como descrito no Processo 3 e, portanto, podem ser referidos a essa descrição.

(7) PROCESSO 7 :

Os compostos de fórmula geral I ou os seus sais podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral VIII ou um seu sal com um composto de fórmula geral XI.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral VIII podem ser os indicados para os compostos de fórmula geral I.

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como a água, diclorometano, álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, acetona, etc. ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições de aquecimento de moderado até aquecimento mais intenso.

Nesta reacção, quando pelo menos um dos símbolos R_1 e R_2 representa um átomo de halogénio e o composto de fórmula geral XI é um carbonildiimidazol, pelo menos um grupo representado por

um dos símbolos R_1 e R_2 pode converter-se em um grupo imidazol-1-ilo no composto pretendido de fórmula geral I, durante a reacção.

(8) PROCESSO 8 :

Os compostos de fórmula geral I-h ou os seus sais podem preparar-se por introdução de um grupo protector de amino num composto de fórmula geral I-g ou num seu sal.

Os sais apropriados dos compostos de fórmulas gerais I-g e I-h podem ser os que se indicaram para os compostos de fórmula geral I.

O agente de introdução apropriado de um grupo protector de amino é um agente convencional, tal como um agente de acilação de um grupo amino como, por exemplo, um ácido carboxílico orgânico, um ácido carbónico, um ácido sulfónico ou um ácido carbâmico, ou um seu derivado reactivo convencional.

Esta reacção realiza-se habitualmente na presença de uma base inorgânica, tal como um hidróxido de metal alcalino (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.), um hidróxido de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, etc.), um hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.),

um hidreto de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidreto de cálcio, etc.), um alcóxido de metal alcalino (por exemplo, metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino-terroso (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, etc.), um hidrogenocarbonato de metal alcalino (por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.), etc.; uma base orgânica, tal como trimetilamina, trietilamina, dicitclo-hexilamina, piridina, picolina, lutidina, N-etil-N,N-diisopropilamina, etc..

Além disso, esta reacção pode realizar-se na presença de um agente de condensação convencional, utilizado para efectuar o que se designa por uma "acilação" quando o agente de introdução do grupo protector de amino está sob a forma de ácido livre.

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como diclorometano, piridina, N,N-dimetilformamida, 4-metil-2-pentanonona, tetra-hidrofurano, etc., ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições que vão desde o arrefecimento até ao aquecimento moderado.

Os presentes compostos, obtidos de acordo com os processos descritos anteriormente podem isolar-se e purificar-se de uma forma convencional, por exemplo, por extracção, precipitação, cristalização fraccionada, recristalização, cromatografia e outros.

Os métodos para a preparação dos compostos iniciais novos ou dos seus sais utilizados nos processos anteriormente referidos são descritos pormenorizadamente em seguida.

(A) MÉTODO A :

Os compostos de fórmula geral II ou os seus sais podem preparar-se por redução dos compostos de fórmula geral VI ou dos seus sais.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral VI podem ser os indicados para os compostos de fórmula geral I.

O método de redução e as condições reaccionais (por exemplo, temperatura da reacção, dissolvente, etc.) são substancialmente os mesmos que se referiram no Processo 2, que permitem converter o grupo carboxilo num grupo hidroximetilo e, portanto, podem ser referidos a essa descrição.

(B) MÉTODO B :

Os compostos de fórmula geral IV ou os seus sais podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral VI, ou um seu derivado reactivo no grupo carboxilo ou um seu sal, com um composto de fórmula geral III.

Os derivados reactivos apropriados no grupo carboxilo dos compostos de fórmula geral VI podem incluir um halogeneto de ácido (por exemplo, cloreto de ácido, brometo de ácido, iodeto de ácido, etc.), um anidrido de ácido, uma amida activada, um éster activado e outros. Os exemplos apropriados de derivados reactivos podem ser um cloreto de ácido, uma azida ácida, um anidrido de ácido misto com um ácido, tal como um ácido fosfórico substituído (por exemplo, ácido dialquilsfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibenzilfosfórico, ácido halogeno-sulfónico, etc.), um ácido dialquilsulfuroso, ácido sulfuroso, ácido tio-sulfúrico, ácido sulfúrico, um ácido sulfónico (por exemplo, ácido metanossulfónico, etc.), um ácido carboxílico alifático (por exemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido piválico, ácido pentanóico, ácido isopentanóico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, etc.) ou um ácido carboxílico aromático (por exemplo, ácido benzóico etc.); um anidrido de ácido simétrico; uma amida activada com imidazol, 4-substituído-imidazol, dimetilpirazol, triazol ou tetrazol; ou um éster activado [por exemplo, éster

succinimídico, éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico [(CH₃)₂N⁺=CH-], éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolínico, etc.] ou um éster com um composto N-hidroxilado [por exemplo, N,N-dimetil-hidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxi-succinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol, etc.] e outros. Estes derivados reactivos podem eventualmente ser escolhidos entre os compostos de acordo com o tipo de compostos de fórmula geral VI a utilizar.

A reacção habitualmente realiza-se na presença de uma base inorgânica, tal como um hidróxido de metal alcalino (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.), um hidróxido de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, etc.), um hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.), um hidreto de metal alcalino-terroso (por exemplo, hidreto de cálcio, etc.), um alcóxido de metal alcalino (por exemplo, metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.), um carbonato de metal alcalino-terroso (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio,

etc.), um hidrogenocarbonato de metal alcalino (por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.), etc.; uma base orgânica, tal como trimetilamina, trietilamina, diciclo-hexilamina, piridina, picolina, lutidina, N-etil-N,N-diisopropilamina, etc..

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como diclorometano, piridina, N,N-dimetilformamida, 4-metil-2-pentona, tetra-hidrofurano, etc., ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições que vão desde o arrefecimento até ao aquecimento moderado.

(C) MÉTODO C :

Os compostos de fórmula geral V ou os seus sais podem preparar-se por amidação dos compostos de fórmula geral VII ou dos seus derivados reactivos no grupo carboxilo ou dos seus sais.

Os derivados reactivos apropriados no grupo carboxilo dos compostos de fórmula geral VII podem ser os que se mencionaram no Método B.

O agente de amidação apropriado utilizado nesta reacção pode incluir um agente convencional que permita converter um grupo carboxilo num grupo amido, tal como o amoníaco ou os seus sais de adição de ácido (por exemplo, cloreto de amónio, etc.) e outros.

Esta reacção pode realizar-se na presença de uma base, tal como as mencionadas no Método C.

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como diclorometano, piridina, N,N-dimetilformamida, 4-metil-2-pentona, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, etc., ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições que vão desde o arrefecimento até ao aquecimento moderado.

(D) MÉTODO D :

Os compostos de fórmula geral X ou os seus sais podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral VII ou um seu derivado reactivo no grupo carboxilo ou um seu sal com um composto de fórmula geral IX.

Sais apropriados dos compostos de fórmula geral X podem ser os indicados para os compostos de fórmula geral I.

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como diclorometano, piridina, N,N-dimetilformamida, 4-metil-2-pentona, tetra-hidrofurano, ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições de aquecimento moderado até aquecimento mais intenso.

(E) MÉTODO E :

Os compostos de fórmula geral VIII e os seus sais podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral X, ou um seu sal, com amoníaco ou com um seu equivalente reactivo ou um seu sal.

O equivalente reactivo apropriado do amoníaco pode ser um convencional, por exemplo, hidróxido de amónio ou outros.

Os sais de amoníaco apropriados podem ser os sais de adição de ácido, tais como o cloreto de amónio, etc..

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente convencional que não prejudique o curso da reacção, tal como diclorometano, piridina, N,N- dimetilformamida, 4-metil-2-pentona, tetra-hidrofurano, acetonitrilo ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é crítica e habitualmente esta realiza-se sob condições que vão desde o arrefecimento até aquecimento moderado.

Os presentes derivados de quinazolina de fórmula geral I estimulam os receptores de dopamina pré-sinápticos, (neurais) e/ou pós sinápticos (vasculares) que induzem a inibição da libertação neurogénica de catecolaminas e/ou dilatação da vasculatura renal e remissão de parkinsonismo respectivamente. Os derivados de quinazolina de fórmula geral I actuam no sistema cardiovascular como consequência da sua interacção com receptores dopamínicos e adrenérgicos.

Os presentes compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico desta invenção são novos e exibem efeitos que estimulam os receptores da dopamina; antagonismo do receptor da 5-hidroxitriptamina (5-HT) especialmente antagonismo dos receptores de 5-HT₂; antagonismo dos receptores α_1 ; e outros, e são úteis como agonistas dos receptores da dopamina; antagonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina, 5-HT), especialmente da 5-HT₂; antagonistas dos recep-

tores Q_1 ; e outros, para o tratamento ou prevenção de hipertensão, tal como a hipertensão renal e outras alterações cardiovasculares (por exemplo, a angina de peito, a insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio, etc.); parkinsonismo, hiperprolactinemia; alterações da perfusão periférica, tal como o fenómeno de Raynaud, doenças de Burger, e claudicação intermitente; doença proliferante trombótica e/ou das células dos músculos lisos, tal como a restenose após angioplastia coronária transluminal percutânea; hipercolesterolemia, hiperlipidemia, alterações urinárias, etc..

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem também ser úteis como adrenolíticos, tranquilizantes, sedativos, anti-eméticos, hipotérmicos, relaxantes do músculo esquelético, anti-inflamatórios, antivirais hipoglicêmicos ou agentes que aumentam o fluxo sanguíneo.

Portanto, a fim de mostrar a utilidade dos presentes compostos de fórmula geral I e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, apresentam-se em seguida os resultados do teste sobre os efeitos estimuladores dos receptores da dopamina dos compostos representativos de fórmula geral I desta invenção.

TESTE 1 [Ensaio de ligação com os receptores da dopamina
(receptor DA₂)]

MÉTODO DE TESTE 1 :

Determinou-se a afinidade para o receptor DA₂ do composto em teste seguindo-se os ensaios de ligação com o receptor in vitro.

Decapitaram-se ratos machos com pesos compreendidos entre 150 e 300 g e dissecaram-se os striatum do cérebro. Homogeneizou-se o tecido com 30 volumes de tampão constituído por Tris-HCl 50 mM (pH 7,4, à temperatura de 25° C), cloreto de sódio 120 mM, cloreto de potássio 5 mM, cloreto de cálcio 1 mM, cloreto de magnésio 1 mM, pargirina 10 M e ácido ascórbico a 0,1 %. Centrifugou-se o homogeneizado a 50 000 g durante 15 minutos. Ressuspendeu-se o aglomerado em 30 volumes de tampão. Centrifugou-se a suspensão de tecido e suspendeu-se de novo do mesmo modo.

Os tubos de incubação receberam 100 μ l de [fenil-4-³H]-espiperona, 100 μ l do composto em ensaio e 0,8 ml de suspensão do tecido, durante os ensaios de ligação. A concentração de [fenil-4-³H]espiperona foi de 0,2 nM. A concentração final de tecido de striatum de rato foi de 160 μ g/ml. Os tubos foram incubados à temperatura de 37° C durante 10 minutos e em seguida filtrados

sob vazio por filtros Whatman GF/B e lavados três vezes com 3 ml de tampão arrefecido com gelo. Observaram-se os filtros por meio de um contador de cintilação em líquidos.

Determinou-se a ligação específica de [³H]espiperona na presença de 1 μ M de butaclamol. O valor da CI₅₀ do composto testado foi calculado a partir do resultado da ligação de [³H]-espiperona na presença de 10⁻⁹M, 10⁻⁸M, 10⁻⁷M e 10⁻⁶M do composto de ensaio.

COMPOSTO EM ENSAIO :

COMPOSTO A [Produto do Exemplo 6]

RESULTADO DO TESTE 1 :

Composto em Ensaio	CI ₅₀ (M)
Composto A	7,4 x 10 ⁻⁹

TESTE 2 [Inibição da acumulação de DOPA induzida por reserpina]

MÉTODO DE TESTE 2 :

Utilizaram-se ratos machos SD com pesos compreendidos entre 300 e 400 g, durante este teste. Os ratos foram tratados previamente com reserpina (1 mg/kg, por via subcutânea) 17 a 19 horas antes de serem sacrificados e a seguir mantidos em jejum. Administraram-se os compostos em ensaio, por via oral, aos ratos 2 horas antes do sacrifício e 30 minutos antes do sacrifício, administraram-se 100/kg de m-hidroxibenzil-hidrazina por via intraperitoneal. Expôs-se cada um dos ratos a micro-ondas utilizando um aplicador de micro-ondas de foco na cabeça durante 1,5 segundos. Removeu-se todo o cérebro e em seguida separou-se o striatum.

Determinou-se a DOPA como segue: homogeneizou-se o striatum com 9 volumes de solução de ácido perclórico 0,1 N (EDTA·2Na, 0,4 %). Centrifugou-se o homogeneizado a 10 000 rpm durante 1 minuto. Submeteu-se o sobrenadante a cromatografia líquida de alta resolução.

RESULTADO DO TESTE 2 :

Composto em Ensaio	dose (mg/kg)	Inibição (%)
Composto A	3,2	10



TESTE 3 [Efeito hipotensor em ratos hipertensos espontâneos]

MÉTODO DE TESTE 3 :

Utilizaram-se ratos hipertensos espontâneos machos com 15 a 25 semanas acusando tensões arteriais de cerca de 160 a 200 mmHg e com um peso de 300 a 350 g. Introduziram-se cânulas nas artérias femurais esquerdas dos animais e mediu-se a tensão arterial e o débito cardíaco com um transdutor de pressão. Privaram-se os animais de alimentos durante cerca de 18 horas antes da administração oral. O composto em ensaio foi ressuspensão em 0,5 % de metilcelulose e administrado por via oral.

RESULTADO DO TESTE 3 :

A redução máxima da tensão arterial em percentagem apresenta-se no Quadro.

Composto em Ensaio	dose (mg/kg)	Redução máxima da tensão arterial (%)
Composto A	1	19

Para administração terapêutica dos presentes compostos de fórmula geral I e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de

vista farmacêutico da presente invenção, utilizaram-se formas de preparação farmacêutica convencionais contendo os referidos compostos, como componente activo, em mistura com veículos aceitáveis em farmácia, tais como excipientes orgânicos ou inorgânicos, sólidos ou líquidos, apropriados para administração oral, parentérica e externa.

As preparações farmacêuticas podem apresentar-se sob a forma sólida, tal como comprimidos, grânulos, pós, cápsulas ou sob a forma líquida, tal como soluções, suspensões, xaropes, emulsões, limonadas e outras.

Se necessário, pode incluir-se nestas preparações substâncias auxiliares, agentes de estabilização, agentes humidificantes e outros aditivos correntemente utilizados, tais como lactose, ácido esteárico, estearato de magnésio, terra alba, sacarose, amido de milho, talco, gelatina, agar, pectina, óleo de amendoim, azeite, manteiga de cacau, etilenoglicol, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, etc..

Embora a dose do composto de fórmula geral I possa variar, esta depende também da idade, condições do doente, espécie de doença, espécie de composto de fórmula geral I a aplicar, etc.. Em geral, pode administrar-se a um doente uma quantidade compreendida entre cerca de 0,001 mg e cerca de 300 mg, de preferência entre 0,1 mg e cerca de 50 mg por dia. Pode utili-

zar-se uma dose única média de cerca de 0,001 mg, 0,01 mg, 0,03 mg, 0,1 mg, 0,3 mg, 0,6 mg, 1,0 mg, 3,0 mg, 10,0 mg, 50,0 mg, 100,0 mg de um composto de fórmula geral I da presente invenção como agente adrenolítico, hipotensor, cardiovascular, tranquilizante, sedativo, anti-emético, hipotérmico, relaxante do músculo esquelético, anti-inflamatório e antiviral.

As preparações e exemplos seguintes são dados com o fim de ilustrarem a presente invenção mais pormenorizadamente.

PREPARAÇÃO 1-1)

Submeteu-se a refluxo durante 3 horas uma mistura de 1,62 g de 2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, 3,54 g de 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazano e 160 mg de sulfato de amônio em 5 ml de tolueno. Depois de se eliminar o excesso de tolueno e de 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazano, por evaporação sob vácuo, adicionaram-se de uma só vez 3,84 g de 4-bromocrotonato de etilo. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 120° C e decorridas 3 horas arrefeceu-se a mistura reaccional até uma temperatura inferior a 100° C e adicionou-se etanol. Recolheu-se o produto cristalizado e lavou-se com etanol para se obterem 1,95 g de 1-(3-etoxicarbonil-2-propenil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz); 4,20 (2H, q, J=6Hz); 4,90 (2H, dd, J=2, 3Hz); 5,90 (1H, td, J=1,5, 13Hz); 6,95-7,10 (2H, m); 7,25-7,35 (1H, m); 7,70 (1H, dt, J=1,5, 7Hz); 8,25 (1H, dd, J=1, 7Hz); 9,00 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 1-2)

A uma solução de 5,50 g de 1-(3-etoxicarbonil-2-propenil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona em 200 ml de uma mistura de tetra-hidrofurano/metanol a 3:1 (v/v), adicionaram-se 550 mg de paládio sobre carvão, a 10 %. Agitou-se a mistura vigorosamente sob pressão atmosférica de hidrogênio. Após 6 horas retirou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o dissolvente. Por recristalização em etanol obtiveram-se 5,24 g de 1-(3-etoxicarbonilpropil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma de cristais.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,30 (3H, t, J=6Hz); 1,95-2,05 (2H, m); 2,50 (2H, t, J=5Hz); 4,10-4,25 (4H, m); 7,30 (1H, t, J=7Hz); 7,50 (1H, d, J=7Hz); 7,75 (1H, dt, J=1, 7Hz); 8,25 (1H, dd, J=1, 7Hz); 9,00 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 1-3)

Durante 3 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 552 mg de 1-(3-etoxicarbonilpropil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona e 6,0 ml de hidróxido de sódio 1N em 26 ml de uma mistura de metanol/tetra-hidrofurano a 3,3:1 (v/v). Após evaporação dos dissolventes orgânicos ajustou-se o pH da mistura para cerca de 4 a 5 com ácido clorídrico 1N para se obter um precipitado. Recolheu-se o precipitado e lavou-se com água e com etanol, obtendo-se 393 mg de 1-(3-carboxipropil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma de pó.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,70-1,95 (2H, m); 2,40 (2H, t, J=6Hz); 4,05 (2H, t, J=6Hz); 7,30 (1H, t, J=6Hz); 7,55 (1H, d, J=7Hz); 7,80 (1H, dt, J=1,5, 6Hz); 8,00 (1H, dd, J=1,5, 6Hz).

PREPARAÇÃO 1-4)

A uma suspensão homogênea de 2,00 g de 1-(3-carboxipropil) - 2,4(1H,3H)-quinazolinodiona em 40 ml de tetra-hidrofurano adicionaram-se 24,2 ml de uma solução 1M de borano em tetra-hidrofurano, sobre um banho de gelo, e agitou-se a mistura durante mais 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reac-

cional com ácido clorídrico 1N e evaporou-se o dissolvente orgânico. Triturou-se o resíduo com água, filtrou-se e lavou-se alternadamente com água e éter dietílico, obtendo-se 1,74 g de 1-(4-hidroxibutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma cristalina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,45-1,70 (4H, m); 3,30-3,50 (3H, m); 4,05 (2H, t, J=7Hz); 4,50 (1H, t, J=5Hz); 7,30 (1H, t, J=6Hz); 7,50 (1H, d, J=6Hz); 7,80 (1H, dt, J=1,5, 5Hz); 8,05 (1H, dd, J=1,5, 5Hz).

PREPARAÇÃO 1-5)

Durante 2 horas submeteu-se a refluxo uma mistura de 290 mg de 1-(4-hidroxibutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, 0,54 ml de cloreto de tionilo e 98 mg de piridina em 10 ml de tetrahydrofurano. Após evaporação dos dissolventes, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se rotativamente com água, solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Cristalizou-se o produto material não purificado em uma mistura de éter dietílico isopropílico, obtendo-se 226 mg de 1-(4-clorobutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma de um pó.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,85-2,00 (4H, m); 3,65 (2H, t, J=4Hz);
4,10-4,25 (2H, m); 7,20-7,35 (2H, m); 7,75 (1H, dt,
J=1,5, 7Hz); 8,25 (1H, dd, J=1,5, 7Hz); 8,80 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 2-1)

A uma solução homogênea de 2,00 g de 2,4-dioxo-1H-3,1-benzoxazina em 20 ml de dimetilformamida anidra adicionaram-se, em várias porções, 540 mg de uma suspensão em óleo a 60 % de hidreto de sódio, sobre um banho de gelo. Após 30 minutos, adicionaram-se à mistura 3,79 g de 4-bromocrotonato de etilo. Após agitação durante mais 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se, sobre um banho de gelo, 7,5 ml de hidróxido de amônio a 28 %. Agitou-se a mistura durante 30 minutos a essa temperatura, neutralizou-se com ácido clorídrico 1N e extraiu-se com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, lavaram-se alternadamente com água e com solução concentrada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica (120 g) utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e hexano a 1:1 (v/v) deu 2,53 g de 2-(3-etoxicarbonil-2-propenilamino)-benzamida sob uma forma sólida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,25g (3H, t, J=6Hz); 4,00 (2H, dd, J=1,5, 4Hz); 4,20 (2H, q, J=6Hz); 5,85 (1H, br s); 6,00 (1H, td, J=1,5, 12Hz); 6,55-6,65 (2H, m); 7,00 (1H, td, J=3,5, 12Hz); 7,25-7,35 (1H, m); 7,40 (1H, dd, J=1,5, 6,5Hz).

PREPARAÇÃO 2-2)

A uma solução de 2,35 g de 2-(3-etoxicarbonil-2-propenilamino)-benzamida em 50 ml de metanol adicionaram-se 230 mg de paládio sobre carvão, a 10 %. Agitou-se vigorosamente a mistura sob pressão de 3 atmosferas de hidrogênio. Após 2 horas retirou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o dissolvente. Cromatografou-se o resíduo sobre 40 g de gel de sílica e eluiu-se com uma mistura de acetato de etilo e hexano a 1:1, obtendo-se 1,95 g de 2-(3-etoxicarbonilpropilamino)-benzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz); 1,90-2,10 (2H, m); 2,45 (2H, t, J=6Hz); 3,25 (2H, t, J=6Hz); 4,15 (2H, q, J=6Hz); 5,75 (1H, br s); 6,65 (1H, t, J=6Hz); 6,80 (1H, d, J=7Hz); 7,30-7,45 (2H, m).



PREPARAÇÃO 2-3)

Aqueceu-se à temperatura de 150° C uma mistura de 1,95 g de 2-(3-etoxicarbonilpropilamino)-benzamida e 2,52 g de N,N'-carbonildiimidazol em 20 ml de dioxano. Decorridos 30 minutos arrefeceu-se a mistura até uma temperatura inferior a 80° C e diluiu-se com etanol para se obterem cristais não purificados. Recolheram-se os cristais que se recristalizaram com etanol, obtendo-se 1,53 g de 1-(3-etoxicarbonilpropil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma cristalina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,30 (3H, t, J=6Hz); 2,00-2,15 (2H, m);
2,50 (2H, t, J=5Hz); 4,10-4,30 (4H, m); 7,30 (1H, t,
J=8Hz); 7,50 (1H, d, J=8Hz); 7,25 (1H, dt, J=1,5, 8Hz);
8,25 (1H, dd, J=1,5, 8Hz); 8,70 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 3

Durante 1 hora submeteu-se a refluxo uma mistura de 744 mg de 1-(3-carboxipropil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona e 1,3 ml de cloreto de tionilo em 12 ml de tetra-hidrofurano anidro e em seguida evaporou-se. Dissolveu-se o resíduo obtido em 15 ml de tetra-hidrofurano e adicionou-se a uma mistura de 683 mg de N-(2-nitrofenil)-piperazina e 607 mg de trietilamina em 15 ml de

clorofórmio sobre um banho de gelo. Depois de agitar durante 1 hora, recolheu-se o produto precipitado e dissolveu-se em clorofórmio, lavou-se rotativamente com água, solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se obtendo-se 1,06 g de 1-[4-(4-(2-nitrofenil)-piperazin-1-il)-4-oxobutil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma de um sólido.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,00-2,20 (2H, m); 2,55 (2H, t, J=5Hz); 3,10 (4H, t, J=4Hz); 3,60-3,70 (2H, m); 3,80-3,90 (2H, m); 4,20 (2H, t, J=6,5Hz); 7,15 (2H, d, J=6Hz); 7,30 (1H, dt, J=1,5, 6Hz); 7,50 (1H, dt, J=1,5, 6Hz); 7,70-7,85 (3H, m); 8,20 (1H, dd, J=1,5, 6Hz); 8,65 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 4

Durante 1 hora submeteu-se a refluxo uma mistura de 744 mg de 1-(3-carboxipropil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona e de 1,30 ml de cloreto de tionilo em 10 ml de tetra-hidrofurano anidro e, em seguida, evaporou-se sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo obtido em 5 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionou-se a uma mistura agitada de 719 mg de cloridrato de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina e 911 mg de trietilamina em 10 ml de uma

mistura de tetra-hidrofurano/clorofórmio a 1:1 (v/v) sobre um banho de gelo. Após agitação durante 1 hora a esta temperatura, diluiu-se a mistura reaccional com clorofórmio, lavou-se, sucessivamente, com água, com ácido clorídrico 1N, com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 20 g de gel de sílica. Eluiu-se com uma mistura de clorofórmio e metanol a 50:1 (v/v), obtendo-se 1,365 g de 1-[4-{4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il}-4-oxobutil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma amorfa.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,95-2,20 (2H, m); 2,40-2,65 (4H, m);
 3,70 (1H, t, J=5Hz); 3,85 (1H, t, J=5Hz); 4,10-4,30
 (4H, m); 5,95-6,15 (1H, m); 7,15-7,25 (5H, m);
 7,60-7,80 (2H, m); 8,20 (1H, d, J=8Hz); 9,05 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 5-1)

A uma solução agitada de 4,00 g de 2-etoxicarbonil-amino-4-nitrobenzoato de metilo em 40 ml de dimetilformamida anidra adicionaram-se, em várias porções, 715 mg de uma suspensão a 60 % de hidreto de sódio em óleo, sobre um banho de gelo. Após agitação durante 1 hora, adicionaram-se de uma só vez 2,81 g de

1-bromo-4-clorobutano e agitou-se a mistura resultante durante 18 horas à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reaccional em água arrefecida com gelo e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto alternadamente com água e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre 180 g de gel de sílica e eluíu-se com uma mistura de hexano e acetato de etilo a 3:1 (v/v) para se obterem 2,30 g de 2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzoato de metilo sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,05-1,20 (3H, m); 1,70-1,95 (4H, m);
3,30-3,60 (3H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,40 (3H, m);
8,05-8,25 (3H, m).

PREPARAÇÃO 5-2)

Durante 16 horas agitou-se à temperatura de 80° C uma mistura de 2,20 g de 2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzoato de metilo, 1,32 g de cloridrato de 4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 921 mg de iodeto de sódio e 1,69 g de carbonato de potássio em 30 ml de dimetilformamida anidra. Verteu-se a mistura reaccional em água arrefecida com gelo, extraíu-se com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, lavaram-se com água e com solução concentrada de cloreto

de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se. Submeteu-se o resíduo impuro a cromatografia em 40 mg de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio e metanol a 50:1 (v/v) para se obterem 1,58 g de 2-[N- $\{$ 4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil $\}$ -N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (2H, t, J=6Hz); 1,20-1,45 (1H, m);
 1,60-1,80 (4H, m); 2,50-2,65 (4H, m); 2,70-2,80
 (2H, m); 3,15-3,25 (2H, m); 3,50-3,90 (2H, m); 3,90
 (3H, s); 4,00-4,35 (2H, m); 6,00-6,10 (1H, m);
 7,25-7,40 (5H, m); 8,00-8,20 (3H, m).

PREPARAÇÃO 5-3)

A uma solução agitada de 1,58 g de 2-[N- $\{$ 4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil $\}$ -N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzoato de metilo em 16 ml de metanol, adicionaram-se 5,0 ml de hidróxido de potássio 2N. Após agitação durante 2 horas à temperatura de 50° C, evaporou-se o metanol sob vácuo. Diluiu-se o resíduo com água, acidificou-se com ácido clorídrico 3N e extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se o extracto com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Obteve-se sob uma forma amorfa não puri-

ficada 1,57 g do ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzôico.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,90-1,10 (3H, m); 1,55-1,80 (2H, m);
1,90-2,05 (2H, m); 2,80-3,00 (2H, m); 3,00-3,15
(2H, m); 3,30-3,50 (2H, m); 3,65-4,10 (6H, m); 6,00
(1H, br s); 7,25-7,40 (5H, m); 7,95-8,20 (3H, m).

PREPARAÇÃO 5-4)

Durante 3 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 1,53 g de ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzôico, 924 mg de carbonato de N,N'-dissuccinimidoílo e 285 mg de piridina em 20 ml de acetonitrilo anidro à temperatura ambiente. Em seguida, adicionaram-se à mistura 1,4 ml de hidróxido de amônio a 28 % sobre um banho de gelo. Após 1 hora, diluiu-se a mistura reaccional com água e extraíu-se com clorofórmio. Lavou-se o extracto com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre 30 g de gel de sílica. A eluição com uma mistura de clorofórmio e metanol a 50:1 (v/v) deu 600 mg de 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzamida sob a forma de caramelo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,30 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,75 (4H, m);
2,45-2,65 (4H, m); 2,70-2,80 (2H, m); 3,15-3,25
(2H, m); 3,60-3,75 (2H, m); 4,20 (2H, q, J=6Hz);
5,90-6,10 (2H, m); 7,20-7,40 (5H, m); 7,80 (1H, d,
J=7Hz); 8,10 (1H, d, J=1,5Hz); 8,25 (1H, dd, J=1,5,
7Hz).

PREPARAÇÃO 6

A uma suspensão agitada de 778 mg de 1-(4-hidroxibutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona em 40 ml de uma mistura de cloro-fórmio/tetra-hidrofurano a 1:1 (v/v) adicionaram-se 0,57 ml de cloreto de metanossulfonilo e 1,85 ml de trietilamina, sobre um banho de gelo. Após agitação durante 18 horas à temperatura ambiente aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 50° C durante 30 horas, com agitação. Após evaporação dos dissolventes, dissolveu-se o resíduo com acetato de etilo. Lavou-se a mistura, alternadamente, com água e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Após recristalização em metanol, obtiveram-se 675 mg, sob a forma de um cristal de 1-(4-metano-sulfoniloxibutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,85-2,00 (4H, m); 3,00 (3H, s);
4,15-4,25 (2H, m); 4,30-4,40 (2H, m); 7,20-7,35
(2H, m); 7,70 (1H, dt, J=1,5, 6Hz); 8,25 (1H, dd,
J=1,5, 6Hz); 8,70 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 7-1)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-1 obteve-se 6-cloro-2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxi-carbonil-amino]-benzoato de metilo com o rendimento de 90,7 %.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10-1,25 (3H, m); 1,65-1,85 (4H, m);
3,20-3,50 (1H, m); 3,55 (2H, t, J=6Hz); 3,65-3,85
(1H, m); 3,90 (3H, s); 4,05-4,20 (2H, m); 7,05-7,15
(1H, m); 7,35-7,45 (2H, m).

PREPARAÇÃO 7-2)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-2 obteve-se 6-cloro-2-[N-(etoxicarbonil)-N- $\left\{4-(4\text{-fenil-1,2,3,6-tetra-hidroxipiridin-1-il})\text{-butil}\right\}$ -amino]-benzoato de metilo, com o rendimento de 78,2 %.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,05-1,30 (3H, m); 1,55-1,70 (4H, m);
 2,40-2,75 (6H, m); 3,10-3,20 (2H, m); 3,20-3,50
 (1H, m); 3,70-3,90 (1H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,20
 (2H, m); 6,05-6,10 (1H, m); 7,10-7,60 (8H, m).

PREPARAÇÃO 7-3)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-3 obteve-se, com o rendimento de 96,1 % o ácido 6-cloro-2-[N-(etoxicarbonil)-N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidroxipiridin-1-il)-butil}-amino]-benzôico.

I.V. (Nujol) : 1680, 1600, 1580 cm^{-1}

PREPARAÇÃO 7-4)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-4, obteve-se, com o rendimento de 21,0 %, 6-cloro-2-[N-(etoxicarbonil)-N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidroxipiridin-1-il)-butil}-amino]-benzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,05-1,45 (3H, m); 1,50-1,90 (4H, m);
 2,50-2,95 (4H, m); 3,20-3,40 (1H, m); 3,60-3,80

(1H, m); 4,00-4,30 (2H, m); 6,00-6,10 (1H, m);
7,05-7,50 (8H, m).

PREPARAÇÃO 8-1)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-1 obteve-se 2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxi-carbonil]-amino-6-nitrobenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00-1,30 (3H, m); 1,65-1,85 (4H, m);
3,50-3,60 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,05-4,20 (2H, m);
7,55 (1H, d, J=7Hz); 7,65 (1H, t, J=7Hz); 8,15
(1H, dd, J=1, 7Hz).

PREPARAÇÃO 8-2)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-2 obteve-se 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-nitrobenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,05-1,25 (3H, m); 1,55-1,75 (4H, m);
2,50-2,65 (4H, m); 2,75 (2H, t, J=4Hz); 3,20 (2H, d,

J=3Hz); 3,90 (3H, s); 4,00-4,20 (2H, m); 6,00-6,10 (1H, m); 7,25-7,40 (5H, m); 7,55-7,65 (2H, m); 8,10 (1H, d, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 8-3)

Procedendo essencialmente do modo descrito na Preparação 5-3 obteve-se ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-nitrobenzôico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00-1,25 (3H, m); 1,55-1,80 (2H, m); 1,90-2,10 (2H, m); 2,70-3,20 (3H, m); 3,40-4,20 (9H, m); 6,00 (1H, s); 7,25-7,50 (7H, m); 8,00 (1H, t, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 8-4)

Submeteu-se a refluxo durante 3 horas uma mistura de 680 mg de ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-nitrobenzôico e 0,7 ml de tribrometo de fósforo em 30 ml de dicloreto de metileno. Diluiu-se o excesso de tribrometo de fósforo com 2 ml de etanol em banho de gelo. Em seguida, formou-se um produto cristalino que se recolheu

e lavou com etanol para se obterem 414 mg de bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-5-nitro-1,2-di-hidro-4H-3,1-benzoxazina-2,4-diona.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,65-1,95 (4H, m); 2,75-2,90 (2H, m); 3,20-3,40 (3H, m); 3,10-3,90 (2H, m); 4,00-4,20 (3H, m); 6,15-6,25 (1H, m); 7,35-7,55 (5H, m); 7,70 (1H, d, J=6Hz); 7,80 (1H, d, J=6Hz); 8,05 (1H, t, J=6Hz).

PREPARAÇÃO 8-5)

A uma suspensão de 410 mg de bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-5-nitro-1,2-di-hidro-4H-3,1-benzoxazina-2,4-diona em 4 ml de dimetilformamida adicionou-se 1 ml de hidróxido de amônio a 28 % em banho de gelo e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura em água arrefecida com gelo, extraíu-se com acetato de etilo e lavaram-se os extractos com água e solução concentrada de cloreto de sódio. Após a secagem com sulfato de magnésio e evaporação do dissolvente obtiveram-se 300 mg de 2-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butilamino]-6-nitrobenzamida sob uma forma amorfa.



RMN (CDCl_3 , δ) : 1,60-1,80 (4H, m); 2,40-2,60 (4H, m);
2,70 (2H, t, J=5Hz); 3,10-3,25 (4H, m); 5,10-5,20
(1H, m); 6,00-6,10 (3H, m); 6,90 (1H, dd, J=1,5, 7Hz);
7,20-7,40 (7H, m).

Os compostos seguintes obtiveram-se de maneira substancialmente idêntica à descrita na Preparação 5-1).

PREPARAÇÃO 9-1)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-5-etoxibenzoato de etilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (2H, t, J=6Hz); 1,25 (1H, t, J=6Hz);
1,35 (3H, t, J=6Hz); 1,45 (3H, t, J=6Hz); 1,60-1,90
(4H, m); 3,25-3,40 (1H, m); 3,55 (2H, t, J=5Hz);
3,80-4,25 (5H, m); 4,30 (2H, q, J=6Hz); 7,05 (1H, dd,
J=2, 7Hz); 7,10 (1H, d, J=7Hz); 7,50 (1H, d, J=2Hz).

PREPARAÇÃO 9-2)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-5-metoxibenzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (2H, t, J=6Hz); 1,35 (1H, dd, J=6, 12Hz); 1,70-1,90 (4H, m); 3,30-3,45 (1H, m); 3,55 (2H, t, J=5Hz); 3,90 (3H x 2, s); 3,90-4,40 (3H, m); 7,00-7,20 (2H, m); 7,50 (1H, d, J=2Hz).

PREPARAÇÃO 9-3)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-3-clorobenzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (3H, t, J=6Hz); 1,60-1,85 (4H, m); 3,35-3,70 (4H, m); 3,90 (3H, s); 4,10 (2H, q, J=6Hz); 4,20-4,40 (1H, m); 7,35 (1H, t, J=7Hz); 7,65 (1H, dd, J=1,5, 7Hz); 7,85 (1H, dd, J=1,5, 7Hz).

PREPARAÇÃO 9-4)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-4-metoxibenzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (2H, t, J=6Hz); 1,20-1,40 (1H, m); 3,35-3,50 (1H, m); 3,55 (2H, t, J=5Hz); 3,85 (3H, s); 3,90 (3H, s); 3,80-4,25 (3H, m); 6,70-6,80 (1H, m); 6,85 (1H, dd, J=2, 8Hz); 8,00 (1H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 9-5)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-4,5-dimetoxi-
benzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (2H, t, J=6Hz); 1,30-1,40 (1H, m);
1,65-1,95 (4H, m); 3,30-3,60 (3H, m); 3,85 (3H, s);
3,90 (3H x 2, s); 3,95-4,35 (3H, m); 6,65 (1H, s);
7,50 (1H, s).

PREPARAÇÃO 9-6)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-5-nitroben-
zoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,00-1,20 (3H, m); 1,70-1,90 (4H, m);
3,50-3,60 (2H, m); 3,70-3,80 (2H, m); 3,90 (3H, s);
4,00-4,20 (2H, m); 7,45 (1H, d, J=8Hz); 8,40 (1H, dd,
J=2, 8Hz); 8,80 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 9-7)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-6-fluoroben-
zoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,05-1,30 (3H, m); 1,65-1,90 (4H, m);
3,40-3,70 (4H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,20 (2H, m);
7,05 (1H, d, J=7Hz); 7,15 (1H, d, J=7Hz); 7,45 (1H,
dt, J=4, 7Hz).

PREPARAÇÃO 9-8)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-6-metoxiben-
zoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10-1,25 (3H, m); 1,65-1,85 (4H, m);
3,55 (2H, t, J=5Hz); 3,90 (6H, s); 4,00-4,20 (2H, m);
6,80 (1H, d, J=7Hz); 6,90 (1H, d, J=7Hz); 7,40 (1H, t,
J=7Hz).

PREPARAÇÃO 9-9)

2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonilamino]-6-metilben-
zoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10-1,30 (3H, m); 1,60-1,90 (4H, m);
 2,40 (3H, s); 3,20-3,50 (1H, m); 3,55 (2H, t, J=5Hz);
 3,70-4,00 (1H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,20 (2H, m);
 7,00 (1H, d, J=7Hz); 7,20 (1H, d, J=7Hz); 7,35 (1H,
 t, J=7Hz).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substan-
 cialmente idêntico ao descrito na Preparação 5-2).

PREPARAÇÃO 10-1)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil}-
 -N-etoxicarbonilamino]-5-etoxibenzoato de etilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (3H, t, J=6Hz); 1,35 (3H, t, J=6Hz);
 1,45 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,70 (4H, m); 2,45-2,80
 (6H, m); 3,15-3,40 (3H, m); 3,85-4,15 (5H, m); 4,30
 (2H, q, J=6Hz); 6,00-6,10 (1H, m); 7,00 (1H, dd, J=2,
 8Hz); 7,10 (1H, d, J=8Hz); 7,25-7,40 (5H, m); 7,45
 (1H, d, J=2Hz).



PREPARAÇÃO 10-2)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil}-
-N-etoxicarbonilamino]-5-metoxibenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,70 (4H, m);
2,45-2,60 (4H, m); 2,65-2,75 (2H, m); 3,10-3,20
(2H, m); 3,25-3,40 (1H, m); 3,80 (3H x 2, s);
3,80-4,35 (3H, m); 6,00-6,10 (1H, m); 7,00-7,50
(8H, m).

PREPARAÇÃO 10-3)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
butil}-N-etoxicarbonilamino]-3-clorobenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10 (2H, t, J=6Hz); 1,35 (1H, m);
1,50-1,65 (4H, m); 2,40-2,70 (6H, m); 3,10-3,20
(2H, m); 3,35-3,80 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,10
(4/3H, q, J=6Hz); 4,20-4,40 (2/3H, m); 6,00-6,10
(1H, m); 7,20-7,40 (6H, m); 7,65 (1H, dd, J=1,5, 7Hz);
7,85 (1H, dd, J=1,5, 7Hz).

PREPARAÇÃO 10-4)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil}-
-N-etoxicarbonilamino]-4-metoxibenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10 (12/5H, t, J=6Hz); 1,35 (3/5H, t,
J=6Hz); 1,60-1,75 (4H, m); 2,50-2,70 (4H, m);
2,70-2,90 (2H, m); 3,20-3,30 (2H, m); 3,30-3,55 (1H, m);
3,85 (3H, s); 3,90 (3H, s); 3,80-4,30 (3H, m); 6,05
(1H, br s); 6,75 (1H, d, J=2Hz); 6,85 (1H, dd, J=2,
8Hz); 7,25-7,40 (5H, m); 8,00 (1H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 10-5)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
butil}-N-etoxicarbonilamino]-4,5-dimetoxibenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10 (2H, t, J=5Hz); 1,30-1,40 (1H, m);
1,55-1,75 (4H, m); 2,45-2,70 (4H, m); 2,70-2,80
(2H, m); 3,15-3,45 (3H, m); 3,85 (3H, s); 3,90
(3H x 2, s); 3,95-4,35 (3H, m); 6,05 (1H, br s); 6,70
(1H, s); 7,25-7,40 (5H, m); 7,50 (1H, s).

PREPARAÇÃO 10-6)

2-[N- $\left\{4-(4\text{-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il})\text{-butil}\right\}$ -N-etoxicarbonilamino]-5-nitrobenzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,00-1,50 (3H, m); 1,60-1,80 (4H, m);
2,50-2,70 (4H, m); 2,75-2,90 (2H, m); 3,20-3,30
(2H, m); 3,60-3,90 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,30
(2H, m); 6,00-6,10 (1H, m); 7,25-7,50 (6H, m); 8,40
(1H, dd, J=2, 8Hz); 8,80 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 10-7)

2-[N- $\left\{4-(4\text{-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il})\text{-butil}\right\}$ -N-etoxicarbonilamino]-6-fluorobenzoato de metilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,05-1,25 (3H, m); 1,55-1,80 (4H, m);
2,60-2,75 (4H, m); 2,80-2,95 (2H, m); 3,25-3,40
(2H, m); 3,40-3,80 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,20
(2H, m); 6,00-6,10 (1H, m); 7,00-7,15 (2H, m);
7,25-7,50 (6H, m).



PREPARAÇÃO 10-8)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-metoxibenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10-1,25 (3H, m); 1,55-1,75 (4H, m);
2,50-2,70 (4H, m); 3,80-3,90 (2H, m); 3,75-3,85
(2H, m); 3,90 (6H, s); 4,00-4,20 (2H, m); 6,00-6,10
(1H, m); 6,80 (1H, d, J=7Hz); 6,90 (1H, d, J=7Hz);
7,25-7,45 (6H, m).

PREPARAÇÃO 10-9)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-metilbenzoato de metilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10-1,25 (3H, m); 1,55-1,80 (4H, m);
2,40 (3H, s); 2,55-2,75 (4H, m); 2,75-2,95 (2H, m);
3,20-3,45 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,00-4,20 (2H, m);
6,00-6,10 (1H, m); 7,05 (1H, d, J=7Hz); 7,15-7,40
(7H, m).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 5-3).

PREPARAÇÃO 11-1)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-5-etoxibenzóico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,40 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,75 (2H, m);
1,75-1,95 (2H, m); 2,75-3,00 (4H, m); 3,20-3,70
(6H, m); 3,85-4,10 (4H, m); 6,00 (1H, br s); 6,90
(1H, dd, J=2, 7,5Hz); 6,95 (1H, d, J=7,5Hz); 7,20-7,50
(6H, m).

PREPARAÇÃO 11-2)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-5-metoxibenzóico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,65 (2H, m);
1,70-2,05 (2H, m); 2,80-3,10 (4H, m); 3,30-3,40
(2H, m); 3,55-3,70 (2H, m); 3,80 (5H, br s); 4,00



(2H, q, J=6Hz); 6,00 (1H, br s); 6,95 (1H, dd, J=2, 8Hz); 7,00 (1H, d, J=8Hz); 7,20-7,40 (5H, m); 7,45 (1H, d, J=2Hz).

PREPARAÇÃO 11-3)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-3-clorobenzóico.

PREPARAÇÃO 11-4)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-metoxibenzóico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,05 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,70 (2H, m); 1,85-2,05 (2H, m); 2,80-2,90 (2H, m); 2,95-3,10 (2H, m); 3,30-3,40 (2H, m); 3,55-3,80 (4H, m); 3,85 (3H, s); 4,00 (2H, q, J=6Hz); 6,65 (1H, d, J=1,5Hz); 6,80 (1H, dd, J=1,5, 7,5Hz); 7,25-7,40 (5H, m); 8,00 (1H, d, J=7,5Hz).

PREPARAÇÃO 11-5)

Ácido 2-[N- $\left\{4-(4\text{-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}\right\}$ -N-etoxicarbonilamino]-4,5-dimetoxibenzóico.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,05 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,70 (2H, m);
1,90-2,10 (2H, m); 2,85-3,20 (4H, m); 3,30-3,50
(2H, m); 3,60-3,75 (2H, m); 3,90 (3H x 2, s); 3,80-4,10
(4H, m); 6,00 (1H, br s); 6,60 (1H, s); 7,25-7,40
(5H, m); 7,55 (1H, s).

PREPARAÇÃO 11-6)

Ácido 2-[N- $\left\{4-(4\text{-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}\right\}$ -N-etoxicarbonilamino]-5-nitrobenzóico.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10-1,20 (3H, m); 1,50-1,70 (2H, m);
2,00-2,20 (2H, m); 2,85-3,00 (2H, m); 3,10-3,20
(2H, m); 3,40-3,60 (2H, m); 3,70-4,00 (4H, m);
4,00-4,15 (2H, m); 6,00 (1H, br s); 7,25-7,40 (6H, m);
8,20-8,30 (1H, m); 8,65-8,75 (1H, m).

PREPARAÇÃO 11-7)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-fluorobenzóico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,05-1,30 (3H, m); 1,55-1,75 (2H, m);
1,90-2,10 (2H, m); 2,80-3,00 (2H, m); 3,10 (2H, t,
J=6Hz); 3,30-3,50 (2H, m); 3,60-3,90 (4H, m); 4,00-4,20
(2H, m); 6,00 (1H, br s); 6,90-7,10 (2H, m); 7,20-7,40
(2H, m).

PREPARAÇÃO 11-8)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-metoxibenzóico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00-1,20 (3H, m); 1,55-1,75 (2H, m);
1,85-2,10 (2H, m); 3,80-3,95 (2H, m); 3,05 (2H, t,
J=6Hz); 3,35-3,50 (2H, m); 3,60-3,80 (7H, m); 4,00-4,15
(2H, m); 5,80 (1H, br s); 6,00 (1H, br s); 6,70
(1H, d, J=6Hz); 6,85 (1H, d, J=6Hz); 7,20-7,40 (6H, m).

PREPARAÇÃO 11-9)

Ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-6-metilbenzôico.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00-1,30 (3H, m); 1,30-1,80 (2H, m);
1,85-2,40 (2H, m); 2,45 (3H, s); 2,60-2,85 (1H, m);
2,90-3,40 (5H, m); 3,50-3,80 (2H, m); 4,00-4,35
(4H, m); 6,10 (1H, br s); 7,00 (1H, d, J=7Hz);
7,15-7,40 (7H, m).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 5-4).

PREPARAÇÃO 12-1)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-5-etoxibenzamida.

PREPARAÇÃO 12-2)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-5-metoxibenzamida.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz); 1,50-1,65 (4H, m);
2,45-2,65 (4H, m); 2,70-2,80 (2H, m); 3,20 (2H, m);
3,60 (2H, br s); 3,80 (3H, s); 4,20 (2H, q, J=6Hz);
6,00-6,10 (1H, m); 7,00 (1H, dd, J=2, 8Hz); 7,10
(1H, d, J=8Hz); 7,20-7,40 (6H, m).

PREPARAÇÃO 12-3)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
-butil}-N-etoxicarbonilamino]-3-clorobenzamida.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,20 (3/2H, t, J=6Hz); 1,35 (3/2H, t,
J=6Hz); 1,50-1,75 (4H, m); 2,40-2,80 (6H, m);
3,15-3,50 (3H, m); 3,70-4,00 (1H, m); 4,10-4,40
(2H, m); 5,85 (1/2, br s), 6,00-6,20 (2H, m); 6,80
(1H, br s); 7,20-7,40 (6H, m); 7,50-7,65 (2H, m).

PREPARAÇÃO 12-4)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-metoxibenzamida.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz); 1,55-1,70 (4H, m);
2,45-2,70 (4H, m); 2,75 (2H, m); 3,15-3,25 (2H, m);
3,50-3,75 (2H, m); 3,85 (3H, s); 4,20 (2H, q, J=6Hz);
6,00-6,10 (1H, m); 6,70 (1H, d, J=2Hz); 6,90 (1H, dd,
J=2, 7Hz); 7,20-7,40 (6H, m); 7,70 (1 ou 2H, d, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 12-5)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4,5-dimetoxibenzamida.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,35 (3H, t, J=6Hz); 1,55-1,65 (4H, m);
2,40-2,50 (2H, m); 3,55-3,65 (2H, m); 3,90 (3H, s);
3,95 (3H, s); 4,20 (2H, q, J=6Hz); 5,75-5,90 (3/5H,
br s); 6,00-6,10 (1H, m); 6,60 (1H, s); 7,25-7,40
(8H, m).

PREPARAÇÃO 12-6)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
-butil}-N-etoxicarbonilamino]-5-nitrobenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,20-1,35 (3H, m); 1,55-1,90 (4H, m);
2,50-2,70 (4H, m); 2,70-2,90 (2H, m); 3,20-3,35
(2H, m); 4,10-4,30 (2H, m); 6,05 (1H, br s); 7,20-7,45
(6H, m); 8,30 (1H, d, J=2Hz); 9,00 (1H, d, J=2Hz).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito nas Preparações 8-4) e 8-5).

PREPARAÇÃO 13-1)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
-butil} amino]-6-fluorobenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,65-1,85 (4H, m); 2,50-2,70 (4H, m);
2,80 (2H, t, J=4Hz); 6,05-6,10 (1H, m); 6,30 (1H, ddd,
J=1, 8, 10Hz); 6,50 (1H, d, J=7Hz); 7,20-7,45 (6H, m);
8,55 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 13-2)

2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-
amino]-6-metoxibenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,70-1,85 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m);
 2,85 (2H, t, J=5Hz); 3,15-3,35 (4H, m); 3,90 (3H, s);
 5,50 (1H, br s); 6,00-6,10 (1H, m); 6,20 (1H, d,
 J=7Hz); 6,35 (1H, d, J=7Hz); 7,15-7,40 (6H, m); 7,80
 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 13-3)

2-[N- $\{$ 4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil $\}$ -
 amino]-6-metilbenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,60-1,80 (4H, m); 2,40 (3H, s);
 2,50-2,70 (4H, m); 2,70-2,80 (2H, m); 3,10-3,25
 (4H, m); 4,90 (1H, br s); 5,75-5,95 (2H, m);
 6,00-6,10 (1H, m); 6,50 (2H, d, J=7Hz); 7,10
 (1H, t, J=7Hz); 7,25-7,40 (6H, m).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substan-
 cialmente idêntico ao descrito na Preparação 2-1).

PREPARAÇÃO 14-1)

2-(3-etoxicarbonil-2-propenilamino)-5-metoxibenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,30 (3H, t, J=5Hz); 3,80 (3H, s);
3,95-4,05 (2H, m); 4,20 (2H, q, J=5Hz); 5,90 (1 ou 2H,
br s); 6,05 (1H, td, J=1,5, 12Hz); 6,50-6,60 (1H, m);
6,95-7,10 (3H, m).

PREPARAÇÃO 14-2)

2-(3-etoxicarbonil-2-propenilamino)-4-clorobenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,30 (3H, t, J=6Hz); 4,00 (2H, dd, J=1,5,
5Hz); 4,20 (2H, q, J=6Hz); 5,90 (2H, br s); 6,00
(1H, td, J=1, 12Hz); 6,55-6,65 (2H, m); 7,00 (1H, td,
J=3, 12Hz); 7,35 (1H, d, J=7Hz).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substan-
cialmente idêntico ao descrito na Preparação 2-2).

PREPARAÇÃO 15-1)

2-(3-etoxicarbonilpropilamino)-5-metoxibenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz); 1,90-2,05 (2H, m);
2,40 (2H, t, J=6Hz); 3,20 (2H, t, J=6Hz); 3,75 (3H, s);
4,15 (2H, q, J=6Hz); 5,90 (2H, br s); 6,65-6,75
(1H, m); 6,95-7,05 (2H, m).

PREPARAÇÃO 15-2)

2-(3-etoxicarbonilpropilamino)-4-clorobenzamida.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz); 1,90-2,10 (2H, m);
2,45 (2H, t, J=5Hz); 3,20 (2H, t, J=5Hz); 4,15 (2H, q,
J=6Hz); 5,80 (2H, br s); 6,55 (1H, dd, J=1,5, 8Hz);
6,70 (1H, d, J=1,5Hz); 7,30 (1H, d, J=8Hz).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 2-3).

PREPARAÇÃO 16-1)

1-(3-etoxicarbonilpropil)-6-metoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,30 (3H, t, J=6Hz); 1,95-2,10 (2H, m);
2,50 (2H, t, J=6Hz); 3,90 (3H, s); 4,10-4,25 (4H, m);
7,35 (1H, dd, J=2, 8Hz); 7,45 (1H, d, J=8Hz); 7,65
(1H, d, J=2Hz); 8,90 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 16-2)

1-(3-etoxicarbonilpropil)-7-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,30 (3H, t, J=6Hz); 1,95-2,10 (2H, m);
2,50 (2H, t, J=5Hz); 4,10-4,30 (4H, m); 7,25 (1H, dd,
J=1,5, 7Hz); 7,50 (1H, d, J=1,5Hz); 8,15 (1H, d,
J=7Hz); 8,80 (1H, br s).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 1-3).

PREPARAÇÃO 17-1)

1-(3-carboxipropil)-6-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,70-1,90 (2H, m); 2,40 (2H, t, J=5Hz);
3,20-3,50 (2H, m); 3,80 (3H, s); 4,05 (2H, t, J=5Hz);
7,40 (1H, dd, J=1,5, 8Hz); 7,45 (1H, d, J=1,5Hz);
7,55 (1H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 17-2)

1-(3-carboxipropil)-7-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,70-1,90 (2H, m); 2,40 (2H, t, J=5Hz);
4,05 (2H, t, J=5Hz); 7,30 (1H, dd, J=1, 8Hz); 7,75
(1H, d, J=1Hz); 8,00 (1H, d, J=8Hz).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 1-4).

PREPARAÇÃO 18-1)

1-(4-hidroxibutil)-6-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,40-1,70 (4H, m); 3,30-3,50 (2H, m);
3,80 (3H, s); 4,00 (2H, t, J=5Hz); 7,30-7,50 (3H, m).

PREPARAÇÃO 18-2)

1-(4-hidroxibutil)-7-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,40-1,70 (4H, m); 3,30-3,50 (2H, m);
4,00-4,10 (2H, m); 7,30 (1H, dd, J=1,5, 7Hz); 7,60
(1H, d, J=1,5Hz); 8,00 (1H, d, J=7Hz).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 1-5).

PREPARAÇÃO 19-1)

1-(4-clorobutil)-6-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,85-1,95 (4H, m); 3,60-3,70 (2H, m);
3,90 (3H, s); 4,10-4,20 (2H, m); 7,20 (1H, d, J=8Hz);
7,30 (1H, dd, J=2, 8Hz); 7,65 (1H, d, J=2Hz).

PREPARAÇÃO 19-2)

1-(4-clorobutil)-7-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,85-2,00 (4H, m); 3,60-3,70 (2H, m);
4,10-4,20 (2H, m); 7,20-7,30 (2H, m); 8,20 (1H, dd,
J=1, 7Hz); 8,95 (1H, br s).

Obtiveram-se os compostos seguintes de um modo substancialmente idêntico ao descrito na Preparação 3).

PREPARAÇÃO 20-1)

1-[4-{4-(4-tolil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il}-4-oxobutil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,00-2,20 (2H, m); 2,35 (3H, s);
2,45-2,65 (4H, m); 3,65-3,75 (1H, m); 3,80-3,90
(1H, m); 4,10-4,30 (4H, m); 5,95-6,10 (1H, m);
7,10-7,35 (5H, m); 7,70-7,80 (2H, m); 8,20-8,40
(2H, m).

PREPARAÇÃO 20-2)

1-[4-{4-(2-tolil)piperazin-1-il}-4-oxobutil]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,00-2,20 (2H, m); 2,35 (3H, s); 2,55
(2H, t, J=5Hz); 2,85-3,00 (4H, m); 3,60 (2H, t,
J=4Hz); 3,80 (2H, t, J=4Hz); 4,20 (2H, t, J=5Hz);
6,95-7,05 (2H, m); 7,10-7,30 (5H, m); 7,75 (2H, m);
8,20 (1H, d, J=7Hz); 8,40 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 20-3)

1-[4-(4-fenilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona.

PREPARAÇÃO 20-4)

1-[4-{4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il}-4-oxobutil]-
-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,50 (3H, t, J=6Hz); 2,00-2,20 (2H, m);
2,55 (2H, t, J=5Hz); 3,05-3,15 (4H, m); 3,60-3,70



(2H, m); 3,80-3,90 (2H, m); 4,10 (2H, q, J=6Hz);
4,15-4,25 (2H, m); 6,85-7,05 (4H, m); 7,20-7,30
(1H, m); 7,70-7,80 (2H, m); 8,20 (1H, d, J=7Hz);
8,80 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 21

De forma substancialmente idêntica à descrita na Preparação 12-3), obteve-se 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-clorobenzamida a partir do ácido 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-clorobenzóico que, por sua vez, se preparou a partir de 2-[N-(4-clorobutil)-N-etoxicarbonil]-4-clorobenzoato de metilo, aplicando um processo substancialmente igual ao descrito nas Preparações 9-3), 10-3) e 11-3).

PREPARAÇÃO 22

Obteve-se 6-cloro-1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-4-oxobutil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona de forma substancialmente idêntica à descrita na Preparação 4 a partir de 1-3-(carboxi)-propil-6-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona que se preparou a partir de 2,4(1H,3H)-quinazolinodiona de um modo substancialmente idêntico ao descrito nas Preparações 1-1), 1-2) e 1-3).

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,40-2,65 (4H, m); 3,50-3,65 (1H, m);
 3,65-3,75 (1H, m); 3,85-3,95 (1H, m); 4,10-4,30
 (5H, m); 6,00-6,65 (1H, m); 7,20-7,40 (5H, m);
 7,65-7,85 (2H, m); 8,15-8,25 (1H, m); 9,25 (1H, br s).

EXEMPLO 1-1)

Durante 5 horas submeteu-se a refluxo uma mistura de 160 mg de 1-(4-clorobutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, 178 mg de cloridrato de N-(2-propoxifenil)-piperazina, 105 mg de iodeto de potássio e 200 mg de carbonato de sódio em 15 ml de isobutilmetilcetona. Após a diluição com acetato de etilo, lavou-se a mistura reaccional com água e em seguida com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Cromatografou-se o resíduo em 15 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de clorofórmio/metanol a 50:1 (v/v) para se obterem 266 mg de 1-[4-{4-(2-propoxifenil)-piperazina-1-il}-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : $\sim 68^\circ \text{C}$

IV (Nujol, ν) : 1680, 1600 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (3H, t, J=6Hz); 1,60-1,90 (6H, m);
 2,55 (2H, t, J=5Hz); 2,60-2,80 (4H, m); 3,10-3,25
 (4H, m); 3,95 (2H, t, J=6Hz); 4,15 (2H, t, J=5Hz);

6,8-7,00 (4H, m); 7,20-7,30 (1H, m); 7,40 (1H, d, J=7Hz); 7,70 (1H, dt, J=1, 7Hz); 8,20 (1H, dd, J=1, 7Hz); 8,95 (1H, br s).

EXEMPLO 1-2)

Durante 1 hora e 30 minutos submeteu-se a refluxo uma mistura de 312 mg de 1-(4-metanossulfoniloxibutil)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, 200 mg de 4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina e 303 mg de trietilamina. Verteu-se a mistura reaccional numa mistura de acetato de etilo e água e extraíu-se com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos que se lavaram com água e depois com solução concentrada de cloreto de sódio, se secaram sobre sulfato de magnésio e se evaporaram. Lavou-se com metanol quente o produto não purificado para se obterem 114 mg de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma de pó.

P.F. : 170^o-173,5^o C

IV (Nujol, ν) : 1710, 1670, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,95 (4H, m); 2,50-2,70 (4H, m); 2,75 (2H, t, J=4,5Hz); 7,20-7,45 (7H, m); 7,65 (1H, ddd, J=1,5, 6, 6Hz); 8,20 (1H, dd, J=1,5, 6Hz).

EXEMPLO 2-1)

A uma suspensão de 500 mg de 1-[4-{4-(2-nitrofenil)-piperazin-1-il}-4-oxo-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona em 10 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se 3,42 ml de uma solução 1 M de borano em tetra-hidrofurano, sobre um banho arrefecido com gelo. Após refluxo durante 30 minutos diluiu-se a mistura reacional com 7 ml de ácido clorídrico 1N e submeteu-se a refluxo durante mais 30 minutos. Alcalinizou-se a mistura com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, diluiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Cromatografou-se o resíduo obtido sobre 20 g de gel de sílica que se eluiu com uma mistura de clorofórmio/metanol a 20:1 (v/v) para se obterem cristais. A recristalização em etanol deu 77 mg de 1-[4-{4-(2-nitrofenil)-piperazin-1-il}-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 164°-165° C

IV (Nujol, ν) : 1700, 1650, 1600 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,45-2,80 (6H, m);
3,00-3,25 (4H, m); 4,15 (2H, t, J=5Hz); 7,05 (1H, dt, J=1,6Hz); 7,15 (1H, dd, J=1,6Hz); 7,20-7,40 (3H, m);
7,50 (1H, dt, J=1,5, 6,5Hz); 7,70 (1H, dd, J=1,6Hz);

7,80 (1H, dd, J=1, 6Hz); 8,20 (1H, dd, J=1,5, 6,5Hz);
8,65 (1H, br s).

EXEMPLO 2-2)

A uma solução agitada de 400 mg de 1-[4-{4-(4-cloro-
fenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il}-butil-4-oxo]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona em 5 ml de tetra-hidrofurano anidro adiciona-
ram-se 77 mg de hidreto de alumínio e lítio, sobre um banho de
gelo. Após agitação durante 15 minutos, diluiu-se a mistura
reaccional com hidrogenocarbonato de sódio e diluiu-se com cloro-
fórmio. Após filtração dos produtos de decomposição, lavou-se o
filtrado com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio
aquosa e com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se
sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Cromatografou-se o
resíduo sobre 15 g de gel de sílica que se eluiu com uma mistura
de clorofórmio/metanol a 5:1 (v/v) obtendo-se 25 mg de 1-[4-{4-
-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il}-butil]-2,4(1H,
3H)-quinazolinodiona após cristalização em éter dietílico.

P.F. : 162^o-166^o C

IV (Nujol, $\bar{\nu}$) : 1680, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m);

2,70-2,85 (2H, m); 3,20-3,30 (2H, m); 4,15 (2H, t,

J=5Hz); 6,05-6,15 (1H, m); 7,20-7,40 (6H, m); 7,65 (1H, dt, J=1, 6,5Hz); 8,20 (1H, dd, J=1, 6,5Hz); 8,45 (1H, br s).

EXEMPLO 3

A uma solução de 90 mg de 1-[4-{4-(2-nitrofenil)-piperazin-1-il}-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona em 8 ml de etanol adicionaram-se 159 mg de cloreto de estanho(II) à temperatura de 80° C. Após agitação durante 1 hora à referida temperatura, diluiu-se a mistura reaccional com gelo e com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraíu-se com clorofórmio. Lavou-se o extracto orgânico com água e com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para se obter um produto amorfo. Mediante cristalização do produto amorfo em éter diisopropílico obtiveram-se 31 mg de 1-[4-{4-(2-aminofenil)-piperazin-1-il}-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : ~ 121° C

IV (Nujol, ν) : 1680, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,45-2,80 (6H, m); 2,85-3,10 (4H, m); 3,90-4,05 (2H, m); 4,15 (2H, t, J=6Hz); 6,70-6,80 (2H, m); 6,90-7,10 (2H, m);

7,20-7,40 (2H, m); 7,70 (1H, dt, J=1,6Hz); 8,20
(1H, dd, J=1, 6Hz); 8,60 (1H, br s).

EXEMPLO 4

Durante 3 horas submeteu-se a refluxo uma mistura de 600 mg de 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil}-N-etoxicarbonilamino]-4-nitrobenzamida e 144 mg de hidróxido de potássio em 10 ml de etanol absoluto. Após a evaporação do dissolvente, diluiu-se o resíduo com água, acidificou-se com ácido clorídrico 3N e extraíu-se com clorofórmio. Lavou-se a fase orgânica com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Lavou-se o resíduo não purificado com etanol quente para se obterem 450 mg de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona sob a forma de um pó.

P.F. : 242^o-244^o C

IV (Nujol, ν) : 1710, 1680 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,65-1,95 (4H, m); 2,70-2,90 (2H, m);
3,15-4,10 (6H, m); 4,15-4,25 (2H, m); 6,20 (1H, br s);
7,30-7,55 (5H, m); 8,05 (1H, dd, J=1,5, 6Hz); 8,15
(1H, d, J=1,5Hz); 8,25 (1H, d, J=6Hz).

EXEMPLO 5

A uma suspensão agitada de 840 mg de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona em 30 ml de etanol anidro adicionaram-se 1,90 g de cloreto de estanho(II) à temperatura de 80° C. Após agitação durante 3 horas, diluiu-se a mistura com hidróxido de potássio 2N, diluído com clorofórmio. Decantou-se a fase orgânica e lavou-se o resíduo com clorofórmio. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se com sulfato de magnésio e evaporaram-se. Mediante recristalização em cloreto de hidrogénio a 10 % em metanol, obtiveram-se 546 mg de cloridrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-amino-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, sob a forma cristalina.

P.F. : 297°-299° C

IV (Nujol, ν) : 1680, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,60-1,95 (4H, m); 2,65-3,00 (2H, m);
3,10-3,35 (3H, m); 3,55-4,20 (5H, m); 6,20 (1H, br s);
6,50 (1H, d, J=7Hz); 6,55 (1H, br s); 7,30-7,55
(5H, m); 7,70 (1H, d, J=7Hz).

EXEMPLO 6

Durante 24 horas submeteu-se a refluxo uma mistura de 300 mg de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona e de 3,8 ml de ácido bromídrico a 47 % em 6 ml de ácido acético. Após diluição com água, recolheu-se o precipitado. Recristalizou-se o produto cristalino não purificado em etanol, obtendo-se 140 mg do bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 278°-280° C

IV (Nujol, ν) : 1690, 1660, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,75-2,85 (2H, m);
3,20-3,40 (4H, m); 3,65-4,10 (4H, m); 6,15-6,25
(1H, m); 6,70-6,80 (2H, m); 7,35-7,55 (5H, m); 7,85
(1H, d, J=7Hz); 9,60 (1H, br s).

EXEMPLO 7

De um modo essencialmente idêntico ao descrito no Exemplo 4 preparou-se 5-cloro-1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona com um rendimento de 62,2 %.

P.F. : $\sim 238^{\circ}$ C

IV (Nujol, ν) : 1690, 1590 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,70-2,20 (4H, m); 2,70-3,30 (6H, m);
3,50-3,80 (2H, m); 4,15 (2H, t, $J=6\text{Hz}$); 6,00 (1H, br s);
7,25-7,45 (7H, m); 7,60 (1H, t, $J=7\text{Hz}$).

EXEMPLO 8

Durante 2 horas agitou-se à temperatura de 150° C uma mistura de 300 mg de 2-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butilamino]-6-nitrobenzamida e de 554 mg de N,N'-carbonil-diimidazol em 3 ml de dioxano. Removeu-se o dissolvente durante a reacção. Cristalizou-se o resíduo em uma mistura de etanol e éter dietílico. Recolheu-se o produto não purificado cristalino, lavou-se com cloreto de metileno e recristalizou-se em etanol para se obterem 265 mg de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-5-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F: : 182° C (dec.)

IV (Nujol) : 1710, 1680, 1610, 1530 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 1,50-1,55 (4H, m); 2,40-2,55 (2H, m);
2,60-2,70 (2H, m); 3,00-3,10 (2H, m); 3,30-3,40
(2H, m); 3,90-4,00 (2H, m); 6,15-6,20 (1H, m); 6,40
(1H, d, $J=7\text{Hz}$); 6,50 (1H, d, $J=7\text{Hz}$); 7,20-7,50 (8H, m).

EXEMPLO 9

De um modo essencialmente idêntico ao descrito no Exemplo 4 preparou-se 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-5-amino-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 204^o C (dec.)

IV (Nujol) : 1680, 1580, 1500 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,50-1,55 (4H, m); 2,40-2,55 (2H, m);
2,60-2,70 (2H, m); 3,00-3,10 (2H, m); 3,30-3,40
(2H, m); 3,90-4,00 (2H, m); 6,15-6,20 (1H, m); 6,40
(1H, d, J=7Hz); 6,50 (1H, d, J=7Hz); 7,20-7,50 (8H, m).

EXEMPLO 10

A uma solução de 500 mg de 5-nitro-1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona numa mistura de 9 ml de clorofórmio e 1 ml de metanol, adicionaram-se 1,19 ml de uma solução 2N de ácido sulfúrico em metanol, à temperatura de 0^o C. Após evaporação do dissolvente, recristalizou-se o resíduo cristalino em 30 ml de etanol com 10 % de água, obtendo-se 497 mg de cristais castanhos claros de sulfato de 5-nitro-1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 187^o-188^o C

IV (Nujol) : 3540, 1700, 1685, 1605 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,58-1,90 (4H, m); 2,72 (2H, br s);
3,12 (2H, t, J=5Hz); 3,45 (2H, br s); 3,80 (2H, br s);
4,10 (2H, d, J=5Hz); 6,18 (1H, s); 7,28-7,55 (6H, m);
7,73 (1H, d, J=8Hz); 7,91 (1H, t, J=8Hz); 9,50
(1H, br s).

Os compostos seguintes obtiveram-se de um modo substancialmente idêntico ao descrito no Exemplo 1-2).

EXEMPLO 11-1)

1-[4-{4-(2-clorofenil)piperazin-1-il} butil]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona.

P.F. : 176^o-178^o C

IV (Nujol) : 1700, 1680, 1610 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,50-2,85 (6H, m);
3,00-3,30 (4H, m); 4,15 (2H, t, J=6Hz); 6,90-7,10
(2H, m); 7,15-7,40 (5H, m); 7,70 (1H, dt, J=1, 7Hz);
8,20 (1H, dd, J=1, 7Hz); 8,80 (1H, br s).

EXEMPLO 11-2)

1-[4-{4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il} butil]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona.

P.F. : $\sim 110^{\circ}$ C

IV (Nujol) : 1670, 1600 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,60-2,10 (4H, m); 2,50-2,60 (2H, t, J=5Hz); 2,65-2,80 (4H, m); 3,10-3,25 (4H, m); 3,90 (3H, s); 4,15 (2H, t, J=5Hz); 6,85-7,05 (4H, m); 7,20-7,30 (1H, m); 7,35 (1H, d, J=7Hz); 7,70 (1H, dt, J=1, 7Hz); 8,25 (1H, dd, J=1, 7Hz).

Os compostos seguintes obtiveram-se de um modo substancialmente idêntico ao descrito no Exemplo 1-1).

EXEMPLO 11-3)

1-[4-{4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il} butil]-6-metoxi-
-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 198° - 200° C

IV (Nujol) : 1700, 1660, 1580 cm^{-1}

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,50 (2H, t, J=5Hz);
4,15 (2H, t, J=6Hz); 6,85-7,05 (4H, m); 7,25-7,35
(2H, m); 7,65 (1H, d, J=1,5Hz); 8,75 (1H, br s).

EXEMPLO 11-4)

1-[4-{4-(2-clorofenil)piperazin-1-il}butil]-6-metoxi-
-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 204°-206° C

IV (Nujol) : 1710, 1660 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,55 (2H, t, J=6Hz);
2,60-2,75 (4H, m); 3,05-3,20 (4H, m); 3,90 (3H, s);
4,15 (2H, t, J=6Hz); 6,95-7,10 (2H, m); 7,20-7,30
(3H, m); 7,35 (1H, dd, J=1, 7Hz); 7,60-7,70 (1H, m);
8,85 (1H, br s).

EXEMPLO 11-5)

1-[4-{4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il}butil]-7-cloro-
-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 190°-191° C

IV (Nujol) : 1700, 1680, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,55 (2H, t, J=5Hz);
2,65-2,80 (4H, m); 3,10-3,20 (4H, m); 3,90 (3H, s);
4,15 (2H, t, J=5Hz); 6,85-7,05 (4H, m); 7,25 (1H, dd,
J=1,5, 7Hz); 7,35 (1H, d, J=1,5Hz); 8,15 (1H, d, J=7Hz).

EXEMPLO 11-6)

1-[4-{4-(2-clorofenil)piperazin-1-il}butil]-7-cloro-
-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 174°-176° C

IV (Nujol) : 1690, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,50-1,90 (4H, m); 2,50-2,85 (6H, m);
3,05-3,30 (4H, m); 4,15 (2H, t, J=5Hz); 6,95-7,10
(2H, m); 7,20-7,30 (2H, m); 7,30-7,40 (2H, m); 8,15
(1H, d, J=8Hz); 8,55 (1H, br s).

EXEMPLO 11-7)

Bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-
-1-il)butil]-7-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 278°-280° C

EXEMPLO 11-8)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-5-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 182° C (dec.)

Os compostos seguintes obtiveram-se de um modo substan-
cialmente idêntico ao descrito no Exemplo 2-1).

EXEMPLO 12-1)

1-[4-{4-(4-tolil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il}-
-butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 152°-156° C

IV (Nujol) : 1710, 1670, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,70-1,90 (4H, m); 2,35 (3H, s);

2,55-2,70 (4H, m); 2,75-2,85 (2H, m); 3,20-3,30 (2H, m);

4,15 (2H, t, J=5Hz); 6,00-6,10 (1H, m); 7,10-7,35



(5H, m); 7,45 (1H, d, J=7Hz); 7,65 (1H, dt, J=1, 7Hz);
8,20 (1H, dd, J=1, 7Hz); 8,45 (1H, br s).

EXEMPLO 12-2)

1-[4-{4-(2-tolil)piperazin-1-il}butil]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona.

P.F. : 74°-85° C

IV (Nujol) : 1700, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,30 (3H, s); 2,50
(2H, t, J=5Hz); 2,60-2,70 (4H, m); 2,95 (4H, t,
J=4Hz); 4,15 (2H, t, J=5Hz); 6,95-7,05 (2H, m);
7,10-7,40 (4H, m); 7,70 (1H, dt, J=1, 7Hz); 8,20
(1H, dd, J=1,5, 7Hz); 8,75 (1H, br s).

EXEMPLO 12-3)

1-[4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil]-2,4(1H,3H)-quinazo-
linodiona.

P.F. : 164°-167° C

IV (Nujol) : 1710, 1670, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,55 (2H, t, J=4Hz);
2,60-2,75 (4H, m); 3,25 (4H, t, J=4Hz); 4,15 (2H, t,
J=6Hz); 6,80-7,00 (3H, m); 7,20-7,40 (4H, m); 7,70
(1H, dt, J=1, 7Hz); 8,20 (1H, dd, J=1, 7Hz); 8,65
(1H, br s).

EXEMPLO 12-4)

1-[4-{4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il}butil]-2,4(1H,3H)-
-quinazolinodiona.

P.F. : $\sim 85^\circ \text{C}$

IV (Nujol) : 1680, 1600 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,45 (3H, t, J=6Hz); 1,60-1,90 (4H, m);
2,50 (2H, t, J=5Hz); 2,65-2,80 (4H, m); 3,10-3,25
(4H, m); 4,00-4,20 (4H, m); 6,80-7,00 (4H, m); 7,30
(1H, t, J=7Hz); 7,40 (1H, d, J=7Hz); 7,70 (1H, dt,
J=1,5, 7Hz); 8,20 (1H, dd, J=1,5, 7Hz); 8,75 (1H, br s).

EXEMPLO 12-5)

6-cloro-1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-
butil]-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 159° C (dec.)

IV (Nujol) : 1680, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,65-1,90 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m);
2,70-2,85 (2H, m); 3,20-3,30 (2H, m); 4,05-4,20
(2H, m); 6,05-6,15 (1H, m); 7,20-7,45 (6H, m); 7,55
(1H, dd, J=1,5, 8Hz); 8,15 (1H, d, J=1,5Hz).

EXEMPLO 12-6)

Bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-7-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 278°-280° C

EXEMPLO 12-7)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-5-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 182° C (dec.)

Os compostos seguintes obtiveram-se de um modo substancialmente idêntico ao descrito no Exemplo 4.

EXEMPLO 13-1)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-6-etoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 170°-172° C

IV (Nujol) : 1690, 1650, 1580 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,40 (3H, t, J=6Hz); 1,65-1,90 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m); 2,70-2,80 (2H, m); 3,15-3,25 (2H, m); 4,00 (2H, q, J=6Hz); 4,15 (2H, t, J=5Hz); 6,05-6,15 (1H, m); 7,15-7,40 (7H, m); 7,60 (1H, d, J=2Hz); 8,60 (1H, br s).

EXEMPLO 13-2)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-6-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 192°-194° C

IV (Nujol) : 1670 cm⁻¹

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,70-1,90 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m);
2,80 (2H, t, J=4Hz); 3,20-3,30 (2H, m); 3,80 (3H, s);
4,15 (2H, t, J=6Hz); 6,05-6,15 (1H, m); 7,20-7,45
(7H, m); 7,60 (1H, d, J=2Hz); 8,60 (1H, br s).

EXEMPLO 13-3)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-8-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 194°-197° C

IV (Nujol) : 1680, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,60-2,80 (2H, m);
2,90-3,75 (6H, m); 4,25-4,40 (2H, m); 6,20 (1H, br s);
7,25-7,50 (6H, m); 7,85 (1H, dd, J=1, 6Hz); 8,05
(1H, dd, J=1, 6Hz).

EXEMPLO 13-4)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-7-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 171^o-173^o C

IV (Nujol) : 1690, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,70-1,90 (4H, m); 2,60-2,70 (4H, m);
2,85 (2H, t, J=5Hz); 3,25-3,35 (2H, m); 3,85 (3H, s);
4,10 (2H, t, J=5,5Hz); 6,05-6,10 (1H, m); 6,70 (1H, d,
J=2Hz); 6,80 (1H, dd, J=2, 8Hz); 7,25-7,40 (5H, m);
8,15 (1H, d, J=8Hz); 8,45 (1H, br s).

EXEMPLO 13-5)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-6,7-dimetoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

IV (Nujol) : 1680, 1620 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,85-2,00 (4H, m); 2,75-2,85 (2H, m);
2,85-2,95 (2H, m); 3,10 (2H, t, J=6Hz); 3,95 (3H, s);
4,05 (3H, s); 4,20 (2H, t, J=7Hz); 6,00-6,05 (1H, m);
6,70 (1H, s); 7,25-7,40 (5H, m); 7,60 (1H, s).

EXEMPLO 13-6)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-7-cloro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 152°-154° C

IV (Nujol) : 1680, 1600 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m);
2,75-2,85 (2H, t, J=5Hz); 3,20-3,30 (2H, m); 4,15
(2H, t, J=6Hz); 6,05-6,15 (1H, m); 7,20-7,45 (7H, m);
8,15 (1H, d, J=7Hz).

EXEMPLO 13-7)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-6-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 194° C (dec.)

IV (Nujol) : 1710, 1670, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,65-1,75 (4H, m); 2,40-2,60 (4H, m);
2,60-2,70 (2H, m); 3,10-3,20 (2H, m); 4,05-4,20
(2H, m); 6,20 (1H, br s); 7,20-7,50 (5H, m); 7,80
(1H, d, J=8Hz); 8,40 (1H, dd, J=2, 8Hz); 8,65 (1H, d,
J=2Hz).

EXEMPLO 13-8)

Bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-
-1-il)butil]-7-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 278^o-280^o C

EXEMPLO 13-9)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-5-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 182^o C (dec.)

Os compostos seguintes obtiveram-se de um modo substan-
cialmente idêntico ao descrito no Exemplo 6.

EXEMPLO 14-1)

Bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-
-1-il)butil]-6-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 274^o-276^o C

IV (Nujol) : 1670, 1480 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,75-2,90 (2H, m);
3,20-3,40 (3H, m); 3,60-3,90 (2H, m); 3,90-4,10
(3H, m); 6,20 (1H, br s); 7,20 (1H, dd, J=2, 8Hz);
7,30-7,55 (7H, m); 9,60 (1H, br s); 9,80 (1H, s).

EXEMPLO 14-2)

Bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-6,7-di-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 280^o-282^o C

IV (Nujol) : 3650-3100, 1690, 1660, 1620 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,75-2,85 (2H, m);
3,20-3,40 (5H, m); 3,60-3,90 (2H, m); 3,90-4,05
(3H, m); 6,20 (1H, br s); 6,80 (1H, s); 7,30-7,55
(6H, m); 9,60 (1 ou 2H, br s).

EXEMPLO 14-3)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-5-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 262^o-264^o C

IV (Nujol) : 1690, 1650, 1620, 1269 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,60-1,95 (4H, m); 2,75-2,90 (2H, m);
3,20-4,00 (6H, m); 4,10 (2H, t, J=5Hz); 6,20 (1H, br
s); 6,70 (1H, d, J=7Hz); 6,95 (1H, d, J=7Hz);
7,35-7,70 (6H, m).

EXEMPLO 15

De um modo substancialmente idêntico ao descrito no Exemplo 5 obteve-se o cloridrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-6-amino-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : $\sim 210^{\circ}$ C

IV (Nujol) : 1680, 1620 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,60-1,95 (4H, m); 2,70-3,00 (2H, m);
3,00-3,90 (4H, m); 3,90-4,20 (4H, m); 6,20 (1H, br s);
7,30-7,65 (7H, m); 7,85 (1H, d, J=1Hz).

EXEMPLO 16-1)

Obteve-se a 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-5-(imidazol-1-il)-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona a partir de 2-[N-{4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)}butilamino]-6-fluorobenzamida, de um modo substancialmente idêntico ao descrito no Exemplo 8.

P.F. : 213° - 215° C

IV (Nujol) : 1700, 1670, 1600, 1490 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,55-1,80 (4H, m); 2,40-2,60 (2H, m);
2,60-2,70 (2H, m); 3,05-3,20 (2H, m); 3,30-3,55

(2H, m); 4,05-4,20 (2H, m); 6,20 (1H, br s); 7,00
(1H, s); 7,10-7,20 (1H, m); 7,20-7,50 (6H, m); 7,70
(3H, br s).

EXEMPLO 16-2)

Durante 1 hora agitou-se à temperatura de 80° C uma mistura de 900 mg de 2-[N- $\left\{4-(4\text{-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butilamino}\right\}$ -6-fluorobenzamida, 1,5 ml de cloroformato de triclorometilo e uma quantidade catalítica de carvão activado, em 20 ml de dioxano. Removeu-se o dissolvente sob vazio. Dissolveu-se o resíduo em cloreto de hidrogénio a 10 % em metanol e, em seguida, filtrou-se a solução. Após a evaporação do filtrado cristalizou-se o resíduo em uma mistura de etanol e éter dietílico. Recolheram-se os cristais não purificados e lavaram-se com etanol quente para se obterem 80 mg do cloridrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-5-fluoro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 276° C (dec.)

IV (Nujol) : 1680, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,60-1,90 (4H, m); 2,70-2,90 (2H, m);
3,15-4,20 (8H, m); 6,20 (1H, br s); 7,10 (1H, dd,
J=7Hz); 7,30-7,60 (6H, m); 7,75 (1H, dt, J=4, 7Hz).



Os compostos seguintes obtiveram-se de um modo substancialmente idêntico ao descrito no Exemplo 16-2).

EXEMPLO 16-3)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-5-metoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 219°-221° C

IV (Nujol) : 1670, 1590, 1260 cm⁻¹

RMN (CDCl₃, δ) : 1,50-1,70 (4H, m); 2,40-2,55 (4H, m);
3,05-3,15 (2H, m); 3,80 (3H, s); 4,00-4,10 (2H, m);
6,20 (1H, br s); 6,85 (1H, d, J=6Hz); 7,10 (1H, d, J=6Hz); 7,20-7,60 (6H, m).

EXEMPLO 16-4)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-5-metil-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 175°-177° C

IV (Nujol) : 1680, 1590, 1490 cm⁻¹

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,70-2,00 (4H, m); 2,55-2,70 (4H, m);
2,70-2,85 (5H, m); 3,20-3,30 (2H, m); 4,15 (2H, t,
J=5Hz); 6,05-6,15 (1H, m); 7,00 (1H, d, J=7Hz);
7,20-7,50 (7H, m).

EXEMPLO 16-5)

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-
-5-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona.

P.F. : 182° C (dec.).

EXEMPLO 17

Durante 2 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 70 mg do cloridrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-7-amino-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, 0,02 ml de cloreto de metanossulfonilo e 50 mg de carbonato de potássio em 1 ml de dimetilformamida. Ver-teu-se a mistura reac-cional em água arrefecida com gelo e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto alternadamente com água e, com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Lavou-se com etanol quente o resíduo não purificado e, em seguida, tratou-se com cloreto de hidrogénio



a 10 % em metanol e evaporou-se para se obterem 18 mg de cloridrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)butil]-7-metanossulfonilamino-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona, sob a forma de cristais, após a recristalização em etanol.

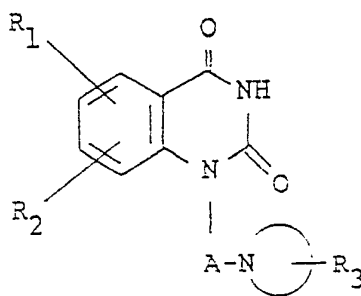
P.F. : 254^o C (dec.)

IV (Nujol) : 1680, 1610, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,65-2,05 (4H, m); 2,70-2,90 (2H, m);
3,15-3,50 (5H, m); 3,60-4,15 (6H, m); 6,20 (1H, br s);
7,45-7,55 (5H, m); 7,95 (1H, br s); 8,05 (1H, d,
J=8Hz); 9,05-9,20 (1H, m).

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

na qual

R₁ e R₂ representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro,

amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamoilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamoilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

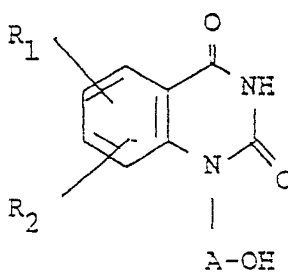
R₃ representa um grupo arilo eventualmente substituído;

A representa um grupo alquilenos inferior; e

$\text{-N} \text{)}$ representa um grupo heterocíclico comportando um átomo de azoto;

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



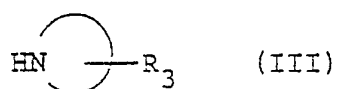
(II)

na qual

R₁, R₂ e A têm os significados definidos antes;

ou um seu derivado reactivo no grupo hidroxil ou um seu sal, com

um composto de fórmula geral

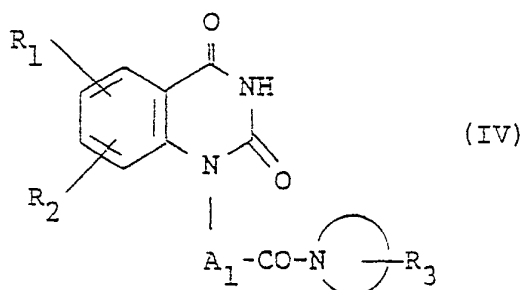


na qual

R_3 e ---N têm os significados definidos antes;

ou um seu sal, para se obter um composto de fórmula geral I ou um seu sal; ou

(b) de se reduzir o grupo amido de um composto de fórmula geral



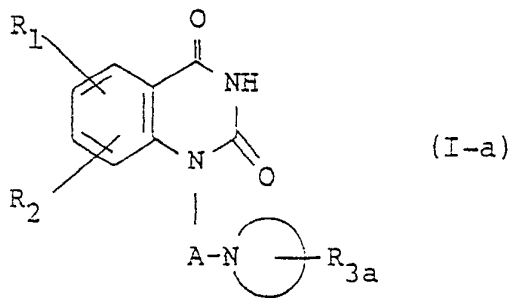
na qual

R_1 , R_2 , R_3 e ---N têm os significados definidos antes; e

A_1 representa um grupo alquilenos C_{1-5} ;

ou um seu sal, para se obter um composto de fórmula geral I ou um seu sal; ou

(c) de se reduzir em um composto de fórmula geral

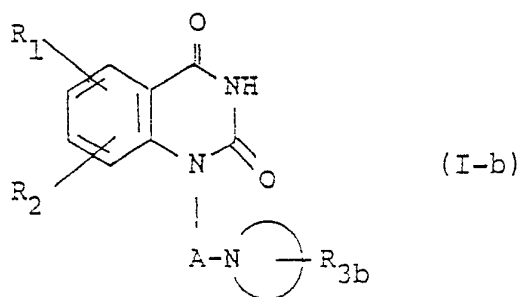


na qual

R_1 , R_2 , A e $-N$ têm os significados definidos antes; e

R_{3a} representa um radical arilo comportando como substituinte um grupo nitro;

ou um seu sal, o grupo nitro do radical arilo representado pelo símbolo R_{3a} para se obter um composto de fórmula geral



na qual

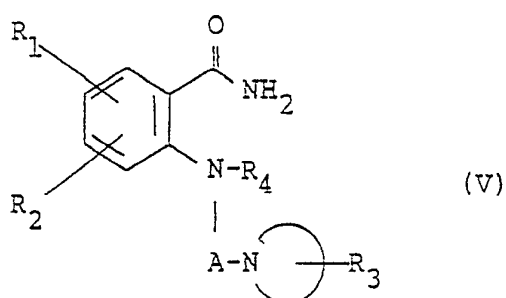
R_1 , R_2 , A e $-N$ têm os significados definidos antes; e

R_{3b} representa um radical arilo comportando

como substituinte um grupo amino;

ou um seu sal; ou

(d) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



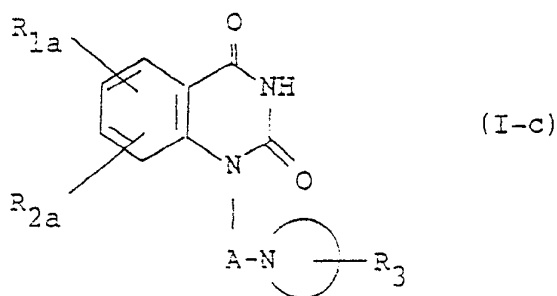
na qual

R_1 , R_2 , R_3 , A e $-N$ têm os significados definidos antes; e

R_4 representa um grupo carboxilo esterificado;

ou um seu sal, com uma base para se obter um composto de fórmula geral I ou um seu sal; ou

(e) de se hidrolisar um composto de fórmula geral

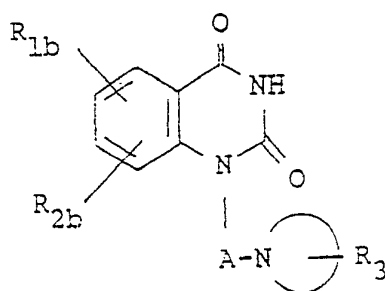


na qual

R_3 , A e ---N têm os significados definidos antes; e

um dos símbolos R_{1a} e R_{2a} representa um grupo alcoxi inferior enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

ou um seu sal, para se obter um composto de fórmula geral



(I-d)

na qual

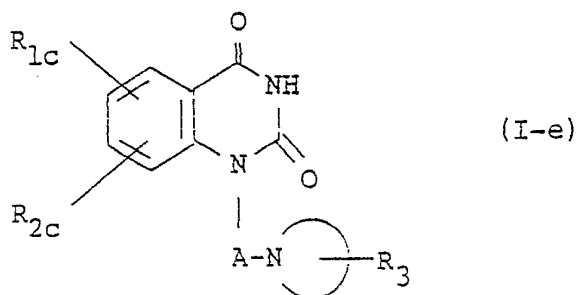
R_3 , A e ---N têm os significados definidos antes; e

um dos símbolos R_{1b} e R_{2b} representa um grupo hidroxil enquanto o outro representa um átomo

de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxí, sulfamoílo, carboxi, carboxilo protegido, carbamoílo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

ou um seu sal; ou

(f) de se reduzir em um composto de fórmula geral



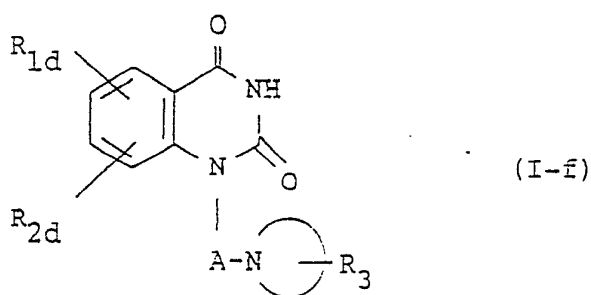
na qual

R_3 , A e $-N$ têm os significados definidos antes; e

um dos símbolos R_{1c} e R_{2c} representa um grupo nitro enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxí, sulfamoílo, carboxilo eventualmente protegido, carbamoílo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou

imidazolilo;

ou um seu sal, o(s) grupo(s) nitro incluídos nos radicais representados pelos símbolos R_{1c} e/ou R_{2c} para se obter um composto de fórmula geral



na qual

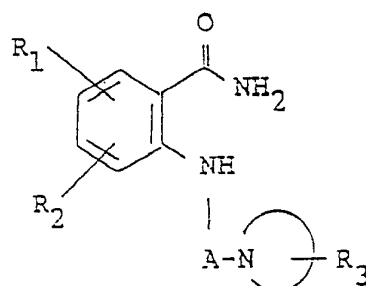
R_3 , A e $-N$ têm os significados definidos antes; e

cada um dos símbolos R_{1d} e R_{2d} representa um grupo hidroxiamino ou amino enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino, amino protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamoilo, carboxilo eventualmente protegido, carbamoilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

ou um seu sal; ou

(g) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

...



(VIII)

na qual

R_3 , A, N , R_1 e R_2 têm os significados definidos antes;

ou um seu sal com um composto de fórmula geral

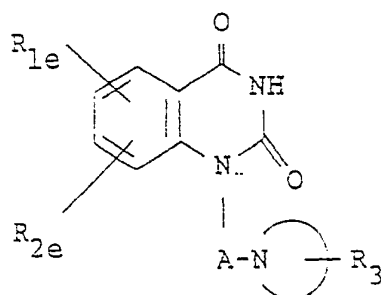


na qual

X_1 e X_2 representam, cada um, um grupo eliminável;

para se obter um composto de fórmula geral I ou um seu sal; ou

(h) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(I-g)

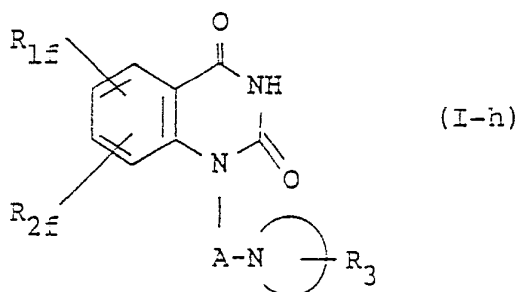
na qual

R_3 , A e N têm os significados definidos

antes; e

cada um dos símbolos R_{1e} e R_{2e} representa um grupo amino e o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxil, sulfamóilo, carboxilo protegido, carbamóilo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

ou um seu sal com um agente capaz de introduzir um grupo protetor do radical amino para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R_3 , A e -(N) têm os significados definidos antes; e

cada um dos símbolos R_{1f} e R_{2f} representa um grupo amino enquanto o outro representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, amino eventualmente protegido, hidro-

xiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxi, sulfamoílo, carboxilo eventualmente protegido, carbamoílo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo;

ou um seu sal.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, amino, acilamino, hidroxiamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxi, sulfamoílo, carboxilo eventualmente esterificado, carbamoílo, mercapto, alquil(inferior)-tio ou imidazolilo; ou R_3 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, 1 a 3 substituinte(s) escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro ou amino; e o grupo de fórmula geral $-N$ representa um grupo heteromonocíclico eventualmente saturado com 5 ou 6 membros comportando 1 a 4 átomo(s) de azoto, heteromonocíclico eventualmente saturado com 5 ou 6 membros comportando 1 a 2 átomo(s) de oxigénio e 1 a 3 átomo(s) de azoto, ou heteromonocíclico eventualmente saturado com 5 ou 6 membros comportando 1 a 2 átomo(s) de enxofre e 1 a 3 átomo(s) de azoto, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

...

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral -N representa um grupo heteromonocíclico eventualmente saturado com 5 ou 6 membros comportando 1 a 4 átomo(s) de azoto, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral -N representa um grupo pirrol-1-ilo, pirrolin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, tetra-hidropiridilo, triazolilo, tetrazolilo, di-hidrotriazinilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, imidazolidín-1- (ou 3-)-ilo, piperidín-1-ilo, pirazolidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, oxazinilo, oxadiazinilo, morfolín-4-ilo, tiazolinilo ou tiazolidín-1-ilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, amino, alcano(inferior)-sulfonilamino, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxí ou imidazolilo e o grupo de fórmula geral -N representa um grupo piperazin-1-ilo ou

1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, amino, alcano(C_{1-4})-sulfonilamino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , hidroxí ou imidazol-1-ilo; R_3 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, como substituinte um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , nitro ou amino; e A representa um grupo alquilenos C_{1-4} , caracterizado pelo facto de utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 6, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, cloro ou flúor ou um grupo nitro, amino, metano-sulfonilamino, metoxi, etoxi, metilo, hidroxí ou imidazolilo; R_3 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, como substituinte, um átomo de cloro ou um grupo metilo, metoxi, etoxi, propoxi, nitro ou amino; e A representa um grupo tetrametileno, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral -N representa um grupo piperazin-1-ilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral -N representa um grupo 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 9, para a preparação de

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona;

bromidrato de 1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-7-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona;

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-5-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona ou o seu sulfato;

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-6-nitro-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona;

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-6-hidroxi-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona ou o seu bromidrato;

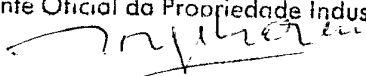
1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-6,7-di-hi
droxi-2,4 (1H,3H)-quinazolinadiona ou o seu bromidrato;

1-[4-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il)-butil]-5-hidro-
xi-2,4 (1H,3H)-quinazolinadiona,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor
respondentemente substituídos.

11.- Processo para a preparação de composições far
macêuticas utilizadas no tratamento de doenças mediadas pelos
receptores da dopamina, caracterizado pelo facto de se misturar
uma quantidade eficaz sob o ponto de vista farmacêutico de um
composto de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de
acordo com a reivindicação 1, com acção agonista dos receptores
da dopamina, com um veículo ou excipiente aceitável em farmã-
cia.

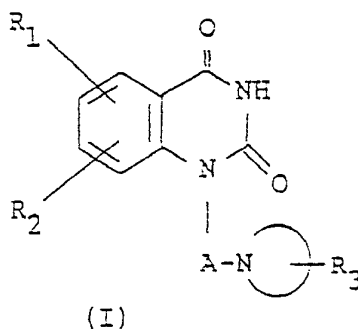
12.- Método para o tratamento de doenças mediadas
pelos receptores da dopamina, caracterizado pelo facto de se
administrar, diariamente, a um doente uma quantidade compreendi-
da entre 0,001 e 300 mg de um composto de fórmula geral I, quan
do preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, com
acção agonista dos receptores da dopamina.



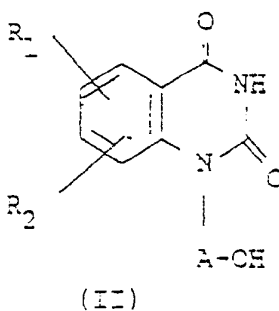
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA QUINAZOLINA E DE COM-
POSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

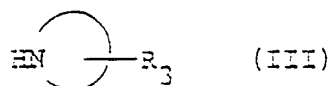
Descreve-se um processo para a preparação de compos-
tos de fórmula geral



ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que
consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula ge-
ral



ou um seu derivado reactivo no grupo hidroxil ou um seu sal com um composto de fórmula geral



ou um seu sal.

Estes compostos, com acção agonista dos receptores da dopamina, utilizar-se-ão no tratamento de doenças mediadas pelos mesmos receptores.

Lisboa, 14 de Outubro de 1991

Dr. Agente Oficial da Inspeção de Farmácias

Agilhon