



(11) *Número de Publicação:* PT 817775 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D239/94 A C07D491/04 B
A61K031/505 B

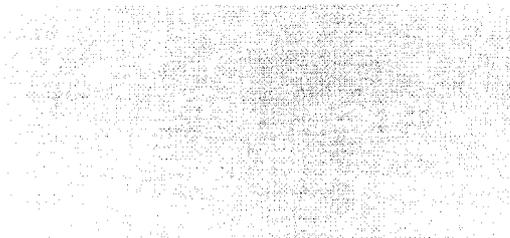
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.06.06	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.03.30 US 413300	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.01.14	(72) <i>Inventor(es):</i> RODNEY CAUGHREN SCHNUR LEE D. ARNOLD US US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.09.12	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS DE QUINAZOLINA

(57) *Resumo:*

DERIVADOS DE QUINAZOLINA



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE QUINAZOLINA"

Esta invenção diz respeito a derivados de 4-[(fenilo substituído)-amino]quinazolina que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como cancro, em mamíferos.

Muitos dos regimes actuais de tratamento do cancro utilizam compostos que inibem a síntese do ADN. Tais compostos são tóxicos para as células em geral, mas o seu efeito tóxico para as células de tumores, em divisão rápida, pode ser benéfico. Exploraram-se outros caminhos na concepção de agentes contra o cancro, para além do da inibição da síntese do ADN, por forma a aumentar a selectividade de actuação contra as células cancerosas.

Sabe-se que uma célula se pode tornar cancerosa em virtude da transformação de uma parte do seu ADN num oncogene (isto é, um gene que, após activação, leva à formação de células tumorais malignas). Muitos oncogenes codificam para proteínas que são tirosina quinases aberrantes, capazes de causarem transformações celulares. Em alternativa, as doenças hiperproliferativas podem também resultar da sobre-expressão de uma tirosina quinase normal proto-oncogénica, resultando por vezes num fenótipo maligno.

As tirosina quinases receptoras são enzimas de grandes dimensões, que existem por toda a membrana celular e possuem uma zona de ligação extra celular para factores de crescimento tais como o factor de crescimento da epiderme, uma zona transmembranar, e uma porção intracelular que funciona

como uma quinase para fosforilar resíduos específicos de tirosina nas proteínas e portanto influencia a proliferação celular.. Sabe-se que essas quinases são frequentemente expressas de forma aberrante nos cancros humanos comuns tais como cancro da mama, cancros gastrointestinais tais como os cancros do cólon do recto ou do estômago, na leucemia, e em cancros do ovário, do brônquio ou pancreático. Também se evidenciou que o receptor do factor de crescimento da epiderme (EGFR) que possui actividade de tirosina quinase se encontra mutado e/ou sobre-expresso em muitos cancros humanos tais como os tumores do cérebro, do pulmão de células escamosas, da bexiga, gástrico, da mama, da cabeça e pescoço, esofágico, ginecológicos e da tiróide.

Dessa forma, tornou-se evidente que os inibidores dos receptores de tirosina quinase são úteis como inibidores selectivos do crescimento de células cancerosas dos mamíferos. Por exemplo, a erbstatina, um inibidor de tirosina quinase, atenua selectivamente o crescimento de um carcinoma mamário humano que expressa tirosina quinase receptora de factor de crescimento da epiderme (EGFR) transplantado em murganhos nus atímicos, mas não tem efeito sobre o crescimento de um outro carcinoma que não expresse o receptor de EFGR.

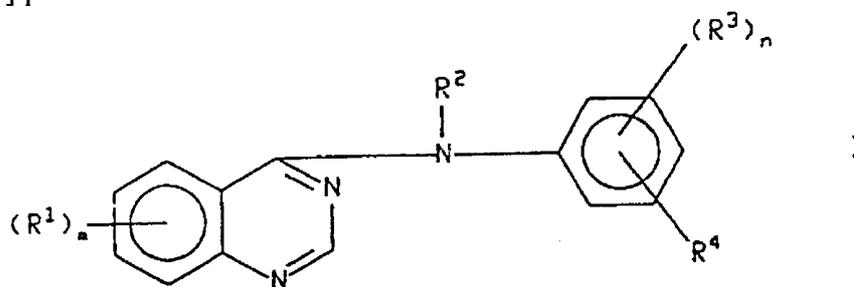
Outros compostos diversos, tais como derivados de estireno, provaram possuir propriedades de inibição da tirosina quinase. mais recentemente, foi revelado em cinco publicações de patentes Europeia, nomeadamente as EP 0 566.226 A1, EP 0 602.851 A1, EP 0 635.507 A1, EP 0 635.498 e EP 0 520.722 A1, que determinados derivados de quinazolina possuem propriedades anti-cancro que provêm das suas propriedades inibitórias da tirosina quinase. Também a publicação de PCT WO 92/20642 revela compostos arilo, bis-mono e bicíclicos, como inibidores de tirosina quinase.

Embora os compostos anti-cancro que se descreveram acima

representem uma contribuição significativa para a técnica, existe neste domínio técnico uma procura constante de melhores produtos farmacêuticos anti-cancro.

Sumário da Invenção

Esta invenção diz respeito a derivados de 4-[(fenilo substituído)-amino]quinazolina com a fórmula



e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, nos quais

m seja 1, 2, ou 3;

cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, halo, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, alcoxil(C_1 - C_4)carbonilo, nitro, guanidino, ureido, carmaboílo, ciano, trifluorometilo, $(R^6)_2N$ -carbonilo, e fenil-W-alquilo, em que W seja seleccionado de entre uma ligação simples, O, S e NH;

ou cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre cianoalquilo(C_1 - C_4) e R^9 , em que R^9 seja seleccionado de entre o grupo constituído por R^5 , R^5O , $(R^6)_2N$, $R^7C(=O)$, R^5ONH , A e R^5Y ; R^5 seja alquilo(C_1 - C_4); R^6 seja hidrogénio ou R^5 em que os R^5 sejam iguais ou diferentes; R^7 seja R^5 , R^5O ou $(R^6)_2N$; A seja seleccionado de entre piperidino-, morfolino-, pirrolidino- e 4- R^5 -piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, 4-piridon-1-ilo, carboxilalquilo(C_1 - C_4), fenoxilo, fenilo, fenilsulfamilo, alcenilo(C_2 - C_4), $(R^6)_2N$ -carbonilalquilo(C_1 - C_4); e Y seja

seleccionado de entre S, SO, SO₂; os grupos alquilo em (R⁶)₂N sejam substituídos opcionalmente com halo ou com R⁹ em que R⁹ seja definido tal como acima, e os grupos alquilo em R⁵ e R⁵O sejam substituídos opcionalmente com halo, R⁶O ou R⁹, em que R⁹ e R⁶ sejam definidos tal como acima, e em que os grupos resultantes sejam opcionalmente substituídos com halo ou com R⁹, com a limitação de que um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre e outro heteroátomo não possam ligar-se ao mesmo átomo de carbono, e com a limitação adicional de que se não incluam mais de três unidades "R⁹" em R¹;

ou cada R¹ seja seleccionado independentemente de entre R⁵-sulfonilamino, ftalimidoalquil(C₁-C₄)sulfonilamino, benzamido, benzeno-sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo, e R¹⁰-alcanoil(C₂-C₄)amino, em que R¹⁰ seja seleccionado de entre halo, R⁶O, alcanoil(C₂-C₄)oxilo, R⁷C(=O), e (R⁶)₂N; e em que os substituintes benzamido ou benzeno-sulfonilamino ou fenilo ou fenoxilo ou anilino ou fenilsulfanilo de R¹ possam ser opcionalmente conter um ou dois substituintes halogéneo, alquilo(C₁-C₄), ciano, metano-sulfonilo ou alcoxilo(C₁-C₄);

ou quaisquer dois R¹, tomados em conjunto com os átomos a que se ligam, incluam um anel com 5-8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo e as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ser de cadeia linear ou, quando contenham pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificadas ou cíclicas;

R² seja seleccionado de entre hidrogénio e alquilo(C₁-C₆) substituído opcionalmente;

n seja 1 ou 2 e cada R³ seja seleccionado independentemente de hidrogénio, alquilo(C₁-C₆), amino, halo e hidroxilo;

R^4 seja azido ou R^{11} -etinilo, em que R^{11} seja seleccionado de entre hidrogénio, alquilo(C_1-C_6) substituído opcionalmente, em que os substituintes sejam seleccionados de entre hidrogénio, amino, hidroxilo, R^5O , R^5NH e $(R^5)_2N$.

A invenção diz respeito mais em especial a compostos com a fórmula I em que m , n , R^1 e R^3 sejam tal como se definiram acima e R^2 seja hidrogénio e R^4 seja R^{11} -etinilo, em que R^{11} seja seleccionado de entre hidrogénio, alquilo(C_1-C_6) substituído opcionalmente, em que os substituintes sejam seleccionados de entre hidrogénio, amino, hidroxilo, R^5O , R^5NH e $(R^5)_2N$, ou R^4 seja azido.

A invenção também diz respeito a compostos com a fórmula I em que n seja como se definiu acima e m seja 1 ou 2, cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, nitro, carbamoilo ureído; R^6O , alcanoil(C_2-C_4)oxilo, $HOC(=O)$, A e $(R^6)_2N$, R^6OKO , R^6OOKNH , CN e fenilo; R^5NH substituído opcionalmente com halo, alcanoil(C_2-C_4)oxilo, R^6O , $R^7C(=O)$, $(R^6)_2N$, A , R^6OKO , R^6OOKNH , C_6H_5Y , CN ;

$(R^6)_2N(C=O)$, R^5ONH , R^5S , alquil(C_1-C_4)sulfonilamino, ftalimido-alquil(C_1-C_4)sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, haloalcanoil(C_2-C_4)amino, hidroxialcanoil(C_2-C_4)amino, alcanoil(C_2-C_4)oxi-alcanoil(C_2-C_4)amino, alcoxil(C_1-C_4)acnаноíl(C_2-C_4)amino, carboxi-alcanoil(C_2-C_4)amino, alcoxi(C_1-C_4)carbonilalcanoil(C_2-C_4)amino, carbamoil-alcanoil(C_2-C_4)amino, N -alquil(C_1-C_4)carbamoil-alcanoil(C_2-C_4)amino, N,N -di[alquil(C_1-C_4)]carbamoilalcanoil(C_2-C_4)amino, aminoalcanoil(C_2-C_4)amino, alquil(C_1-C_4)aminoalcanoil(C_2-C_4)amino, di-alquil(C_1-C_4)aminoalcanoil(C_2-C_4)amino, e em que os referidos substituintes fenilo, fenoxilo ou amino de R^1 possam

opcionalmente conter como substituintes um ou dois halogéneos, ou grupos alquilo(C₁-C₄) ou alcoxilo(C₁-C₄); ou quaisquer dois R¹, tomados em conjunto com os carbonos a que se ligam, constituam um anel com 5 a 8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo, ou as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ter uma cadeia linear ou, se contiverem pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificados ou cíclicos;

cada R³ seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, metilo, etilo, amino, halo e hidroxilo;

R⁴ seja R¹¹-etinilo em que R¹¹ seja hidrogénio.

A invenção diz respeito mais especialmente a compostos com a fórmula I em que m, n, R¹, R² e R³ sejam tal como acima definidos, e cada R¹ seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, hidroxilo, amino, hidroxilamino, nitro, carbamoilo, ureído, R⁵ substituído opcionalmente com halo, R⁶O, HOC(=O), H₂NC(=O);

R⁵O substituído opcionalmente com halo, alcanoil(C₂-C₄)oxilo, (R⁶)₂N, A, fenilo;

R⁵NH, (R⁵)₂N, R⁵NH₂, (R⁵)₂NH, R⁵NHC(=O), R⁵S, fenilalco-xilo(C₁-C₄), e em que os referidos substituintes fenilo de R¹ possam opcionalmente ter um ou dois substituintes halo, R⁵ ou R⁵O; ou quaisquer dois R¹, tomados em conjunto com os carbonos a que se ligam, constituam um anel com 5 a 8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo, ou as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ter uma cadeia

linear ou, se contiverem pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificados ou cíclicos;

A invenção diz respeito mais especialmente a compostos com a fórmula I, seleccionados de entre o grupo constituído por

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[3-(3'-hidroxipropin-1-il)fenil]-
amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[3-(2'-(aminometil)-etinil)fenil]-
amina;

(3-etinilfenil)-(6-nitroquinazolin-4-il)amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(4-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metilfenil)-amina;

(6-aminoquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonilaminoquinazolin-4-il)-amina;

(3-etinilfenil)-(6,7-metilenodioxiquinazolin-4-il)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinil-6-metilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(7-nitroquinazolin-4-il)-amina;

Asunto Comunitario

(3-etinilfenil)-[6-(4'-tolueno-sulfonilamino)-quinazolin-4-il]-amina;

(3-etinilfenil)-{6-[2'-ftalimido-etan-1'-il-sulfonilamino]-quinazolin-4-il}-amina;

(3-etinilfenil)-(6-guanidinoquinazolin-4-il)-amina;

(7-aminoquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(7-metoxiquinazolin-4-il)-amina;

(6-carbometoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(7-carbometoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)-amina;

(3-azidofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina;

(4-azidofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina;

(3-azido-5-clorofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina;

(3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonil-quinazolin-4-il)-amina;

(6-etano-sulfonil-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluorofenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[3-propin-1'-il-fenil]-amina.

[6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(5-etinil-2-metilfenil)-
amina;

[6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluorofenil)-
amina;

[6,7-bis-(2-cloro-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina;

[6-(2-cloro-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

[6,7-bis-(2-acetoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-hidroxi-etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-
etanol;

[6-(2-acetoxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

[7-(2-cloro-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

[7-(2-acetoxi-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-hidroxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-
etanol;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-
etanol;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-
etanol;

[6-(2-acetoxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

(3-etinil-fenil)-{6-(2-metoxi-etoxi)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il-
etoxi]-quinazolin-4-il}-amina;

(3-etinil-fenil)-[7-(2-metoxi-etoxi)-6-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-
quinazolin-4-il]-amina;

(6,7-dietoxiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dibutoxiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-di-isopropoxiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dietoxiquinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amina;

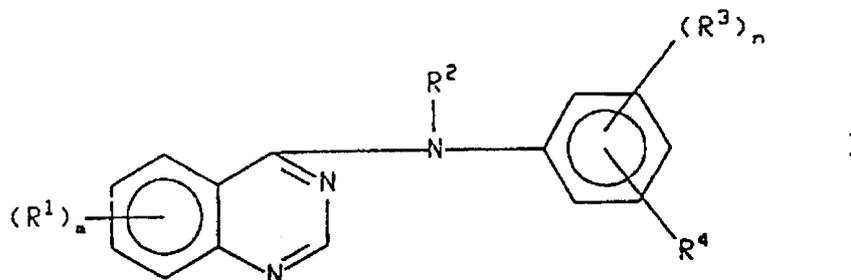
[6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-
amina;

(3-etinil-fenil)-[6-(2-hidroxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-
1-il]-amina;

[6,7-bis-(2-hidroxi-etoxi)-quinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amina; e

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-etanol.

Outro aspecto da invenção proporciona um processo para preparar um composto com a fórmula



em que

m seja 1, 2, ou 3;

cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, halo, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, alcoxil(C_1-C_4)carbonilo, nitro, guanidino, ureido, carmaboílo, ciano, trifluorometilo, $(R^6)_2N$ -carbonilo, e fenil-W-alquilo, em que W seja seleccionado de entre uma ligação simples, O, S e NH;

ou cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre cianoalquilo(C_1-C_4) e R^9 , em que R^9 seja seleccionado de entre o grupo constituído por R^5 , R^5O , $(R^6)_2N$, $R^7C(=O)$, R^5ONH , A e R^5Y ; R^5 seja alquilo(C_1-C_4); R^6 seja hidrogénio ou R^5 em que os R^5 sejam iguais ou diferentes; R^7 seja R^5 , R^5O ou $(R^6)_2N$; A seja seleccionado de entre piperidino-, morfolino-, pirrolidino- e 4- R^5 -piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, 4-piridon-1-ilo, carboxilalquilo(C_1-C_4), fenoxilo, fenilo, fenilsulfamilo, alcenilo(C_7-C_4), $(R^6)_2N$ -N-carbonilalquilo(C_1-C_4); e Y seja seleccionado de entre S, SO, SO₂; os grupos alquilo em $(R^6)_2N$ sejam

substituídos opcionalmente com halo ou com R^9 em que R^9 seja definido tal como acima, e os grupos alquilo em R^5 e R^5O sejam substituídos opcionalmente com halo, R^6O ou R^9 , em que R^9 e R^6 seja definidos tal como acima, e em que que os grupos resultantes sejam opcionalmente substituídos com halo ou com R^9 , com a limitação de que um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre e outro heteroátomo não possam ligar-se ao mesmo átomo de carbono, e com a limitação adicional de que se não incluam mais de três unidades " R^9 " em R^1 ;

ou cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre R^5 -sulfonilamino, ftalimidoalquil(C_1 - C_4)sulfonilamino, benzamido, benzeno-sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo, e R^{10} -alcanoil(C_2 - C_4)amino, em que R^{10} seja seleccionado de entre halo, R^6O , alcanoil(C_2 - C_4)oxilo, $R^7C(=O)$, e $(R^6)_2N$; e em que os referidos substituintes benzamido ou benzeno-sulfonilamino ou fenilo ou fenoxilo ou anilino ou fenilsulfanilo de R^1 possam opcionalmente conter um ou dois substituintes halogéneo, alquilo(C_1 - C_4), ciano, metano-sulfonilo ou alcoxilo(C_1 - C_4);

ou quaisquer dois R^1 , tomados em conjunto com os átomos a que se ligam, incluam um anel com 5-8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo e as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ser de cadeia linear ou, quando contenham pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificadas ou cíclicas;

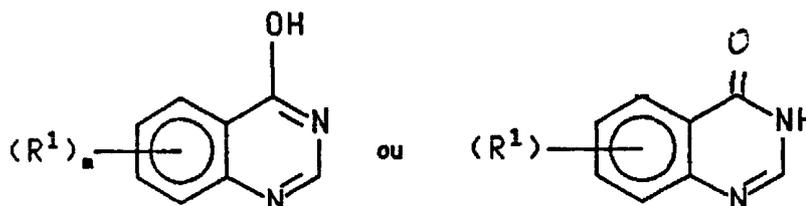
R^2 seja seleccionado de entre hidrogénio e alquilo(C_1 - C_6) substituído opcionalmente;

n seja 1 ou 2 e cada R^3 seja seleccionado independentemente de hidrogénio, alquilo(C_1 - C_6) substituído opcionalmente, e amino, halo, hidroxilo substituídos opcionalmente;

R^4 seja azido ou R^{11} -etinilo, em que R^{11} seja seleccionado de entre hidrogénio, alquilo(C_1 - C_6) substituído opcionalmente, em que os substituintes sejam seleccionados de entre hidrogénio, amino, hidroxilo, R^5O , R^5NH e $(R^5)_2N$.

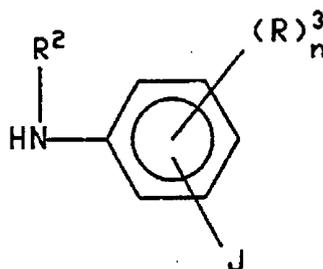
o qual inclua

a) tratar-se um composto com a fórmula



em que R^1 e m sejam tal como se definiram acima, com CCl_4 e uma triarilfosfina substituída opcionalmente, suportada opcionalmente sobre um polímero inerte, com a fórmula Ar_3P em que cada Ar seja um grupo arilo(C_6 - C_{10}) substituído opcionalmente, e cada um dos substituintes seja seleccionado independentemente de entre alquilo(C_1 - C_6) e

b) tratar-se o produto do passo a) com um composto com a fórmula



Kevin Lima

na qual R^2 , R^3 e n sejam tal como se definiram acima, e J seja Y ou R^4 , em que R^4 seja tal como se definiu acima, com a limitação de que quando J for Y , então o produto do passo b) deve ainda ser tratado com um alcino.

A invenção também diz respeito a [6,7-bis-(2-metoxi-etoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)amina (Exemplo 20) e aos seus intermediários 6,7-bis(2-metoxi-etoxi)quinazolona (Preparação 1) e 4-cloro-6,7-bis(2-metoxi-etoxi)quinazolina (Preparação 2).

A invenção diz ainda respeito a um composto com afórmula (I) ou a um sal farmacologicamente aceitável desse composto, para utilização como um medicamento.

A invenção também diz respeito à utilização de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável ni fabrico de um medicamento para o tratament de uma doença hiperproliferativa, por exemplo do cancro (tal como cancro do cérebro, pulmão, de células escamosas, da bexiga, gástrico, pancreático, da mama, da cabeça, do pescoço, do esófago, ginecológico ou da tiróide), ou de uma doença hiperproliferativa não cancerosa tal como a hiperplasia benigna da pele ou da próstata.

O termo halo significa cloro, bromo, iodo, ou fluoro.

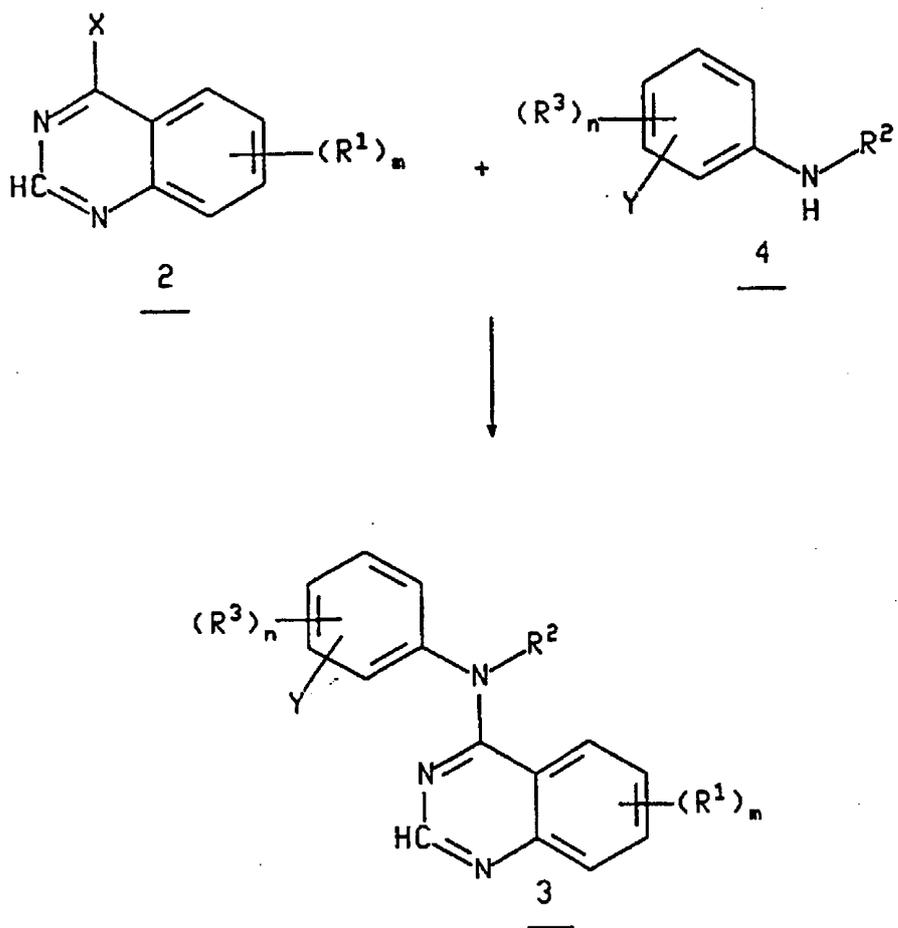
O termo alquilo significa um grupo hidrocarbonetilo com cadeia linear, ramificada ou cíclica, saturado ou insaturado, com a limitação de tal grupo conter três ou mais átomos de carbono se for ramificado ou cíclico.

Tal como utilizada neste documento, a expressão "solvente inerte à

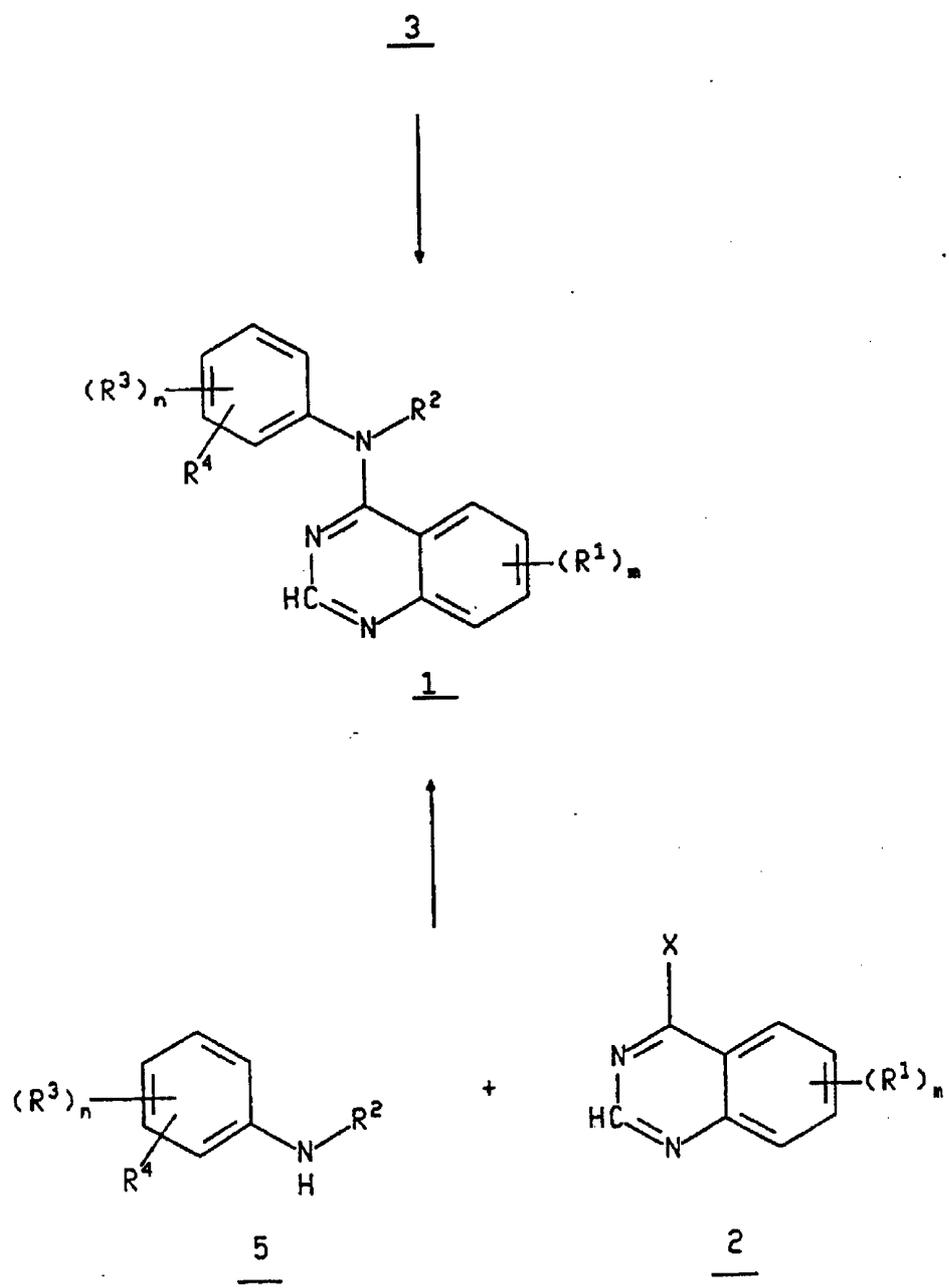
reacção" refere-se a um solvente que não interactue com as matérias primas, reagentes, intermediários ou produtos de uma forma que afecte adversamente o rendimento do produto pretendido.

Da especificação e reivindicações apenas que descrevem a invenção, tornar-se-ão evidentes outros aspectos e vantagens.

ESQUEMA



ESQUEMA (continuação)



Descrição Detalhada da Invenção

Os compostos com a Fórmula I, seus sais farmacologicamente aceitáveis e os respectivos precursores (doravante os compostos activos) podem ser preparados por qualquer processo que se saiba ser aplicável na preparação de compostos quimicamente relacionados com eles.

Em geral podem sintetizar-se os compostos activos a partir da quinazolina apropriadamente substituída utilizando a amina apropriadamente substituída.

Tal como se ilustra no Esquema, faz-se reagir a quinazolina apropriadamente substituída 2 em que X é um grupo de partida adequado tal como halo, ariloxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo tal como trifluorometano-sulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, siloxilo, ciano, pirazolo, triazolo ou tetrazolo, de preferência uma 4-cloroquinazolina, com a amina ou o cloridrato de amina 4 ou 5, em que R⁴ seja tal como se descreveu acima e Y seja Br, I ou trifluorometano-sulfoniloxilo, num solvente tal como um álcool (C₁-C₆), dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidin-2-ona, clorofórmio, acetonitrilo, tetrahydrofurano (THF), dioxano, piridina ou outro solvente aprótico. A reacção pode ser levada a cabo na presença de uma base, de preferência um carbonato ou um hidróxido de um metal alcalino ou alcalino-terroso, ou de uma base amina terciária tal como piridina, 2,6-lutidina colidina, N-metilmorfolina, trietilamina, 4-dimetilamino-piridina ou N,N-dimetilanilina. Estas bases são doravante referidas como bases apropriadas. Mantém-se a mistura reaccional a uma temperatura de entre cerca da ambiente e cerca da de refluxo do solvente, de preferência entre cerca de 35°C e cerca da temperatura de refluxo, até que se não detecte substancialmente nenhum resto de 4-haloquinazolina, em geral entre cerca de 2 e cerca de 24 horas. De preferência leva-se a reacção a cabo sob uma atmosfera inerte tal como azoto seco.

Em geral os reagentes são combinados em proporções estequiométricas. Quando se utiliza uma amina como base, para aqueles compostos de que se utiliza um sal (em geral um sal de HCl) de amina 4 ou 5, é preferível utilizar-se um excesso de base amina, geralmente um equivalente dessa base amina a mais. (Em alternativa, quando se não utilize uma amina como base, pode utilizar-se um excesso da amina 4 ou 5).

Para aqueles compostos em que se utiliza uma amina estereoquimicamente impedida (tal como 2-alkil-3-etinilanilina), ou uma 4-haloquinazolina muito reactiva, é preferível utilizar-se como solvente álcool t-butílico ou um solvente dipolar aprótico tal como DMF ou N-metilpirrolidin-2-ona.

Em alternativa, pode fazer-se reagir uma quinazolina substituída em 4-, 2, na qual X é hidroxilo ou oxo (e o hidrogénio em 2- é hidrogenado) com tetracloreto de carbono e uma triarilfosfina substituída opcionalmente, a qual seja opcionalmente suportada sobre um polímero inerte (por exemplo trifenilfosfina, sobre suporte de polímero, Catálogo Aldrich Nº 36.645-5, que é um polistireno com ligações cruzadas de divinilbenzeno a 2%, contendo 3 mmol de fósforo por grama de resina), num solvente tal como tetracloreto de carbono, clorofórmio, dicloroetano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, ou outro solvente aprótico ou as suas misturas. mantém-se a mistura reaccional a uma temperatura entre cerca da ambiente e a de refluxo, de preferência entre cerca de 35°C e a temperatura de refluxo, durante 2 a 24 horas. De preferência leva-se a reacção a cabo sob uma atmosfera inerte tal como azoto seco.

Quando o composto 4, em que Y é Br, I ou trifluorometanossulfoniloxilo, for utilizado como matéria prima na reacção com a quinazolina 2, forma-se um composto 3 no qual R^1 , R^2 , R^3 e Y são tal como se

definiram acima. Transforma-se o composto 3 em compostos com a fórmula 1 em que R^4 é R^{11} -etinilo, e R^{11} é tal como se definiu acima, por reacção com um reagente de paládio acitável tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou dicloreto de bis(trisfenilfosfina)paládio na presença de um ácido de Lewis acietável tal como cloreto cuproso e de um alcino aceitável tal como trimetilsililacetileno, álcool propargílico ou 3-(N,N-dimetilamino)-propino, num solvente tal como dimetilamina ou trietilamina. Os compostos 3, em que Y é NH_2 , podem ser transformados em compostos 1 em que R^4 é azida, por tratamento de um composto 3 com um agente de diazotização, tal como um ácido, e um nitrito (por exemplo ácido acético e $NaNO_2$, seguido de um tratamento do produto resultante com uma azida, tal como Na_3 .

Para a produção daqueles compostos com a Fórmula I em que R^1 é um grupo amino ou hidroxiamino, utiliza-se a redução do composto correspondente com Fórmula I, em que R^1 é nitro.

Pode levar-se a redução convenientemente a cabo por qualquer dos muitos procedimentos conhecidos para esse tipo de transformação. Pode-se levar a cabo a redução, por exemplo, por hidrogenação do nitrocomposto num solvente inerte à reacção na presença de um catalisador metálico aceitável tal como os de paládio, platina ou níquel. Um outro agente redutor aceitável é, por exemplo, um metal activado tal como ferro activado (produzido lavando ferro em pó com uma solução diluída de um ácido tal como ácido clorídrico). Assim, por exemplo, pode levar-se a cabo a redução aquecendo uma mistura do nitrocomposto com o metal activado e com ácido clorídrico concentrado, num solvente tal como uma mistura de água com um álcool, por exemplo metanol ou etanol, até uma temperatura na gama, por exemplo, de 50 a 150°C, vantajosamente a 70°C ou temperatura semelhante. Outra classe de agentes redutores são os ditionitos de metal alcalino, tais como ditionito de sódio, que pode ser utilizado em ácidos alcanóicos (C_1 - C_4) ou em alcanóis (C_1 - C_6), água, ou misturas destes solventes.

Para a produção daqueles compostos com a fórmula I em que R² ou R³ incluam um grupo amino primário ou secundário (para além do grupo amino que se destina a reagir com a quinazolina), esse grupo amino livre é de preferência protegido antes da reacção descrita acima, e desprotegido após o termo da reacção descrita acima com a quinazolina 4-substituída 2.

Podem utilizar-se diversos grupos protectores de azoto bem conhecidos. Incluem-se em tais grupos os alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, benziloxycarbonilo substituído opcionalmente, ariloxycarbonilo, tritilo, viniloxycarbonilo, O-nitrofenilsulfonilo, difenilfosfinilo, p-tolueno-sulfonilo, e benzilo. A adição do grupo protector de de azoto pode ser levada a cabo num hidrocarboneto clorado como solvente, por exemplo cloreto de metileno ou 1,2-dicloroetano, ou num solvente etéreo tal como glima, diglima ou THF, quer na presença quer na ausência de uma amina terciária como base, tal como trietilamina diisopropilammina ou piridina, de preferência trietilamina, a uma temperatura de entre cerca de 0°C e cerca de 50°C, de preferência a uma temperatura próxima da ambiente. Em alternativa podem-se ligar os grupos protectores, de forma cómoda, utilizando as condições experimentais de Schotten-Baumann.

Subsequentemente à reacção de acoplamento descrita atrás, dos compostos 2 e 5, o grupo protector pode ser removido por métodos de desprotecção conhecidos dos especialistas da técnica, tais como tratamento com ácido trifluoroacético em cloreto de metileno para os produtos protegidos com tert-butoxicarbonilo.

Veja-se em T.W. Greene e P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991, uma descrição dos grupos protectores e da sua utilização.

Prefere-se, para a produção dos compostos com a Fórmula I em que R^1 ou R^2 é hidroxilo, utilizar a clivagem do composto com a Fórmula I em que R^1 ou R^2 é alcoxilo (C_1-C_4).

A reacção de clivagem pode levar-se comodamente a cabo por qualquer um dos procedimentos que são conhecidos para uma tal transformação. O tratamento do derivado protegido com a fórmula I com cloridrato de piridina fundido (20-30 eq.) a entre 150 e 175°C, pode ser utilizado para desalquilações em O-. Em alternativa, pode levar-se a cabo a reacção de clivagem, por exemplo, tratando o derivado protegido de quinazolina com um alquil(C_1-C_4)sulfureto de metal alcalino, tal como etanotiolato de sódio, ou por tratamento com um diarilfosfito de metal alcalino, tal como difenilfosfito de lítio. Pode-se também, vantajosamente, levar a cabo a reacção de clivagem com um trihalogeneto de boro ou de alumínio tal como tribrometo de boro. Tais reacções são de preferência levadas a cabo num solvente inerte à reacção, a uma temperatura apropriada.

Preparam-se os compostos com a fórmula I em que R^1 ou R^2 é alquil(C_1-C_4)sulfínico ou alquil(C_1-C_4)sulfónico, de preferência, por oxidação de um composto com a fórmula I em que R^1 ou R^2 é alquil(C_1-C_4)sulfanilo. São conhecidos na técnica os agentes oxidantes apropriados para oxidar o sulfanilo a sulfínico e/ou a sulfónico, por exemplo peróxido de hidrogénio, um perácido (tal como ácido 3-cloroperbenzóico ou ácido peroxiacético), um peroxi-sulfato de metal alcalino (tal como peroximono-sulfato de potássio), trióxido de crómio ou oxigénio gasoso na presença de platina. Leva-se em geral a cabo a oxidação sob condições tão suaves quanto possível e utilizando a quantidade estequiométrica de agente oxidante para diminuir o risco de sobreoxidação e os estragos em outros grupos funcionais. Em geral, leva-se a reacção a cabo num solvente apropriado tal como cloreto de metileno, clorofórmio, acetona tetrahidrofurano

ou éter metil-*tert*-butílico, e a uma temperatura de entre cerca de -25°C e 50°C , de preferência à temperatura ambiente ou a uma temperatura próxima desta, isto é, na gama de 15 a 35°C . Quando se pretende um composto contendo um grupo sulfinilo deve utilizar-se um agente oxidante mais suave, tal como metaperiodato de sódio ou de potássio, vantajosamente num solvente polar tal como ácido acético ou etanol. Podem obter-se os compostos com a fórmula I contendo um grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfonilo por oxidação dos compostos correspondentes contendo um grupo alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfinilo como também por oxidação dos correspondentes compostos contendo alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfanilo.

Podem preparar-se os compostos com a fórmula I em que R^1 é alcanoil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, ureído, 3-fenilureído, benzamido ou sulfonamido, por acilação ou sulfonilação dos compostos correspondentes em que R^1 é amino. Os agentes de acilação apropriados são quaisquer dos agentes conhecidos na técnica de acilação de amino a acilamino, por exemplo cloreto de acilo, ou seja, um cloreto ou brometo de alcanóilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) ou um cloeto ou brometo de benzoílo, anidridos de ácidos alcanóicos ou anidridos mistos (por exemplo anidrido acético ou o anidrido misto formado pela reacção de um ácido alcanóico com um halogeneto de alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonilo, na presença de uma base adequada. Para a produção daqueles compostos com a fórmula I em que R^1 é ureído ou 3-fenilureído, uma agente acilante apropriada é, por exemplo, um cianato tal como cianato de sódio, ou um isocianato tal como isocianato de fenilo. Podem-se levar a cabo sulfonilações em N- com os halogenetos de sulfonilo apropriados ou com anidridos sulfonílicos, na presença de uma amina terciária como base. Em geral levam-se a cabo a acilação e a sulfonilação num solvente inerte a essas reacções e a uma temperatura na gama de cerca de -30 a 120°C , de forma vantajosa a uma temperatura próxima da ambiente.

Para a produção daqueles compostos com a fórmula I em que R^1 é

alcoxilo(C₁-C₄) ou R¹ é alquil(C₁-C₄)amino ou mono-N- ou di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino substituídos, pela alquilação, de preferência na presença de uma base apropriada, do composto correspondente, em que R¹ é respectivamente hidroxilo ou amina. Incluem-se nos agentes alquilantes aceitáveis os halogenetos de aluilo ou de alquilo substituídos, por exemplo um cloreto, brometo ou iodeto de alquilo(C₁-C₄) substituído opcionalmente, na presença de uma base apropriada, num solvente inerte à reacção e a uma temperatura na gama de cerca de 10 a cerca de 140°C, de forma vantajosa a uma temperatura próxima da ambiente.

Para a produção daqueles compostos com a fórmula I em que R¹ é um substituinte alquilo(C₁-C₄) substituído com amino-, oxi- ou ciano-, faz-se reagir o composto correspondente em que R¹ é alquilo(C₁-C₄) contendo um substituinte que é substituível por um grupo amino- oxi- ou ciano-, com a amina, álcool ou cianeto apropriado, de preferência na presença de uma base. Leva-se a reacção a cabo de preferência num solvente ou diluente inerte à reacção e a uma temperatura na gama de cerca de 10 a cerca de 100°C, de forma vantajosa a uma temperatura próxima da ambiente.

Preparam-se os compostos com a fórmula I, em que R¹ é um substituinte carboxilo ou um substituinte que inclui um grupo carboxilo, por hidrólise do composto correspondente em que R¹ é um substituinte alcoxil(C₁-C₄)carbonilo ou de um substituinte que contenha um grupo alcoxil(C₁-C₄)carbonilo. Leva-se a hidrólise a cabo de forma vantajosa, por exemplo em meio básico, por exemplo na presença de um hidróxido de metal alcalino tal como se ilustra nos Exemplos que acompanham este documento.

Podem preparar-se os compostos com a fórmula I em que R¹ é amino, alquil(C₁-C₄)amino, di-[alquil(C₁-C₄)]amino, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-alquil(C₁-C₄)piperazin-1-ilo ou alquil(C₁-

C₄)sulfanilo, pela reacção, na presença de uma base adequada, de um composto correspondente no qual R¹ é um grupo substituível por um grupo amino ou tiol por reacção com a amina ou tiol apropriado. Leva-se a reacção a cabo de preferência num solvente ou diluente inerte à reacção e a uma temperatura na gama de cerca de 10 a 180°C, vantajosamente na gama de 100 a 150°C.

Preparam-se os compostos com a fórmula I em que R¹ é 2-oxopirrolidin-1-ilo ou 2-oxopiperidin-1-ilo por ciclização, na presença de uma base apropriada, do composto correspondente em que R¹ é um grupo haloalcanoil(C₂-C₄) amino. Leva-se a reacção a cabo de preferência num solvente ou diluente inerte à reacção e a uma temperatura na gama de cerca de 10 a 100°C, vantajosamente à ou próximo da temperatura ambiente.

Para a preparação dos compostos com a Fórmula I nos quais R¹ é carbamoilo, carbamoilo substituído, alcanoil-oxilo ou alcanoil-oxilo substituído é útil a carbamoilação ou a acilação do composto correspondente em que R¹ é hidroxilo.

Incluem-se nos agentes de acilação apropriados conhecidos na técnica, para a acilação de grupos hidroxiarilo a grupos alcanoiloxiarilos, por exemplo, cloretos de alcanoilo(C₂-C₄), anidridos alcanoílicos(C₂-C₄) e anidridos mistos tal como se descreveram acima, e os seus derivados substituídos apropriados, que se podem utilizar, em geral na presença de uma base apropriada. Em alternativa, podem acoplar-se ácidos alcanóicos(C₂-C₄), ou os seus derivados substituídos de forma apropriada com um composto com a Fórmula I em que R¹ é hidroxilo, com a ajuda de um agente de acoplamento tal como carbodi-imida. Para a preparação dos compostos com a Fórmula I nos quais R¹ é carbamoilo ou carbamoilo substituído, os agentes de carbamoilação apropriados são, por exemplo, cianatos ou isocianatos de alquilo ou arilo. geralmente na presença de

uma base apropriada. Em alternativa, podem gerar-se intermediários apropriados, tais como os derivados como o cloroformiato ou o carbonilimidazolilo de um composto com a Fórmula I no qual R^1 é hidroxilo, por exemplo por tratamento desse derivado com foscénio (ou com um equivalente de foscénio) ou com carbonildi-imidazole. Pode então fazer-se reagir o intermediário resultante com uma amina ou amina substituída apropriada para se obter o derivado de carbamoilo pretendido.

Podem preparar-se os compostos com a fórmula I nos quais R^1 é aminocarbonilo ou aminocarbonilo substituído por aminólise de um intermediário apropriado em que R^1 é carboxilo.

A activação e o acoplamento de compostos com a fórmula I em que R^1 é carboxilo pode ser levada a cabo por uma diversidade de métodos conhecidos dos especialistas da técnica. Incluem-se nos métodos apropriados a activação do carboxilo sob a forma de uma halogeneto de acilo, uma azida, um anidrido simétrico ou misto, ou um éster activo com a reactividade apropriada para o acoplamento com a maina pretendida. Podem encontrar-se extensivamente exemplos desses tipos de intermediários e da sua obtenção na literatura, por exemplo M. Bodansky e A. Bodansky, "The practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, New York, 1984. Podem isolar-se os compostos resultante com a fórmula I, e purificar-se pelos métodos habituais, tais como a remoção do solvente e a recristalização ou a cromatografia.

São fáceis de adquirir ou podem sintetizar-se facilmente por especialistas da técnica as matérias primas para os esquemas reaccionais descritos acima (por exemplo aminas, quinazolinas e grupos protectores de amina), utilizando os métodos habituais da síntese orgânica. Por exemplo, as sínteses dos derivados de 2,3-dihidro-1,4-benzoxazina encontram-se descritas em

R. C. Elderfield, W. H. Todd, S. Gerber, Cap. 12 de "Heterocyclic Compounds", Vol. 6, R. C. Elderfield, Ed., John Wiley and Sons, Inc. n. y., 1957. Os Compostos de 2,3-dihidro-1,4-benzoxazina encontram-se descritos por R. C. Elderfield e E. E. Harris no cap. 13 do Volume 6 do livro "Heterocyclic Compounds".

Algumas quinazolininas com a Fórmula I podem existir sob formas solvatadas, tais como as hidratadas. Deve entender-se que a invenção engloba todas essas formas solvatadas, bem como as não solvatadas, que tenham actividade contra doenças hiperproliferativas.

Um sal farmacêuticamente aceitável apropriado de um composto com a fórmula I é, por exemplo, um sal de adição de ácido do correspondente composto que seja suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido orgânico ou inorgânico tal como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metano-sulfônico, benzeno-sulfônico, trifluoroacético, cítrico, láctico ou maleico. Um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto com a fórmula I que seja ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo de lítio, potássio ou sódio; um sal de metal alcalino-terroso, por exemplo um sal de cálcio ou de magnésio; um sal de amônio; ou um sal de uma base orgânica que providencie um cátion fisiologicamente aceitável tal como por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxi)etilamina. Todos esses sais estão incluídos no âmbito desta invenção e podem ser preparados pelos métodos habituais. Por exemplo, podem preparar-se simplesmente contactando as entidades ácidas e básicas, em geral em proporções estequiométricas, em meio aquoso, não aquoso ou parcialmente aquoso, conforme seja apropriado. Recuperam-se os sais por filtração; por precipitação com um não solvente, de preferência um solvente etéreo ou um hidrocarboneto, seguindo-

se uma filtração e a evaporação do solvente, ou, no caso de soluções aquosas, por liofilização.

Alguns dos compostos com a Fórmula I têm átomos de carbono assimétricos. Tais misturas diastereoméricas podem ser separadas aos seus diastereómeros individuais com base nas suas propriedades físicas e químicas diferentes, por métodos conhecidos *per se*, por exemplo por cromatografia e/ou cristalização fraccionada. podem separar-se os enantiómeros transformando as misturas enantioméricas em misturas diastereoméricas por reacção com um composto opticamente activo apropriado (por exemplo um álcool), separando os diastereómeros e transformando (por exemplo hidrolizando) os diastereómeros individuais para se obterem os enantiómeros puros correspondentes. Todos estes isómeros, incluindo as misturas diastereoméricas e os enantiómeros puros, são considerados como parte desta invenção.

Os compostos activos desta invenção são inibidores potentes das proteínas onco-génicas e proto-onco-génicas tirosina quinases da família erbB, tais como o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), erbB2, HER3 ou HER4, e são portanto todos adaptados para a utilização terapêutica como agentes antiproliferativos (por exemplo contra o cancro), em mamíferos, em especial em humanos. Os compostos desta invenção são agentes terapêuticos ou profiláticos, em particular, para o tratamento de uma grande diversidade de tumores humanos (renal, hepático, do rim, da bexiga, da mama, gástrico, do ovário, colo-rectal, da próstata, pancreático, do pulmão, vulval, da tiróide, carcinomas hepáticos, sarcomas, gliolastomas, diversos tumores da cabeça e pescoço), e de outros estados hiperplásticos tais como a hiperplasia benigna da pele (por exemplo psoríase) ou da próstata (por exemplo BHP). Em adição, é expectável que uma quinazolina da invenção presente possa possuir actividade contra uma gama de leucémias de doenças malignas linfóides.

Pode também esperara-se que os compostos activos sejam úteis para o tratamento de outros estados nos quais estejam envolvidas interacções ligando/receptor de expressão aberrante, eventos de activação ou sinalização ligados a diversas tirosina quinases, cuja actividade é inibida pelos agentes com a Fórmula I.

Tais disfunções podem incluir as de natureza neuronal, glial, astrocital, hipotalâmica e outras glandulares, macrofagal, epitelial, estromal, e blastocélica, nas quais estejam envolvidas uma função aberrante, expresssão, activação ou sinalização das tirosina quinases erbB. para além disso, os compostos com a Fórmula I podem ter utilidade terapêutica nas disfunções inflamatória, angiogénica e imunológica que envolvam tanto tirosina quinases já conhecidas como ainda desconhecidas, as quais sejam inibidas pelos compostos com a Fórmula I.

Pode determinar-se pelo procedimento descrito abaixo a actividade *in vitro* dos compostos para a inibição dos receptores de tirosina quinase (e portanto da resposta hiperproliferativa subsequente, por exemplo cancro).

Pode determinar-se a actividade dos compostos activos, *in vitro*, pela extensão da inibição da fosforilação de um substrato exógeno (por exemplo Lys₃- Gastrina ou o copolímero aleatório poliGluTyr (4:1) (I. Posner *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **267** (29), 20638-47, (1992)) sobre tirosina, pelo quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico, por um composto em teste, relativamente a um controlo. Obtém-se receptor EGF humano solúvel, purificado por afinidade (96 ng), utilizando o procedimento em G. N. Gill, W. Weber, Methods in Enzymology, **146**, 82-88, (1987), a partir de células A431 (American Type Culture Collection, Rockville, MD), e pré-incuba-se com EGF (2 µg/mL) em

tampão de fosforilação + vanadato (PBV: HEPES 50 mM, pII 7,4; NaCl 125 mM; MgCl₂ 24 mM; 100 μM de ortovanadato de sódio), num volume total de 10 μL, durante 20-30 minutos à temperatura ambiente. Dilui-se uma solução do composto em teste em sulfóxido de dimetilo (DMSO) em PBV, e misturam-se 10 μL com a mistura de EGF/receptor de EGF, incubando-se durante 10-30 minutos a 30°C. Inicia-se a reacção de fosforilação por adição de 20 μl de ³³P-ATP/mistura de substartos (Lys₃ – gastrina 120 μM (sequência de aminoácidos utilizando o código de uma letra KKKGPWLEEEEEAYGWLDF), Hepes 50 mM pH 7,4, ATP 40 μM, 2 μCi de γ-[³³P]-ATP) à mistura de rEGF/EGF, e incuba-se durante 20 minutos à temperatura ambiente. para-se a reacção por adição de 10 μL de solução de paragem (EDTA 0,5 M pH 8; ATP 2 mM) e 6 μL de HCl 2N. centrifugam-se os tubos a 14.000 RPM, 4°C, durante 10 minutos. pipetam-se 35 μL de sobrenadante de cada tubo para um papel Whatman P81, circular, de 2,5 cm, lava-se o conjunto quatro vezes com ácido acético a 5%, 1 litro por cada lavagem, e seca-se ao ar. Mede-se o [³³P] incorporado por contagem de cintilações no líquido. Subtrai-se de todos os valores, como linha de base, o da incorporação na ausência de substrato (por exemplo lys₃ – gastrina) e calcula-se a percentagem de inibição em relação aos controlos sem a presença de composto em teste.

Tais determinações, levadas a cabo para uma gama de concentrações dos compostos em teste, permitem a determinação de um valor aproximado para o IC₅₀ da inibição *in vitro* da actividade da quinase de EGFR. embora as propriedades inibidoras dos compostos com a Fórmula I varie tal como seria de esperar com a sua estrutura, a actividade evidenciada em geral por estes agentes, determinada do modo acima descrito, encontra-se na gama de IC₅₀=0,0001-30 μM.

Pode determinar-se a actividade dos compostos activos *in vivo*, pela quantidade de inibição de crescimento tumoral devida a um composto em teste,

em relação a um controlo. Medem-se os efeitos inibitórios dos crescimento tumoral de diversos compostos de acordo com os métodos de Corbett T. H., *et al.*, "Tumor Induction relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a note on Carcinogen Structure", Cancer Research, **35**, 2434-2439 (1975) e Corbett, T. H., *et al.*, "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", Cancer Chemother. Rep. (Part 2), **5**, 169-186 (1975), com ligeiras modificações. Induzem-se os tumores no flanco esquerdo por injeção s.c. de 1×10^6 células tumorais em fase logarítmica, cultivadas, (células de carcinoma humano MDA-MB-468, da mama, ou HN5, da cabeça e pescoço), suspensas em 0,10 mL de RPMI 1640. depois de um lapso de tempo suficiente para os tumores se tornarem palpáveis (2 a 3 mm de diâmetro), tratam-se os animais do teste (murganhos atímicos) com o composto activo (formulado por dissolução em DMSO, tipicamente a uma concentração de 50 a 100 mg/mL, seguida de diluição a 1:9 com soro salino ou, em alternativa, por diluição a 1:9 com 0,1% de Pluronic™ P105 em soro salino a 0,9%), pelas vias de administração intraperitoneal (ip) ou oral (po), duas vezes ao dia (isto é, de 12 em 12 horas), durante 5 dias consecutivos. Para se determinar um efeito anti-tumoral, mede-se o diâmetro do tumor em milímetros com um nónio de Vernier, em duas direcções diferentes, e calcula-se a dimensão do tumor utilizando a fórmula: $\text{Massa de tumor} = (\text{comprimento} \times [\text{largura}]^2) / 2$, conforme os métodos de geran, R. I., *et al.*, "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems" Terceira Edição, Cancer Chemother. Rep., **3**, 1-104 (1972). exprimem-se os resultados sob a forma de percentagem de inibição, de acordo com a fórmula: $\text{Inibição}(\%) = (\text{MT}_{\text{controlo}} - \text{MT}_{\text{teste}}) / \text{MT}_{\text{controlo}} \times 100\%$. O local da implantação tumoral no flanco proporciona efeitos reprodutíveis dose/resposta para uma diversidade de agentes quimioterapêuticos, e o método de medição (diâmetro do tumor) é um método de confiança para avaliação de velocidades de crescimento de tumores.

Pode levar-se a cabo a administração dos compostos activos por qualquer método que permita a veiculação dos compostos ao local de actuação (por exemplo às células cancerosas). Incluem-se nestes métodos as vias orais, intraduodenais, a injeção parentérica (incluindo as endovenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou a infusão), a administração tópica, etc.

A quantidade de composto activo administrada depende, evidentemente, do sujeito que se encontra sob tratamento, da severidade do mal, do modo de administração, e da opinião do médico prescrevente. No entanto, uma dosagem eficaz encontra-se na gama de aproximadamente 0,001 – 100 mg/kg, e de preferência 1 a 35 mg/kg, em dose única ou repartida. para um humano médio com 70 kg, isto leva a uma quantidade de 0,05 a 7 g/dia, de preferência 0,2 a 2,5 g/dia.

A composição pode, por exemplo, assumir uma forma adequada para administração por via oral, tal como um comprimido, cápsula, pílula, pó, formulações de libertação sustentada, solução, suspensão, para administração parentérica sob a forma de uma solução estéril, suspensão ou emulsão, para administração tópica como um unguento ou crème, ou para administração rectal sob a forma de um supositório. A composição farmacêutica pode assumir as formas de uma dosagem única adequada a uma administração única, ou de dosagens precisas. A composição farmacêutica conterá um veículo farmacêutico habitual, ou um excipiente, e um composto conforme a invenção como ingrediente activo. Em adição, poderá conter outros agentes medicinais ou agentes farmacêuticos, veículos, adjuvantes, etc.

As composições farmacêuticas conforme esta invenção podem conter 0,1%-95% do composto, de preferência 1%-70%. Em qualquer caso, a

composição ou formulação a administrar conterá uma quantidade de composto activo que constitua uma quantidade eficaz para aliviar ou reduzir os sintomas no sujeito que recebe o tratamento, isto é das doenças hiperproliferativas, durante o decurso do tratamento.

Incluem-se como formas exemplificativas para administração parentérica as soluções ou suspensões dos compostos activos em solução aquosas estéreis, por exemplo em soluções aquosas de propilenoglicol ou de dextrose. Essas formas de dosagem podem ser tamponizadas adequadamente, se tal se pretender.

Incluem-se nos veículos farmacêuticamente adequados os diluentes inertes ou cargas, água e diversos solventes orgânicos. As composições farmacêuticas poderão conter, se tal se pretender, ingredientes adicionais tais como saborizantes, ligantes, excipientes e outros semelhantes. Desta forma, para administração oral, podem utilizar-se comprimidos contendo diversos excipientes, tais como ácido cítrico, em conjunto com vários desintegrantes tais como amido, ácido algínico e determinados silicatos complexos, e com diversos desintegrantes tais como sacarose, gelatina e goma arábica. São além disso habitualmente úteis, para o fabrico de comprimidos, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco. podem também empregar-se composições sólidas de tipo similar como enchimento de cápsulas de gelatina dura ou mole. Incluem-se nos materiais preferidos para essa aplicação, a lactose ou açúcar de leite e os polietilenoglicóis de elevada massa molecular. Quando se pretendam suspensões aquosas ou elixires para administração oral, pode combinar-se o composto activo com diversos agentes edulcorantes e saborizantes, materiais corantes ou pigmentos e, se tal se pretender, agentes emulsionantes ou de suspensão, em conjunto com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol, glicerina, ou combinações destes.

São conhecidos ou tornar-se-ão evidentes para os especialistas da técnica, os métodos para preparação das diversas composições farmacêuticas. Encontram-se exemplos em Remington's Pharmaceutical Sciences., Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edição (1975).

O tratamento de doença hiperproliferativa descrito acima pode ser empregue como terapia única, ou pode envolver, para além do composto activo, uma ou mais substâncias anti-tumorais. Tal tratamento conjunto pode conseguir-se empregando uma dosagem simultânea, sequencial, cíclica ou separada, dos componentes individuais do tratamento.

Levou-se a cabo a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) que é utilizada nos exemplos e preparações seguintes, empregando o seguinte método a não ser que se detalhem modificações em exemplos específicos. Utilizou-se uma coluna embalada Perkin-Elmer Pecosphere™ 3X3C (3mm X 3 cm, C18; obtida de Perkin Elmer Corp., Norwalk, CT 06859) com uma pré-coluna Brownlee™ RP-8 Newgard (7 micron, 3,3mm X 15 mm, obtida da Applied Biosystems Inc., San Jose, CA 95134) a qual havia sido previamente equilibrada a pH 4,50 com tampão de acetato de amónio. Eluíram-se as amostras utilizando um gradiente linear de 0-100% de acetonitrilo/acetato de NH₄ 200 mM de pH 4,50, ao longo de 10 minutos, com um caudal de 3,0 mL/min. Geraram-se cromatogramas na gama de 240-400 nm utilizando um detector de matriz de díodos.

Deverá entender-se que a invenção não se limita às particularizações específicas ilustradas e descritas neste documento, mas que se poderão fazer diversas alterações e modificações sem que tal constitua afastamento em relação ao espírito e ao âmbito da invenção tal como é definido nas reivindicações.

EXEMPLO 1

Cloridrato de (4-azidofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 0,5 horas 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (250 mg, 1,12 mmol) e cloridrato de 4-azidoanilina (200 mg, 1,11 mmol) em 10 mL de álcool isopropílico, arrefeceu-se e filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vazio, a 70°C, 392 mg (98%); p.f. 200-205°C (dec.).

EXEMPLO 2

Cloridrato de (6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 0,5 hora 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (250 mg, 1,12 mmol) e 3-etinilanilina (137 mg, 1,17 mmol) em 10 mL de álcool isopropílico, arrefeceu-se e filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vazio, a 70°C, 338 mg (99%); p.f. 269-270°C.

EXEMPLO 3

(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-[3-(3'-hidroxipropin-il)fenil]-amina

Aqueceu-se ao refluxo durante 5 horas uma mistura de cloridrato de (3'-bromofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina (250 mg, 0,591 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (100 mg), álcool propargílico (600 µL), 7mL de dietilamina seca e purgada com azoto e iodeto cuproso (10 mg), depois

arrefeceu-se e filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou por duas vezes com 2 mL de dietilamina:metanol; 136 mg. Recristalizou-se o sólido de metanol para se obter o produto em título puro, após secagem, em vazio, a 70°C, 73 mg (37%); p.f. 267-268°C .

EEMPLO 4

Cloridrato de [3-(2'-Aminometil-etinil)fenil]-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina

Agitaram-se à temperatura ambiente em 3 mL de tetrahydrofurano, o produto em título do Exemplo 3 (50 mg, 0,149 mmol), trifenilfosfina (60 mg, 0,225 mmol), ftalimida (165 mg, 1,12 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (36 µL, 0,228 mmol), durante 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional a um sólido e sujeitou-se a uma cromatografia rápida sobre silicagel eluindo com acetona a 15% em cloreto de metileno, para se obter [3-(2'-ftalimidometil-etinil)fenil]-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina sob a forma de um sólido puro, que se transformou no seu sal cloridrato por adição de 1 mL de HCl anidro 1M em metanol, seguido de 3 mL de álcool isopropílico. recolheu-se o sal por filtração, secou-se e utilizou-se imediatamente no passo seguinte; 15 mg. Trataram-se estes 15 mg, 0,0323 mmol, com 0,5 mL de hidrato de hidrazina e 1 mL de metanol durante 0,5 horas. evaporou-se a mistura reaccional, em vazio, e isolou-se o produto por cromatografia rápida eluindo com metanol a 10% em cloreto de metileno. Isolou-se o produto em título puro após conversão no sal cloridrato com 1 mL de solução 1 M de HCl em metanol, precipitando-o com álcool isopropílico e éter dietílico e secando-o em vácuo,; 5,6 mg (47%), p.f. 275°C dec.

EXEMPLO 5

Cloridrato de (3-etinilfenil)-(6-nitroquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 3 horas 4-cloro-6-nitroquinazolina (1,00 g, 5,00 mmol) e 3-etinilanilina (1,00 g, 5,30 mmol) em 10 mL de álcool isopropílico, arrefeceu-se e, após 16 horas à temperatura ambiente, filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vazio, a 70°C, 1,27 g (78%); p.f. 255-256°C .

EXEMPLO 6

(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-(4-etinilfenil)-amina

Preparou-se o composto em título pela seguinte sequência de três passos sem purificação dos intermediários. Aqueceram-se ao refluxo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (250 mg, 1,113 mmol) e 4-iodoanilina (268 mg, 1,224 mmol) em 10 mL de álcool isopropílico durante 3 horas, arrefeceu-se à temperatura ambiente e filtrou-se para se obter cloridrato de (4-iodofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina sólido, que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vácuo a 70°C, 396 mg (76%). Aqueceu-se ao refluxo durante 2 horas uma mistura de cloridrato de (4-iodofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina (250 mg, 0,564 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (50 mg), trimetilsililacetileno (160 µL, 1,13 mmol), 4mL de dietilamina seca e purgada com azoto e iodeto cuproso (10 mg), depois arrefeceu-se e concentrou-se em vazio para se obter um resíduo que se fracionou entre clorofórmio e HCl 1N. formou-se [4-(2'-{trimetilsilil}-etinil)fenil]-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina na interface dos dois líquidos e se filtrou e secou em vazio; 170 mg (80%).

Agitaram-se [4-(2'-(trimetilsilil)-etnil)fenil]-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina (100 mg, 0,265 mmol) e carbonato de potássio anidro (125 mg, 0,906 mmol) em 3 mL de metanol e 1 mL de água, à temperatura ambiente, durante 2,5 horas. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e fraccionou-se entre 20 mL de clorofórmio e 20 mL de ácido clorídrico 1N. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio para se obter o produto em título que se triturou com éter dietílico e secou em vazio a 70°C; 81 mg (90%) p.f. 239 dec.

EXEMPLO 7

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etnil-2-metilfenil)-amina

Preparou-se o produto em título pela sequência de três passos seguinte, sem purificação dos intermediários. Aqueceu-se ao refluxo durante 16 horas uma mistura de 3-bromo-2-metil-anilina (1,00 g, 5,37 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (200 mg), trimetilsililacetileno (1,053 g, 10,75 mmol), 10 mL de dietilamina seca e purgada com azoto e iodeto cuproso (910 mg), depois arrefeceu-se e concentrou-se em vazio para se obter um resíduo que se fraccionou entre clorofórmio e HCl 1N. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio para se obter um resíduo de 3-[2'-(trimetilsilil)etnil]-2-metil-anilina, que se purificou por cromatografia rápida sobre silicagel eluindo com hexano:diclorometano 1:1; 200 mg (18%).

Aqueceram-se ao refluxo durante 16 horas 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (104 mg, 0,466 mmol) e 3-[2'-(trimetilsilil)etnil]-2-metil-anilina (100 mg, 0,491 mmol) em 3 mL de álcool isopropílico, arrefeceu-se e filtrou-se para

se obter um resíduo sólido de cloridrato de {3-[2'-(trimetilsilil)etnil]-2'-metilfenil}-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-anilina que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e triturou durante 16 horas com éter dietílico. Determinou-se por cromatografia em camada fina sobre silicagel, eluindo com metanol:clorofórmio 9:1, que se tratava do produto impuro. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre silicagel, eluindo coreto de metileno:metanol a 9:1, para se obter, após concentração e secagem em vazio, o produto puro, 64 mg (33%). Dissolveu-se o produto em 3 mL de metanol e tratou-se com 64 mg de carbonato de potássio anidro, à temperatura ambiente durante 3 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e fraccionou-se entre HCl 1N e clorofórmio. Formou-se na interface das duas fases líquidas o produto sólido, que se filtrou e secou, em vazio,; 40 mg (84%); p.f. 225°C (dec.).

EXEMPLO 8

(6-Amino-quinazolin-4-il)-(3-etnilfenil)-amina

Dissolveu-se cloridrato de (3-etnil-fenil)-(6-nitro-quinazolin-4-il)-amina (500 mg, 1,50 mmol) em 10 mL de ácido fórmico e tratou-se com ditonito de sódio (1,10 g, 6,28 mmol), em porções, á temperatura ambiente. Ao fim de duas horas adicionou-se 120 mL de água á mistura reaccional para terminar a reacção, e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado em vazio a um reíduo que se dissolveu em 100 mL de clorofórmio:metanol 1:1, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um segundo resíduo. Triturou-se este material com 200 mL de solução de bicarbonato de sódio a 5% durante 30 minutos, filtrou-se, lavou-se com água e secou-se em vazio durante 16 horas. Por cromatografia rápida sobre silicagel, eluindo com acetato de etilo, obteve-se (6-amino-quinazolin-4-il)-(3-etnilfenil)-amina pura; 140 mg (34%); p.f. 165°C dec.

EXEMPLO 9

(3-Etinilfenil)-(6-metano-sulfonil-aminoquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 7 horas em 0 mL de 1,2-dicloroetano, o produto em título do Exemplo 8 (100 mg, 0,384 mmol), piridina (140 µL, 1,68 mmol) e cloreto de metano-sulfonilo (99 µL, 1,26 mmol). Arrefeceu-se a mistura reaccional e evaporou-se em vazio para se obter um resíduo que se triturou com 10 mL de HCl 1N, filtrou, e secou em vazio para se obter (3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonil-aminoquinazolin-4-il)-amina; 102 mg (78%) p.f. 248°C dec.

EXEMPLO 10

Cloridrato de (3-etinilfenil)-(6,7-metilenodioxiquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo 4-cloro-6,7-metilenodioxiquinazolina (200 mg, 1,04 mmol) e 3-etinilanilina (127 mg, 1,09 mmol) em 5 mL de álcool isopropílico, durante 16 horas, arrefeceu-se e filtrou-se para se obter o produto em título sólido, que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vazio a 70°C, 266 mg (79%); p.f. > 350°C.

EXEMPLO 11

Cloridrato de ((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-3-etinil-6-metilfenil)-amina

Preparou-se o produto em título pela sequência de três passos seguinte, sem purificação dos intermediários. Aqueceu-se ao refluxo durante 2

horas uma mistura de 4-bromo-2-nitrotolueno (1,50 g, 6,94 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (750 mg), trimetilsililacetileno (3,00 mL, 21,21 mmol) e iodeto cuproso (20 mg) em 20 mL de dietilamina seca e purgada com azoto, arrefeceu-se e concentrou-se em vazio para se obter um resíduo. Dissolveu-se o resíduo em 10 mL de acetato de etilo e diluiu-se com 100 mL de éter de petróleo. Filtraram-se os sólidos e evaporou-se o filtrado em vazio, solidificando o resíduo oleoso para se obter 4-[2'-(trimetilsilil)etnil]-2-nitrotolueno. Reduziu-se este produto à amina por tratamento com ferro em pó (1,76 g, 98,5 mmol) em 30 mL de metanol e 5 mL de ácido clorídrico concentrado, a 80°C, durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional após arrefecimento através de Celite™ e evaporou-se o filtrado em vazio. Retomou-se o resíduo em acetato de etilo e solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio para se obter um óleo 5-[2'-(trimetilsilil)etnil]-2-metilnilina, que solidificou ao repousar: 1,37 g.

Aqueceram-se ao refluxo durante 16 horas o produto acima (185 mg, 0,909 mmol) e 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmol) em álcool tert-butilico. Depois de arrefecer, filtrou-se a mistura reaccional para se obter cloridrato de [2-metil-5-(2'-(trimetilsilil)etnil)-fenil]-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il]-amina pura que se lavou com éter dietílico e secou em vazio; 326 mg (85%). Removeu-se o grupo trimetilsililo dissolvendo o produto acima em 5 mL de metanol e 1 mL de água e tratando-o com carbonato de potássio (320 mg). Depois de agitar durante 1 hora, filtrou-se a mistura e concentrou-se em vazio. Retomou-se o resíduo que se obteve dessa forma em 100 mL de cloreto de metileno e 100 mL de HCl 1N. Extraíu-se a fase aquosa com mais 100 mL de cloreto de metileno. Secou-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um resíduo que se dissolveu em solução metanólica de HCl anidro, concentrou-se e precipitou-se com éter.

Recolheu-se o produto em título sólido por filtração e lavou-se com éter dietílico e depois secou-se em vazio a 70°C; 236 mmg (88%) p.f. 266-267°C.

EXEMPLO 12

Cloridrato de (3-etinilfenil)-(7-nitroquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 3 horas, 4-cloro-7-nitroquinazolina (7,97 g, 38,0 mol) e 3-etinilanilina (4,54 g, 38,8 mmol), em 125 mL de álcool tert-butílico, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e filtrou-se de modo a proporcionar o produto em epígrafe como um sólido que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e se secou em vazio a 70°C; 91,2 mg (23%) pf>400°C.

EXEMPLO 13

Cloridrato de (3-etinilfenil)-[6-(4'-tolueno-sulfonilamino)-quinazolin-4-il]-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 5 minutos, o produto do Exemplo 8 (0,201 mg, 0,774 mmol) e cloreto de 4-tolueno-sulfonilo (0,441 mg, 2,31 mmol), em 3 mL de 1,2-dicloroetano e 0,5 mL de piridina. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, diluiu-se com 75 mL de acetato de etilo e lavou-se duas vezes com água, uma com 75 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 3% e uma com 75 mL de salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um resíduo que se purificou por cromatografia utilizando um Chromatotron™ e eluindo com acetato de etilo, para se obter o produto em título, sólido; 86,7 mg (27%) p.f. 220-222°C.

EXEMPLO 14

Cloridrato de (3-etinilfenil)-{6-[2'-ftalimido-etan-1'-
-ilsulfonilamino]-quinazolin-4-il}-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 16 horas, o produto do Exemplo 8 (0,20 mg, 0,768 mmol) e cloreto de 2-ftalimido-1-etano-sulfonilo (0,615 mg, 2,25 mmol), em 2 mL de 1,2-dicloroetano e 0,5 mL de piridina. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, diluiu-se com 100 mL de clorofórmio e lavou-se com 50 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 3% e com 50 mL de salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um resíduo que se dissolveu no mínimo necessário de cloreto de metileno e se precipitou com éter de petróleo, 188 mg. Purificou-se o precipitado por cromatografia utilizando um Chromatotron™ e eluindo com acetato de etilo, para se obter o produto em título, sólido; 53,4 mg (14%) p.f. 197-200°C.

EXEMPLO 15

Cloridrato de (3-etinilfenil)-(6-guanidinoquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 24 horas, o produto do Exemplo 8 (0,302 mg, 1,16 mmol) e 3,5-dimetilpirazole-1-carboxamidina (0,328 mg, 2,36 mmol), em 10 mL de 1,2-dicloroetano e 0,97 mL de ácido acético, arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e filtrou-se para se obter o acetato do produto pretendido em bruto. Dissolveu-se este produto em 35 mL de metanol e tratou-se durante 15 minutos com 15 mL de solução 1N de HCl anidro em metanol, e precipitou-se com 75 mL de éter dietílico. Recolheu-se o produto em título, por filtração e secou-se em vazio a 70°C; 91,2 mg (23%) p.f. > 400°C.

EXEMPLO 16

(7-Aminoquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina

Dissolveu-se o produto em título do Exemplo 12 (1,039 g, 3,18 mmol) em 50 mL de tetrahydrofurano, 10 mL de metanol e 5 mL de clorofórmio, a 50°C. adicionaram-se dihidrogenofosfito de sódio (NaH_2PO_2 , 3,822 g, 36 mmol) e paládio sobre carbono a 10% (0,19 g), adicionando-se em seguida gota a gota 10 mL de água. Quando se tinham adicionado 3 mL de água a mistura tornou-se obviamente mais homogênea. Ao fim de 1 hora filtrou-se a mistura reaccional através de Celite. Lavou-se a Celite bem com metanol e clorofórmio. Juntaram-se as soluções orgânicas e evaporou-se em vazio obtendo-se um resíduo que se triturou com água, solução aquosa de bicarbonato de sódio a 3%, e se filtrou. Lavou-se o produto sólido em título com água e depois com éter dietílico e secou-se em vazio, 1,054 g (127%, húmido). Recristalizou-se uma parte do produto acima da quantidade mínima de etanol quente e água para se obter, após remoção de uma primeira e pequena colheita de material impuro, o composto em título puro, (43%), p.f. 180°C dec.

EXEMPLO 17

Cloridrato de (3-etinilfenil)-(7-metoxiquinazolin-4-il)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 3 horas, 4-cloro-7-metoxiquinazolina (274 mg, 3,72 mmol) e 3-etilanilina (436 mg, 3,72 mmol) em 15 mL de álcool tert-butílico, arrefeceu-se e filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vazio a 70°C, 977 mg (84%); p.f. 229-231°C.

EXEMPLO 18

Cloridrato de (6-carbometoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 2 horas, 4-cloro-6-carbometoxiquinazolina (100 mg, 0,450 mmol) e 3-etilanilina (53,4 mg, 0,456 mmol) em 2 mL de álcool tert-butilico, arrefeceu-se, diluiu-se com 2 mL de álcool isopropílico e filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de éter dietílico e secou, em vazio, a 70°C, 122 mg (80%); p.f. 232-233°C dec.

EXEMPLO 19

Cloridrato de (7-carbometoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 2 horas, 4-cloro-7-carbometoxiquinazolina (202 mg, 0,907 mmol) e 3-etilanilina (110 mg, 0,939 mmol) em 4 mL de álcool tert-butilico, arrefeceu-se, diluiu-se com 4 mL de álcool isopropílico e filtrou-se para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de éter dietílico e secou, em vazio, a 70°C, 248 mg (80%); p.f. 219,5-221°C dec.

EXEMPLO 20

Cloridrato de [6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina

Adicionaram-se 3-etnilanilina (37 mg, 0,32 mmol) e 4-cloro,6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (90 mg, 0,29 mmol) a isopropanol (1,5 mL) contendo piridina (25µL, 0,32 mmol), e aqueceu-se ao refluxo a mistura durante

4 horas sob uma atmosfera de azoto seco. Removeu-se o solvente em vazio e retomou-se o resíduo em solução de metanol a 10% em clorofórmio e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio, Sujeitou-se o resíduo a uma cromatografia rápida sobre silicagel utilizando acetona a 30% em hexanos para se obterem 81 mg da base livre do composto em título sob a forma de um sólido amarelo-pálido. Dissolveu-se a base livre no volumemínimo de clorofórmio, diluiu-se com vários volumes de éter, e titulou-se com uma solução 1M de HCl em éter para precipitar o produto em título sob a forma do seu sal cloridrato; 90 mg; 71%; p.f. 228-230°C.

EXEMPLO 21

(3-Azidofenil)-(6,7-dimetoquinazolin-4-il)-amina

Adicionou-se em porções, ao longo de 1,5 horas, a uma solução de m-fenilenodiamina (2,66 g, 24,6 mmol) em isopropanol (100 mL) ao refluxo sob uma atmosfera de azoto seco, 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (5,01 g, 22,3 mmol). Completada a adição, aqueceu-se a mistura ao refluxo durante mais 4 horas. Arfeceu-se a mistura a 20°C, filtrou-se o precipitado, lavou-se com isopropanol arrefecido e secou-se em vazio para se obterem 6,97 g (33%) de cloridrato de (3-aminofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amina (CL-EM: 297 (MH⁺). Adicionou-se, a uma solução do produto acima (50 mg, 0,169 mmol) em ácido acético a 80%/H₂O (2 mL), uma solução da NaNO₂ (18,4 mg, 0,186 mmol) em água (100 µL). Após agitação durante 10 minutos a 0°C, adicionou-se uma solução de NaN₃ (12 mg, 0,185 mmol) em água (100 µL). Deixou-se a mistura aquecer até 20°C e agitou-se durante 1,5 horas. Liofilizou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em acetato de etilo e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Por recristalização de

clorofórmio/hexanos obtiveram-se 36 mg do composto em título sob a forma de um sólido branco; p.f. 110-113°C.

EXEMPLO 22

(3-Azido-5-clorofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amina

Adicionaram-se 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,89 mmol) e 5-amino-3-cloroanilina (253 mg, 1,78 mmol) a isopropanol (3 mL) e aqueceu-se ao refluxo durante 16 horas sob uma atmosfera de azoto seco. Depois de arrefecida a 20°C, diluiu-se a mistura reaccional com metanol (5 mL) e o precipitado resultante foi filtrado e seco, em vazio, para se obterem 252 mg (77%) de cloridrato de (3-amino-5-clorofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amina, (p.f. 289-301°C, CL-EM: 331 (MH+1)). Dissolveu-se uma parte deste produto (175 mg, 0,476 mmol) em em ácido acético a 80%/H₂O (12 mL), arrefeceu-se a 0°C, e adicionou-se-lhe uma solução da NaNO₂ (36 mg, 0,516 mmol) em água (300 µL). Após agitação durante 10 minutos a 0°C, adicionou-se-lhe uma solução de NaN₃ (33 mg, 0,50 mmol) em água (300 µL). Deixou-se a mistura aquecer até 20°C e agitou-se durante 16 horas. Filtrou-se o precipitado que se formou, e dissolveu-se em metanol a 10% em clorofórmio, lavou-se a com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o composto em título sob forma de um sólido amarelo; p.f. 205-206°C.

EXEMPLO 23

Cloridrato de (3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonil-quinazolin-4-il)-amina

Aqueceu-se ao refluxo durante 3,5 horas 6-metano-sulfonil-quinazolin-4-ona (200 mg, 0,89 mmol), trifetilfosfina (566 mg, 2,15 mmol) e

tetracloroeto de carbono (815 μ L, 8,92 mmol) em 3 mL de clorofórmio. Evaporou-se o solvente em vazio para se obter um resíduo. Este foi dissolvido em 5 mL de álcool isopropílico e adicionou-se-lhe 3-etinilanilina (156 mg, 1,33 mmol) e aqueceu-se ao refluxo durante 16 horas. Filtrou-se a mistura reaccional depois de arrefecida, lavou-se com o mínimo de álcool isopropílico arrefecido e secou-se em vazio a 70°C durante 16 horas para se obter o composto em título puro; 63 mg (20%) p.f. 281-282°C.

EXEMPLO 24

Cloridrato de (6-etano-sulfonil-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina

Aqueceu-se ao refluxo durante 16 horas 6-etano-sulfonil-quinazolin-4-ona (100 mg, 0,48 mmol), trifetilfosfina (305 mg, 1,16 mmol) e 3 mL tetracloroeto de carbono. Evaporou-se o solvente em vazio para se obter um resíduo. Este foi dissolvido em 5 mL de álcool isopropílico e adicionou-se-lhe 3-etinilanilina (68 mg, 0,58 mmol) e aqueceu-se ao refluxo durante 1 hora. Filtrou-se a mistura reaccional depois de arrefecida, lavou-se com o mínimo de álcool isopropílico arrefecido e secou-se em vazio a 70°C durante 16 horas para se obter o composto em título puro; 70 mg (42%) p.f. 239-240°C.

EXEMPLO 25

Cloridrato de (6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amina

Aqueceram-se ao refluxo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (500 mg, 2,23 mmol) e 3-(2'-trimetilsilil-etinil)-4-fluoroanilina (507 mg, 2,4 mmol) em 5 mL de álcool tert-butilico, durante 16 horas, arrefeceu-se e filtrou-se para se obter cloridrato de (6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-(3'-trimetilsilil)amina sólido

que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico e secou em vazio a 70°C, 832 mg (83%). Fez-se reagir este produto em 10 mL de metanol e 1 gota de água, contendo 250 mg de carbonato de potássio durante 3 horas. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado em vazio. Triturou-se o resíduo durante 1 hora com ácido Clídrico 1N, filtrou-se e lavou-se com a quantidade mínima de água e depois metanol, e secou-se em vazio; 506 mg (63%) p.f. 229 dec.

Tinha-se preparado a 3-(2'-trimetilsilil-etinil)-4-fluoroanilina, que se utilizou acima, a partir de 3-bromo-4-fluoroanilina (7,0 g, 74 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (1m4 g), trimetilsililacetileno (7,2 g, 74 mmol) e iodeto cuproso (40 mg), em 140 mL de dietilamina seca purgada com azoto, que se aqueceu ao refluxo durante 16 horas. Filtrou-se a mistura reaccional depois de arrefecida através de Celite, e lavou-se a Celite com éter. Juntaram-se os filtrados e evaporou-se a um resíduo que se purificou por cromatografia rápida sobre silicagel eluindo com 355 de hexanos em cloreto de metileno Evaporaram-se em vazio as fracções que continham a 3-(2'-trimetilsilil-etinil)-4-fluoroanilina a um resíduo, e utilizou-se sem purificação adicional.

EXEMPLO 26

Cloridrato de (6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[(3-propin-1-il)-fenil]-amina

Aqueceram-se ao refluxo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (585 mg, 2,60 mmol) e 3-(propin-1-il)anilina (361 mg, 2,74 mmol) em 5 mL de álcool tert-butílico, durante 16 horas, arrefeceu-se e filtrou-se para se obter cloridrato de (6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[3-(propin-1-il)fenil]amina sólido que se lavou com 5 mL de álcool isopropílico e com 25 mL de éter e depois se secou em vazio a 70°C, 869 mg (94%); p.f. 260-261°C.

A 3-(propin-1-il)anilina utilizada acima havia sido preparada a partir de 3-bromo-nitrobenzeno em quatro passos. Aqueceu-se ao refluxo durante 16 horas 3-bromo-nitrobenzeno (5,0 g, 24,7 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (1,0 g), trimetilsilil-acetileno (3,6 g, 37 mmol) e iodeto cuproso (20 mg) em 20 mL de dietilamina seca e purgada com azoto. Arrefeceu-se a mistura reaccional, diluiu-se com 50 mL de cloreto de metileno e 50 mL de ácido clorídrico 1N e filtrou-se. Retomou-se a fase orgânica que se secou sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um resíduo. Purificou-se o 3-trimetilsililetinilnitrobenzeno por cromatografia rápida sobre silicagel eluindo com hexanos:cloreto de metileno a 2:1, Evaporaram-se em vazio as fracções que continham o material puro para se obter 3-trimetilsililetinil-nitrobenzeno (4,6 g). Dissolveram-se 4,0 g deste produto em 30 mL de metanol e 1 gota de água, contendo 1,16 g de carbonato de potássio. Ao fim de 1 hora evaporou-se a mistura reaccional e diluiu-se com 100 mL de cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com 100 mL de ácido clorídrico 1 N, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um resíduo (2,96 g). Dissolveram-se 790 mg deste produto em 10 mL de benzeno e tratou-se com hidróxido de potássio a 87% finamente pulverizado (377 mg, 5,91 mmol), iodeto de metilo (2 mL) e 10 mg de 18-Coroa-6 (Aldrich), ao refluxo durante 16 horas. Adicionou-se mais 0,5 mL de iodeto de metilo e continuou-se a aquecer ao refluxo durante mais 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional que se evaporou em vazio a um resíduo que se diluiu com 1000 mL de cloreto de metileno e lavou com 100 mL de ácido clorídrico 1N, secou sobre sulfato de magnésio, filtrou e evaporou em vazio a um óleo. Purificou-se este óleo por cromatografia rápida sobre silicagel eluindo com hexanos:cloreto de metileno a 1:1. Evaporaram-se em vazio as fracções contendo 3-(propin-1-il)-nitrobenzeno puro, a um óleo que se utilizou sem purificação adicional; 530 mg (61%). Aqueceu-se ao refluxo durante 1 hora 3-(propin-1-il)-nitrobenzeno (530 mg, 3,3 mmol), ferro em pó (400 mg, 7,27 mmol), 3 mL de ácido clorídrico concentrado e 10 mL de metanol. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se em vazio a um sólido que se retomou em 100

mL de cloreto de metileno e 100 mL de hidróxido de sódio 1N. Filtraram-se as duas fases e separou-se então a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio a um óleo que se utilizou directamente na preparação do composto em título; 321 mg (78%).

EXEMPLO 27

Cloridrato de [6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]- -(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amina

Fizeram-se reagir 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (140 mg, 0,446 mmol) e 3-etinil-4-fluoroanilina 866 mg, 0,452 mmol) em isopropanol ao refluxo (3 mL) durante 16 horas sob atmosfera de N₂. Removeu-se o solvente em vazio e retomou-se o resíduo em CHCl₃ e solução aquosa saturada de NaHCO₃. Extraíu-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Sujeitou-se o produto em bruto a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com 40% de acetona em diclorometano para se obterem 116 mg do produto em título sob forma da sua base livre. Dissolveu-se este óleo no volume mínimo de CHCl₃, diluiu-se com vários volumes de éter e titulou-se com solução 1M de HCl em éter para precipitar o produto em título sob a forma de um sólido branco (99 mg; 50%; P.F. 170-190°C (dec.); CL-EM: 412 (MH⁺); anal. HPLV s/ RP-18 à T.A.: 4,33 min.).

EXEMPLO 28

Cloridrato de [6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]- -(5-etinil-2-metil-fenil)-amina

Aqueceram-se a 110°C durante 36 horas e sob atmosfera de N₂ 4-

cloro-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (153 mg, 0,49 mmol), piridina (40 µL) e 3-etinil-6-metilanilina (71 mg, 0,54 mmol) em DMF (3 mL). Removeu-se o solvente em vazio e retomou-se o resíduo em CHCl₃ e solução aquosa saturada de NaHCO₃. Extraíu-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Sujeitou-se o produto em bruto a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com 40% de acetona em diclorometano para se obterem 40 mg do produto em título sob forma da sua base livre. Dissolveu-se este óleo no volume mínimo de CHCl₃, diluiu-se com vários volumes de éter e titulou-se com solução 1M de HCl em éter para precipitar o produto em título sob a forma de um sólido branco (P.F. 170-185°C (dec.); CL-EM: 408 (MH⁺); anal. HPLV s/ RP-18 à T.A.: 3,93 min.).

EXEMPLO 29

Cloridrato de [6,7-bis-(2-cloro-etoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etnil-fenil)-amina

Aqueceram-se ao refluxo durante 2,5 horas e sob atmosfera de N₂ 4-cloro-6,7-bis-(2-cloro-etoxi)-quinazolina (600 mg, 1,87 mmol) e 3-etnil-anilina (219 mg, 1,87 mmol) em isopropanol (15 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional até 20°C, e o produto que precipitou foi filtrado, lavado com isopropanol e éter e seco em vazio. (707 mg; 86%; P.F. 230-240°C (dec.); CL-EM: 402 (MH⁺); anal. HPLV s/ RP-18 à T.A.: 5,35 min.).

EXEMPLO 30

Cloridrato de [6-(2-cloro-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etnil-fenil)-amina

Preparou-se o produto em título a partir de 4-cloro-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (399 mg, 1,26 mmol) e 3-etnilanilina (147 mg, 1,26 mmol) tal

como se descreveu no Exemplo 29. (515 mg; 94%; P.F. 215-225°C (dcc.); CL-EM: 398 (MH⁺); anal. HPLV s/ RP-18 à T.A.: 4,85 min.).

EXEMPLO 31

6,7-Bis—(2-acetoxi-etoxi)-4-(3-etinil-fenilamino)-quinazolina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 29 (200 mg, 0,456 mmol) com acetato de césio (1,75 g, 9,12 mmol) em DMf (3 mL), a 120°C, sob atmosfera de N₂, durante 16 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre salmoura e CHCl₃, e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secouse sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um óleo (277 mg) que se recristalizou de CH₂Cl₂/hexano. (184 mg; 90%; P.F. 137-138 °C; CL-EM: 450 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 4,64 min.).

EXEMPLO 32

Cloridrato de 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-hidroxi- -etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-etanol

Tratou-se uma solução de 6,7-bis-(2-acetoxi-etoxi)-4-(3-etinil-fenil-amino)-quinazolina (199 mg, 0,443 mmol) em metanol (3 mL), com solução aquosa 7M de KOH (0,25 mL). Agitou-se a mistura a 20°C durante 2 horas e removeu-se o solvente em vazio. Lavou-se o resíduo sólido com água para lhe retirar os sais, e secou-se azeotropicamente dissolvendo-o em acetonitrilo e concentrando em vazio, por duas vezes, para se obterem 116 mg do produto em título sob a forma da sua base livre. Transformou-se este material no seu sal de HCl conforme o método utilizado no Exemplo 28. (115 mg; 65%; P.F. 215-218 °C (dec.); CL-EM: 366 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 3,08 min.).

EXEMPLO 33

6-(2-Acetoxi-etoxi)-4-(3-etinil-fenil-amino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 30 (160 mg, 0,368 mmol) com acetato de céσιο (707 mg, 3,68 mmol) em DMf (3 mL), a 120°C, sob atmosfera de N₂, durante 16 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre salmoura e CHCl₃, e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um resíduo (285 mg) que se recristalizou de CH₂Cl₂/hexano. (134 mg; P.F.84-87 °C; CL-EM: 422 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 4,38 min.).

EXEMPLO 34

Cloridrato de [7-(2-cloro-etoxi-6-(2-metoxi-etoxi)-
-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Preparou-se este produto a partir de 4-cloro-7-(2-cloro-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (600 mg, 1,89 mmol) e 3-etinil-anilina (147 mg, 1,26 mmol) tal como se descreveu para o Exemplo 29. (737 mg; 90%; P.F. 225-235 °C (dec.); CL-EM: 398 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 4,89 min.).

EXEMPLO 35

7-(2-Acetoxi-etoxi)-4-(3-etinil-fenil-amino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 34 (160 mg, 0,368 mmol) com acetato de céσιο (707 mg, 3,68 mmol) em DMf (3 mL), a 120°C, sob atmosfera de N₂, durante 16 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre

salmoura e CHCl_3 , e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um resíduo (288 mg) que se recristalizou de acetato de etilo/hexanos. (134 mg; P.F. 84-87 °C; CL-EM: 422 (MH^+); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 4,43 min.).

EXEMPLO 36

Cloridrato de 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-hidroxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-
etanol

Tratou-se uma solução do produto em título do Exemplo 35 (149 mg, 0,354 mmol) em metanol (3 mL), com solução aquosa 5M de KOH (0,25 mL). Agitou-se a mistura a 20°C durante 30 minutos e removeu-se o solvente em vazio. Lavou-se o resíduo sólido com água para lhe retirar os sais, e secou-se azeotropicamente dissolvendo-o em acetonitrilo e concentrando em vazio, por duas vezes, para se obterem 100 mg do produto em título sob a forma da sua base livre. Transformou-se este material no seu sal de HCl conforme o método utilizado no Exemplo 28. (87 mg; 65%; P.F. 230-235 °C (dec.); CL-EM: 380 (MH^+); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 3,42 min.).

EXEMPLO 37

Dicloridrato de (3-etinil-fenil)-{6-(2-metoxi-etoxi)-7-[2-(4-metil-
-piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolin-4-il}-amina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 34 (110 mg, 0,253 mmol) em DMF (2 mL) com N-metil-piperazina (281 μL , 2,53 mmol), a 110°C, durante 16 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre CHCl_3 e solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Lavaram-se os extractos orgânicos com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vazio. Sujeitou-se o

produto em bruto a uma cromatografia sobre silicagel utilizando metanol a 15% em CH₂Cl₂, para se obterem 56 mg do produto em título puro sob a forma da sua base livre. Dissolveu-se este sólido branco num volume mínimo de CHCl₃, e titulou-se com dois equivalentes de HCl 1M em éter para precipitar o produto em título sob a forma de um sólido branco (65 mg; 48%; P.F. 130-142 °C (dec.); CL-EM: 462 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 3,69 min.).

EXEMPLO 38

Dicloridrato de (3-etinil-fenil)-[7-(2-imidazol-1-il-etoxi)- -6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]-amina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 34 (110 mg, 0,253 mmol) em DMF (2 mL) com imidazole (172 mg, 2,53 mmol), a 110°C, durante 48 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre CHCl₃ e solução aquosa saturada de NaHCO₃. Lavaram-se os extractos orgânicos com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Sujeitou-se o produto em bruto (119 mg) a uma cromatografia sobre silicagel utilizando metanol a 10% em CH₂Cl₂, para se obterem 85 mg do produto em título puro sob a forma da sua base livre. Dissolveu-se este sólido branco num volume mínimo de CHCl₃, e titulou-se com dois equivalentes de HCl 1M em éter para precipitar o produto em título sob a forma de um sólido branco (95 mg; 75%; P.F. 220-227 °C (dec.); CL-EM: 430 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 3,75 min.).

XXX

EXEMPLO 39

Dicloridrato de (3-etinil-fenil)-[6-(2-imidazol-1-il-etoxi)- -7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]-amina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 30 (110 mg, 0,253

mmol) em DMF (2 mL) com imidazole (172 mg, 2,53 mmol), a 110°C, durante 48 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre CHCl₃ e solução aquosa saturada de NaHCO₃. Lavaram-se os extractos orgânicos com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Sujeitou-se o produto em bruto (125 mg) a uma cromatografia sobre silicagel utilizando metanol a 10% em CH₂Cl₂, para se obterem 86 mg do produto em título puro sob a forma da sua base livre. Dissolveu-se este sólido branco num volume mínimo de CHCl₃, e titulou-se com dois equivalentes de HCl 1M em éter para precipitar o produto em título sob a forma de um sal dicloridrato sólido branco (95 mg; 78%; P.F. 85-100 °C (dec.); CL-EM: 430 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 4,13 min.).

EXEMPLO 40

Dicloridrato de (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoxi-etoxi)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-quinazolin-4-il]-amina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 30 (107 mg, 0,245 mmol) em DMF (2 mL) com morfolina (214 µL, 2,45 mmol), a 80°C, durante 24 horas. Verteu-se a mistura reaccional por sobre CHCl₃ e solução aquosa saturada de NaHCO₃. Lavaram-se os extractos orgânicos com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Sujeitou-se o produto em bruto (168 mg) a uma cromatografia sobre silicagel utilizando metanol a 7,5% em CH₂Cl₂, para se obterem 65 mg do produto em título puro sob a forma da sua base livre. Dissolveu-se este sólido branco num volume mínimo de CHCl₃, e titulou-se com dois equivalentes de HCl 1M em éter para precipitar o produto em título sob a forma de um sólido branco (88 mg; 59%; P.F. 115-130 °C (dec.); CL-EM: 449 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 4,00 min.).

EXEMPLO 41

Cloridrato de 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-
-metoxi-etoxi)-quinazonil-6-iloxi]-etanol

Tratou-se o produto em título do Exemplo 33 (149 mg, 0,354 mmol) em metanol (3 mL) com solução aquosa 5M de KOH (0,25 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 20°C, durante 30 minutos, antes de se retirar o solvente em vazio. Lavou-se o resíduo sólido com água para se retirarem os sais, e secou-se azeotropicamente por dissolução, duas vezes, em acetonitrilo, e concentrou-se em vazio para se obterem 95 mg do produto em título sob a forma da sua base livre. Converteu-se este material no seu sal de HCl, de acordo com o método utilizado no Exemplo 28 (89 mg; 61%; P.F. 190-215 °C (dec.); CL-EM: 380 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 3,66 min.).

EXEMPLO 42

Cloridrato de (6,7-dietoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Aqueceram-se 6,7-dietoxiquinazolin-4-ona (120 mg, 0,512 mmole), trifenilfosfina (295 mg, 1,126 mmole) e 3 mL de tetracloreto de carbono, ao refluxo durante 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio para se obter um resíduo que se diluiu com 3 mL de álcool isopropílico e 3-etinilanilina (66 mg, 0,563 mmole), e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Filtrou-se a mistura reaccional arrefecida para se obter o produto em título sólido que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico, e secou-se em vazio a 70°C, 140 mg (75%); p.f. 269-270°C.

EXEMPLO 43

Cloridrato de (6,7-dietoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amina

Aqueceram-se 4-cloro-6,7-dietoxiquinazolina (200 mg, 0,792 mmole) e trimetilsililetinil-2-metil-anilina (168 mg, 0,871 mmole) em 4 mL de álcool tert-butilico ao refluxo, durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com 5 mL de éter etílico, e filtrou-se para se obter cloridrato de (6,7-dietoxi-quinazolin-4-il)-[3-(2'-trimetilsilil-etinil)-2-metil-fenil]-amina sólido, que se lavou com éter etílico, e secou-se em vazio a 70°C. Des-sililou-se este material directamente por tratamento com 2 mL de metanol, contendo uma gota de água e 100 mg de carbonato de potássio, durante 0,5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional heterogénea através de Celite, e evaporou-se em vazio para se obter um resíduo que se dissolveu em solução 1N de HCl em metanol, em excesso, precipitando-se com éter etílico, filtrou-se e secou-se em vazio a 70°C, para se obter o produto em título; 160 mg (75%); p.f. 258-259,5°C.

EXEMPLO 44

Cloridrato de (3-etinil-fenil)-(6-metil-quinazolin-4-il)-amina

Adicionou-se 6-metil-quinazolin-4-ona (350 mg, 2,18 mmole) a uma suspensão de trifenilfosfina sobre suporte polimérico (da Fluka, 3,63 g a cerca de 3 mmole de P/g de resina; 10,9 mmole) numa mistura de CCl₄ (3,35 g, 21,80 mmole) e 1,2-dicloroetano (10 mL). Aqueceu-se a mistura até 60°C durante 2 horas e retirou-se então o polímero por filtração, e lavou-se com dicloroetano. Reuniu-se o filtrado num balão contendo 3-etinil-anilina (0,644 g, 2,18 mmole), e concentrou-se para se obterem 5 mL por evaporação. Após aquecimento ao refluxo, durante 4 horas, sob N₂, seguido por arrefecimento até

20°C, recolheu-se por filtração (551 mg; 86%; P.F. 256-257 °C; CL-EM: 260 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 4,41 min.).

EXEMPLO 45

Sal de amónio de ácido 2-{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-etilsulfanil}-propiónico

Adicionou-se o produto em título do Exemplo 34 (150 mg, 0,34 mmole) a uma solução de ácido tioláctico (100 µL, 1,14 mmole) e KOH (150 mg, 2,7 mmole) em DMF desgasificada (5 mL)/H₂O (0,5 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 50°C sob uma atmosfera de N₂, durante 72 horas, e arrefeceu-se então até à temperatura ambiente. Ajustou-se o valor do pH da mistura até cerca de 4,0 com ácido acético, e verteu-se por sobre CHCl₃ e salmoura. Lavaram-se os extractos orgânicos com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa sobre RP 18, utilizando um gradiente de 15% a 100% de CH₃CN a pH de 4,5, acetato de amónio 50 mM, seguida pela liofilização das fracções puras apropriadas para se obter o produto em título (28 mg; 18%; P.F. 95-103 °C (dec.); CL-EM: 468 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,57 min.).

EXEMPLO 46

Sal de amónio de ácido {2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-etilsulfanil}-acético

Preparou-se o produto em título a partir do produto em título do Exemplo 34 e de ácido mercaptoacético, de acordo com o método do Exemplo 45. (3%; CL-EM: 454 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,37 min.).

EXEMPLO 47

[4-(3-Etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-7-ol]

Isolou-se este produto sob a forma de um produto mais lipofílico (por HPLC preparativa sobre RP 18) a partir da mistura reaccional utilizada para se gerar o produto em título do Exemplo 46. (5%; CL-EM: 336 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,60 min.).

EXEMPLO 48

Cloridrato de (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoxi-etoxi)-6-viniloxi-quinazolin-4-il]-amina e de [6-(2-etoxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina

Tratou-se o produto em título do Exemplo 30 (107 mg, 0,245 mmole) com etóxido de sódio em etanol aquecido ao refluxo (3 ml), durante 24 horas. Retirou-se o solvente em vazio e isolou-se o produto por cromatografia rápida sobre silicagel, utilizando acetona a 10%/CH₂Cl₂ para se obterem 30 mg do produto de 6-viniloxilo (33%; P.F. 113-114°C; CL-EM: 362 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 4,84 min.). Fez-se a eluição do derivado de 6-(2-etoxi-etoxilo) sob a forma de um produto mais polar (45 mg), e converteu-se no seu sal de HCl de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 28 (43%; P.F. 220-225°C (dec.); CL-EM: 408 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 4,35 min.).

EXEMPLO 49

Cloridrato de 4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-ol

Hidrolisou-se (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoxi-etoxi)-6-viniloxi-quina-

zolin-4-il]-amina (20 mg; do Exemplo 48) por tratamento com HCl 6M / metanol (30:70; 3 mL) a 50°C, durante 5 dias. Concentrou-se a solução em vazio, e verteu-se por sobre CHCl₃ e salmoura, a um valor de pH de cerca de 7. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto em título, sob a forma da sua base livre (15 mg), que se converteu no seu sal de HCl de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 28 (P.F. 135-150°C (dec.); CL-EM: 336 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,77 min.).

EXEMPLO 50

Cloridrato de 1-{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)- -quinazolin-7-iloxi]-etil}-1H-piridin-4-ona

Adicionou-se NaH (30 mg de 60% em óleo mineral, 0,77 mmole) a DMF anidro (2,0 mL), seguido por pirid-4-ona (79 mg, 0,83 mmole). Agitou-se a mistura reaccional durante 40 minutos, a 22°C, até que todos os sólidos se dissolvessem e até que a evolução de H₂ terminasse. Adicionaram-se o produto em título do Exemplo 34 (120 mg, 0,28 mmole) e iodeto de tetrabutylamónio (15 mg) e agitou-se a mistura reaccional a 22°C, durante 7 dias, sob N₂. Dissolveram-se pirid-4-ona (79 mg) e NaH (30 mg de 60%) adicionais em DMF (2 mL), e adicionou-se a solução à mistura reaccional. Após mais 4 dias de agitação, verteu-se a mistura por sobre CHCl₃ e salmoura. Secaram-se os extractos orgânicos sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia rápida sobre silicagel, utilizando metanol a 10% / CH₂Cl₂, para se obterem 65 mg da base livre do produto em título, que se converteu no sal mono-cloridrato, de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 28 (66 mg; P.F. 240-248°C (dec.); CL-EM: 457 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,23 min.).

Exemplo 51

Cloridrato de 1-{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoxi-
-etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-etil}-1H-piridin-4-ona

Preparou-se a base livre deste produto a partir do produto do Exemplo 30 e do sal de sódio de pirid-4-ona, tal como se descreveu para o Exemplo 50. Isolou-se a base livre por cromatografia rápida eluindo com metanol a 15% / CHCl₃, e converteu-se no produto em título, de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 28 (32%; P.F. 155-168°C (dec.); CL-EM: 457 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,45 min.).

Exemplo 52

Cloridrato de (3-etinil-fenil)-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-amina

Adicionou-se uma solução 25 mM de 6-metoxi-3H-quinazolin-4-ona em 1,2-dicloroetano a trifenilfosfina sobre suporte polimérico (da Fluka, cerca de 3 mmole de P/g de polímero; 2,5 equivalentes molares) e a tetracloreto de carbono. Aqueceu-se a mistura, com agitação, a 60°C durante 21 horas, arrefeceu-se a 22°C, e adicionou-se uma solução 30 mM de 3-etinilanilina (1,5 equivalentes molares) em t-butanol. Aqueceu-se então a mistura reaccional resultante, com agitação, a 60°C durante 18 horas, seguido por arrefecimento para 22°C. Retirou-se o polímero por filtração, e lavou-se por duas vezes com metanol. Adicionaram-se as soluções metanólicas e lavagem ao filtrado, e concentrou-se a solução em vazio, para se obter o produto em título (73%; CL-

EM: 276 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP 18 à TA: 5,82 min.). Para estes casos, o sistema de HPLC RP sobre RP 18 analítica consistia num amstrador automático Waters 717 (marca registada), num "Photodiode Array Detector" Waters 996 (marca registada), e num sistema de ministração de solvente quaternário Waters 600, e controlou-se com software Millenium (marca registada). Cromatografaram-se as alíquotas de amostras utilizando um gradiente linear de 0% a 100% de acetonitrilo/tampão de acetato de amónio 0,2 M (valor de pH de 4,5), durante dez minutos, com um caudal de 3 mL/min., utilizando uma coluna C18 Perkin-Elmer Pecosphere (marca registada) (3 mm X 3 cm).

Prepararam-se os compostos dos Exemplos 53-94, sob a forma dos seus sais cloridratos, de uma forma análoga à utilizada no Exemplo 52, a partir do derivado de 3H-quinazolin-4-ona apropriado e de 3-etinil-anilina:

Exemplo	Produto	Rendimento %	CL-EM (MH+)	HPLC à TA (mins)
53	(6-Cloro-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	60	280, 282	6,44
54	[7-Cloro-6-(2,5-dicloro-fenil-sulfanil)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	51	456, 458	8,74
55	7-Cloro-4-(3-etinil-fenil-amino)-quinazolina-6-carbonitrilo	12	305, 307	6,51
56	[6-Bromo-7-(4-cloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	28	450, 452	8,05

Alumina Column

Exemplo	Produto	Rendimento %	CL-EM (MH+)	HPLC à TA (mins)
57	[6-(4-Bromo-benzilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(3-ctinil-fenil)-amina	50	446, 448	7,99
58	(7-Bromo-6-metilsulfanil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	46	370, 372	6,99
59	{7-Cloro-6-[4-(4-cloro-fenil-sulfanil)-fenoxi]quinazolin-4-il}-(3-etinil-fenil)-amina	82	514, 516	9,45
60	(3-Etinil-fenil)-(7-fenil-sulfanil-quinazolin-4-il)-amina	88	354	7,40
61	(3-Etinil-fenil)-(6-iodo-quinazolin-4-il)-amina	64	372	6,81
62	(3-Etinil-fenil)-(6-trifluorometil-quinazolin-4-il)-amina	53	314	6,73
63	[7-Cloro-6-(4-cloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	78	406, 408	8,06
64	[7-Cloro-6-(4-cloro-fenil-sulfanil)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	68	422, 424	8,45
65	[7-Cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	88	402, 404	7,55

Exemplo	Produto	Rendimento %	CL-EM (MH+)	HPLC à TA (mins)
66	[7-Cloro-6-(4-fluoro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	80	390	7,61
67	[6-(4-Cloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	79	372,374	7,66
68	Ácido 7-bromo-4-(3-etinil-fenil-amino)-quinazolina-6-sulfónico	61	431, 433	6,44
69	(6-Bromo-7-cloro-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	80	358, 360	7,17
70	4-(Etinil-fenilamino)-quinazolina-6-carbonitrilo	72	271	5,84
71	[6-(4-Bromo-fenilsulfanil)-7-cloro-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	70	466, 468	8,56
72	{6-[2-(4-Bromo-fenoxi)-etil-sulfanil]-quinazolin-4-il}-(3-etinil-fenil)-amina	79	476, 478	8,11
73	4-[7-Cloro-4-(3-etinil-fenil-amino)-quinazolin-6-il-sulfanil-metil]-benzonitrilo	85	427, 429	7,56
74	[7-Cloro-6-(3-cloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	80	406, 408	8,10

Exemplo	Produto	Rendimento %	CL-EM (MH+)	HPLC à TA (mins)
75	[6-(3-Bromo-fenoxi)-7-cloro-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	82	450, 452	8,22
76	(7-Cloro-6-fenoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	83	372, 374	7,59
77	[7-Cloro-6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	86	418, 420	8,02
78	[7-Cloro-6-(4-metano-sulfonil-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	73	450, 452	6,73
79	(7-Cloro-6-p-toliloxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	85	386, 388	7,95
80	(3-Etinil-fenil)-[6-(4-fenoxi-fenoxi)-quinazolin-4-il]-amina	81	430	8,29
81	(7-Cloro-6-fenilsulfanil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	80	388, 390	7,96
82	[6-(3-Cloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	77	372, 374	7,71
83	[6-(3,5-Dicloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	61	406, 408	8,30

Exemplo	Produto	Rendimento %	CL-EM (MH+)	HPLC à TA (mins)
84	[6-(2-Cloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	70	372, 374	7,38
85	(7-Cloro-6-metanossulfonil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	74	358, 360	5,74
86	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	62	406, 408	8,14
87	[6-(4-Bromo-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	68	416, 418	7,81
88	[6-(4-Cloro-2-metil-fenoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina	73	386, 388	8,02
89	[7-Cloro-4-(3-etinil-fenil-amino)-quinazolin-6-il-sulfanil]-acetonitrilo **	70	351	6,44
90	(6-Alilsulfanil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	72	318	6,93
91	(7-Cloro-6-propilsulfanil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	69	354, 356	7,79

Exemplo	Produto	Rendimento %	CL-EM (MH+)	HPLC à TA (mins)
92	(7-Cloro-6-metil-sulfanil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	72	326, 328	6,94
93	[7-Cloro-6-(2-metil-sulfanil-etilsulfanil)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	71	386, 388	7,56
94	(6-Cloro-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina	87	310, 312	6,65

** Nestas condições, obteve-se [7-Cloro-4-(3-etinil-fenilamino)-quinazolin-6-ilsulfanil]-acetonitrilo a partir de 2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilsulfanil)-acetamida.

EXEMPLO 95

Cloridrato de (6,7-dibutoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Aqueceram-se 6,7-dibutoxiquinazolin-4-ona (105 mg, 0,362 mmole), trifenilfosfina (208 mg, 0,796 mmole) e 5 mL de tetracloreto de carbono ao refluxo, durante 16 horas, e concentrou-se a mistura reaccional em vazio, para se obter um resíduo que se diluiu com 3 mL de álcool isopropílico e 3-etinilanilina (47 mg, 0,398 mmole), e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Filtrou-se a mistura reaccional arrefecida para se obter cloridrato de (6,7-dibutoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina sólido, que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico, e se secou em vazio, a 70°C, 92 mg (60%); p.f. 247-248°C.

EXEMPLO 96

Cloridrato de (6,7-di-isopropoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Aqueceram-se 6,7-di-isopropoxiquinazolin-4-ona (55 mg, 0,210 mmole), trifenilfosfina (121 mg, 0,462 mmole) e 3 mL de tetracloreto de carbono ao refluxo, durante 16 horas, e concentrou-se a mistura reaccional em vazio, para se obter um resíduo que se diluiu com 3 mL de álcool isopropílico e 3-etinilanilina (30 mg, 0,257 mmole), e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Evaporou-se a mistura reaccional em vazio para se obter o produto em título sólido que se cromatografou numa coluna sobre silicagel, com eluição com acetona a 5% em cloreto de metileno contendo trietilamina a 0,25%. Concentraram-se em vazio as fracções contendo o produto em bruto para se obter um sólido que se dissolveu em 2 mL de HCl 1N em metanol, precipitou-se com éter etílico, filtrou-se e secou-se em vazio, a 70°C, para se obter o produto em título; 140 mg (75%); p.f. 241-242°C.

EXEMPLO 97

Cloridrato de [6-cloro-7-(2-metoxietilsulfanil)- -quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Aqueceram-se 6-cloro-7-(2-metoxietilsulfanil)-quinazolin-4-ona (200 mg, 0,739 mmole), trifenilfosfina (427 mg, 1,63 mmole) e 0,7 mL de tetracloreto de carbono ao refluxo, em 4 mL de 1,2-dicloroetano durante 4 horas, concentrou-se em vazio para se obter um resíduo, diluiu-se com 4 mL de álcool isopropílico e 3-etinilanilina (129 mg, 1,104 mmole), e aqueceu-se ao refluxo durante 16 horas. Filtrou-se a mistura reaccional aquecida para se isolar produto

em bruto, que se cromatografou numa coluna sobre silicagel, com eluição com metanol a 5% em clorofórmio. Concentraram-se em vazio as fracções contendo o produto em bruto para se obter o produto em título sob a forma de um sólido; 23 mg (8,4%); p.f. 230-232°C.

EXEMPLO 98

(6,7-Bis-[2-metoxietoxi]-quinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amina

Aqueceram-se 6,7-bis-[2-metoxietoxi]-4-cloro-quinazolina (90 mg, 0,288 mmole) e 3-(2'-trimetilsililetinil-2-metil-anilina (62 mg, 0,317 mmole) ao refluxo em 4 mL de álcool tert-butilico, durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com 1 mL de álcool isopropilico e filtrou-se para se obter cloridrato de [6,7-bis-(metoxietoxi)-quinazolin-4-il]-[3-(2'-trimetilsilil-etin-1-il)-2-metil-fenil]-amina sólido, que se lavou com 10 mL de éter etílico, e secou-se em vazio a 70°C; 70 mg. Deste material, des-sililaram-se 51 mg directamente por tratamento com 3 mL de metanol contendo uma gota de água e 50 mg de carbonato de potássio, durante 0,5 horas, à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional heterogénea através de Celite, e evaporou-se em vazio para se obter um resíduo, que se secou em vazio a 70°C, para se obter o produto em título sob a forma de uma espuma seca; 38 mg (75%); p.f. 232°C.

EXEMPLO 99

Cloridrato de (6,7-bis-[2-metoxietoxi]-quinazolin-4-il)- -(3-etinil-5'-fluoro-fenil)-amina

Aqueceram-se 6,7-bis-[2-metoxietoxi]-4-cloro-quinazolina (90 mg, 0,288 mmole) e 3-(2'-trimetilsililetinil-5-fluoro-anilina (69 mg, 0,317 mmole) ao refluxo em 3 mL de álcool tert-butilico, durante 5 horas. Diluiu-se a mistura

reaccional arrefecida com 2 mL de álcool isopropílico e filtrou-se para se obter cloridrato de (6,7-bis-metoxietoxi-quinazolin-4-il)-[3-(2'-trimetilsilil-etinil)-5'-fluoro-fenil]-amina sólido, que se lavou com 10 mL de éter etílico, e secou-se em vazio a 70°C; 131 mg. Des-sililou-se este material por dissolução em 3 mL de metanol, contendo uma gota de água e 35 mg de carbonato de potássio, durante 0,5 horas, à temperatura ambiente. Ajustou-se o pH desta mistura reaccional a um valor de 2,5 com solução aquosa 1N de ácido clorídrico, e filtrou-se. Secou-se o sólido em vazio a 70°C, para se obter o produto em título; 92 mg (78%); p.f. 249-250°C.

EXEMPLO 100

Cloridrato de (7-propilsulfanil-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Aqueceram-se 7-propilsulfanil-quinazolin-4-ona (300 mg, 1,36 mmole), trifetilfosfina (785 mg, 2,99 mmole), 1,31 mL de tetracloreto de carbono e 5 mL de clorofórmio ao refluxo, durante 16 horas, e concentrou-se a mistura reaccional em vazio para se obter um resíduo, que se diluiu com 5 mL de álcool isopropílico e 3-etinilanilina (175 mg, 1,49 mmole), e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Concentrou-se a mistura reaccional arrefecida em vazio e purificou-se o resíduo por cromatografia numa coluna sobre silicagel, fazendo-se a eluição com metanol a 10% em clorofórmio. Concentraram-se em vazio as fracções contendo o produto em título puro, sob a forma da amina livre, para se obter um sólido que se adicionou a 3 mL de HCl 1N em metanol. Evaporou-se esta solução em vazio para se obter um resíduo, que se triturou com 4 mL de álcool isopropílico aquecido, arrefeceu-se e filtrou-se. Secou-se em vazio o sólido assim obtido a 70°C, para se obter o produto em título puro; 239 mg (55%); p.f. 229-230°C.

EXEMPLO 101

Cloridrato de [7-(2-metoxietilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina

Do mesmo modo que no Exemplo 42, preparou-se cloridrato de [7-(2-metoxietilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amina a partir de 7-(2-metoxietilsulfanil)-quinazolin-4-ona (200 mg, 0,847 mmole), trifetilfosfina (533 mg, 2,03 mmole) e 3 mL de tetracloreto de carbono com um rendimento de 74%; 233 mg; p.f. 208-209°C.

EXEMPLO 102

Cloridrato de (7-cloro-6-nitro-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Aqueceram-se 7-cloro-6-nitro-quinazolin-4-ona (1,002 g, 4,44 mmole), oxiclreto de fósforo (11,5 g, 7,51 mmole) e pentacloreto de fósforo (1,62 g, 7,74 mmole) ao refluxo, durante 2 horas, e concentrou-se a mistura reaccional em vazio, para se obter um resíduo que se triturou com tolueno e, em seguida, novamente com clorofórmio, e secou-se em vazio para se obter 4,7-dicloro-6-nitro-quinazolina em bruto. Dissolveu-se este produto em 35 mL de álcool isopropílico e 3-etinilanilina (639 mg, 5,45 mmole), e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Filtrou-se a mistura reaccional arrefecida para se obter o produto em título sob a forma de um sólido, que se lavou com 10 mL de álcool isopropílico, e secou-se em vazio a 70°C, 1,055 g (66%); p.f. 230,8-232,6°C.

EXEMPLO 103

Cloridrato de (6-amino-7-cloro-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

Agitaram-se (7-cloro-6-nitro-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina

(166 mg, 0,295 mmole) e ditionito de sódio (207 mg, 1,19 mmole) em 1,5 mL de ácido fórmico, durante 4 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se 45 mL de metanol à mistura reaccional, que se deixou repousar durante 16 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se o precipitado assim obtido, triturou-se com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 3%, durante 0,5 horas, e voltou-se a filtrar. Dissolveu-se o sólido em 20 mL de HCl 1N em metanol, e precipitou-se com 200 mL de éter etílico. Filtrou-se o precipitado e secou-se em vazio a 70°C, para se obter o produto em título, 72 mg (83%); p.f. 260-265°C.

EXEMPLO 104

(3-Etínil-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Agitaram-se cloridrato de (7-cloro-6-nitro-quinazolin-4-il)-(3-etínil-fenil)-amina (100 mg, 0,306 mmole) e metóxido de sódio seco (120 mg, 2,22 mmole) em 2 mL de 2-metilpirrolidin-1-ona seca, durante 8 horas a 30°C. Adicionaram-se 0,93 mL de 3N e 1 mL de água à mistura reaccional arrefecida. Diluiu-se a mistura reaccional com 60 mL de água e extraiu-se por duas vezes com 60 mL de acetato de etilo. Lavou-se o conjunto das fases orgânicas, por três vezes, com 50 mL de água e 50 mL de salmoura, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se em vazio, para se obter o produto em título sob a forma de um sólido; 80 mg (82%); p.f. 213-218°C (dec.).

EXEMPLO 105

Sal de amónio de ácido {2-[4-(3-etínil-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-etilsulfanil}-acético

Preparou-se este produto a partir do produto em título de Exemplo

30 c ácido mercapto-acético, a 22°C durante 10 dias, de acordo com o método delineado em Exemplo 45. (16%; P.F. 98-113°C (dec.); CL-EM: 454 (MH⁺); anal. HPLC sobre RP à TA: 3,24 min.).

PREPARAÇÃO 1

6,7-Bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona

Adicionou-se éter metílico de 2-bromoetilo (69,5 g, 47 mL) a 3,4-dihidroxibenzoato de etilo (36,4 g, 0,200 mole), K₂CO₃ (60,8 g, 0,44 mole) e iodeto de tetrabutílamônio (750 mg), em acetona desgaseificada (400 mL). Agitou-se a mistura reaccional sob N₂ aquecendo-se ao refluxo, durante 64 horas. Adicionou-se éter (600 mL) à mistura e, após agitação, durante 30 minutos a 20°C, retiraram-se os sais precipitados por filtração. Concentrou-se o filtrado em vazio e triturou-se o resíduo com hexano (500 mL) durante 30 minutos, e filtrou-se o 3,4-bis-(2-metoxi-etoxi)-benzoato de etilo sólido em vazio (55,5 g; 93%; P.F. 50-51°C). Tratou-se uma porção deste produto (45,7 g, 0,158 mole) em ácido acético (150 mL) gota a gota com solução aquosa concentrada de HNO₃ (40 mL), a 5°C, e agitou-se a solução durante 24 horas, antes de se verter por sobre H₂O fria (1,6 L). Extraiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo (1,1 L), e lavou-se a fase orgânica por três vezes com 200 mL de H₂O, e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter 4,5-bis-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benzoato (54,3 g) de etilo, sob a forma de um óleo castanho. Dissolveu-se este nitro produto (52,0 g, 0,15 mL) em etanol (1000 mL), contendo 1 equivalente de HCl (gerado no etanol num momento anterior pela adição de 11 mL de cloreto de acetilo), adicionou-se PtO₂•H₂O (1,0 g), e hidrogenou-se a mistura reaccional sob 45 psi de H₂, durante 6 horas. Retirou-se o catalisador por filtração através de Celite, e concentrou-se o filtrado em vazio

para se obter uma suspensão espessa que se diluiu com éter (400 mL). Filtrou-se o sal cloridrato de 2-amino-4,5-bis-(2-metoxi-etoxi)-benzoato de etilo sólido branco e secou-se em vazio (44,7 g; 88%). Dissolveram-se uma porção deste material (42 g, 0,12 mole) e formiato de amónio (7,6 g, 0,12 mole) em formamida (63 mL), e aqueceu-se a mistura reaccional com agitação até 160-165°C, sob uma atmosfera de N₂, durante 3 horas. Adicionou-se H₂O (200 mL) e, após arrefecimento, recuperou-se por filtração o precipitado do produto em título, em bruto, lavou-se com H₂O fria, e secou-se em vazio. Extraiu-se o filtrado por cinco vezes com CHCl₃, e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrou-se em vazio. Combinaram-se o resíduo e o precipitado da quinazolona em bruto, triturou-se em acetonitrilo quente (250 mL), durante 30 minutos, arrefeceu-se até 20°C, e tratou-se com éter (250 mL). Após arrefecimento até 4°C, filtrou-se o sólido branco e secou-se em vazio (30,4 g, 86%; CG-EM m/z 294 (M⁺)).

PREPARAÇÃO 2

4-Cloro-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Adicionou-se cloreto de oxalilo (490 µL, 5,6 mmole), em várias porções, durante 5 minutos, a 6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona (500 mg, 1,7 mmole), da Preparação 1, em CHCl₃ (10 mL) contendo uma gota de DMF. Quando terminou a formação de espumas, aqueceu-se a solução ao refluxo durante 1,5 horas. Retirou-se o solvente em vazio e dissolveu-se o resíduo em 1,2-dicloroetano (20 mL), e lavou-se por duas vezes com 80 mL de solução aquosa saturada de Na₂CO₃. Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, e concentrou-se em vazio para se obter o produto em título sólido (520 mg, 92%; P.F. 108-109 °C).

PREPARAÇÃO 3

4-Cloro-6,7-bis-(2-cloro-etoxi)-quinazolona, 4-cloro-6-(2-cloro-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona e 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona e 4-cloro-7-(2-cloro-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona

Aqueceram-se 6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona (5,4 g, 18,3 mmole), da Preparação 1, e piridina (3,0 mL, 37 mmole) em POCl₃ ao refluxo (22 mL), sob uma atmosfera de azoto seco, durante 2,5 horas. Após a concentração da mistura em vazio, a 60°C, dissolveu-se o resíduo em CHCl₃ (150 mL) e adicionou-se cuidadosamente, em porções e com agitação, uma solução aquosa saturada fria de NaHCO₃ (100 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 10 minutos após se completar a adição, e separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrou-se em vazio. Submeteu-se o resíduo a cromatografia rápida utilizando um gradiente de 20% a 60% de acetato de etilo/hexanos, para se obterem 3,41 g de 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona, 234 mg de 4-cloro-6-(2-cloro-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona, 532 mg de 4-cloro-7-(2-cloro-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona, e 330 mg de 4-cloro-6,7-bis-(2-cloro-etoxi)-quinazolona

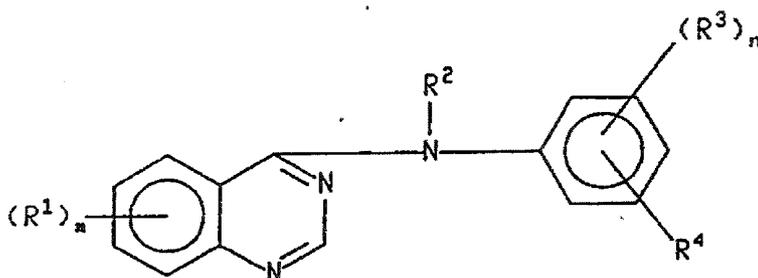
Lisboa, 25 de Outubro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula



(I)

ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que

m seja 1, 2, ou 3;

cada R¹ seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, halo, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, alcoxil(C₁-C₄)carbonilo, nitro, guanidino, ureido, carmaboílo, ciano, trifluorometilo, (R⁶)₂N-carbonilo, e fenil-W-alquilo, em que W seja seleccionado de entre uma ligação simples, O, S e NH;

ou cada R¹ seja seleccionado independentemente de entre ciano-alquilo(C₁-C₄) e R⁹, em que R⁹ seja seleccionado de entre o grupo constituído por R⁵, R⁵O, (R⁶)₂N, R⁷C(=O), R⁵ONH, A e R⁵Y; R⁵ seja alquilo(C₁-C₄); R⁶ seja hidrogénio ou R⁵ em que os R⁵ sejam iguais ou diferentes; R⁷ seja R⁵, R⁵O ou (R⁶)₂N; A seja seleccionado de entre piperidino-, morfolino-, pirrolidino- e 4-R⁵-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, 4-piridon-1-ilo, carboxilalquilo(C₁-C₄), fenoxilo, fenilo, fenilsulfamilo, alcenilo(C₂-C₄), (R⁶)₂-N-carbonilalquilo(C₁-C₄); e Y seja seleccionado de entre S, SO, SO₂; os grupos alquilo em (R⁶)₂N sejam substituídos opcionalmente com halo ou com R⁹ em que R⁹ seja definido tal

como acima, e os grupos alquilo em R^5 e R^5O sejam substituídos opcionalmente com halo, R^6O ou R^9 , em que R^9 e R^6 sejam definidos tal como acima, e em que os grupos resultantes sejam opcionalmente substituídos com halo ou com R^9 , com a limitação de que um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre e outro heteroátomo não possam ligar-se ao mesmo átomo de carbono, e com a limitação adicional de que se não incluam mais de três unidades " R^9 " em R^1 ;

ou cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre R^5 -sulfonilamino, ftalimidoalquil(C_1 - C_4)sulfonilamino, benzamido, benzeno-sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo, e R^{10} -alcanoil(C_2 - C_4)amino, em que R^{10} seja seleccionado de entre halo, R^6O , alcanoil(C_2 - C_4)oxilo, $R^7C(=O)$, e $(R^6)_2N$; e em que os substituintes benzamido ou benzeno-sulfonilamino ou fenilo ou fenoxilo ou anilino ou fenilsulfanilo de R^1 possam ser opcionalmente conter um ou dois halogéneos, alquilo(C_1 - C_4), ciano, metano-sulfonilo ou alcoxilo(C_1 - C_4);

ou quaisquer dois R^1 , tomados em conjunto com os átomos a que se ligam, incluam um anel com 5-8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo e as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ser de cadeia linear ou, quando contenham pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificadas ou cíclicas;

R^2 seja seleccionado de entre hidrogénio e alquilo(C_1 - C_6);

n seja 1 ou 2 e cada R^3 seja seleccionado independentemente de hidrogénio, alquilo(C_1 - C_6), amino, halo e hidroxilo;

R^4 seja azido ou R^{11} -etinilo, em que R^{11} seja seleccionado de entre

hidrogénio, alquilo(C₁-C₆) substituído opcionalmente, em que os substituintes sejam seleccionados de entre hidrogénio, amino, hidroxilo, R⁵O, R⁵NH e (R⁵)₂N.

2. Um composto conforme a reivindicação 1, em que R² seja hidrogénio e R⁴ seja R¹¹-etnilo, em que R¹¹ seja seleccionado de entre hidrogénio, alquilo(C₁-C₆) substituído opcionalmente, em que os substituintes sejam seleccionados de entre hidrogénio, amino, hidroxilo, R⁵O, R⁵NH e (R⁵)₂N.

3. Um composto conforme as reivindicações 1 ou 2, em que m, seja 1 ou 2, cada R¹ seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, nitro, carbamoilo, ureído, R⁵ substituído opcionalmente com halo, R⁶O, HOC(=O), (R⁶)₂NC(=O), A e (R⁶)₂N;

R⁵O substituído opcionalmente com halo, R⁶O, alcanoil(C₂-C₄)oxilo, HOC(=O), (R⁶)₂NC(=O), A e fenilo;

R⁵NH, (R⁵)₂N, R⁵NH₂, (R⁵)₂NH, R⁵NHC(=O), (R⁵)₂NC(=O), R⁵S fenil-alcoxilo(C₂-C₄), R¹²O, em que R¹² seja HK e K seja alquilo(C₂-C₄), substituído opcionalmente com halo, alcanoil(C₂-C₄)oxilo, HOC(=O), A e R⁶O, R⁷C(=O), (R⁶)₂N, A, R⁶OKO, R⁶OOKNH, C₆H₅Y, CN;

(R⁶)₂NC(=O), R⁵ONH, R⁵S, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, ftalimido-alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, haloalcanoil(C₂-C₄)amino, hidroxialcanoil(C₂-C₄)amino, alcanoil(C₂-C₄)oxi-alcanoil(C₂-C₄)amino, alcoxil(C₁-C₄)acnanoi(C₂-C₄)amino, carboxi-alcanoil(C₂-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilalcanoil(C₂-C₄)amino, carbamoil-alcanoil(C₂-C₄)amino, N-alquil(C₁-C₄)carbamoil-alcanoil(C₂-C₄)amino, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]carbamoilalcanoil(C₂-C₄)amino, aminoalcanoil(C₂-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)aminoalcanoil(C₂-C₄)amino, di-alquil(C₁-C₄)aminoalcanoil(C₂-C₄)amino,

e em que os referidos substituintes fenilo, fenoxilo ou amino de R^1 possam opcionalmente conter como substituintes um ou dois halogéneos, ou grupos alquilo(C_1-C_4) ou alcoxilo(C_1-C_4); ou quaisquer dois R^1 , tomados em conjunto com os carbonos a que se ligam, constituam um anel com 5 a 8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo, ou as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ter uma cadeia linear ou, se contiverem pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificados ou cíclicos;

cada R^3 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, metilo, etilo, amino, halo e hidroxilo;

R^4 seja R^{11} -etinilo em que R^{11} seja hidrogénio.

4. Um composto conforme a reivindicação 3 em que cada R^{11} seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, hidroxilo, amino, hidroxiamino, nitro, carbamoilo, ureído, R^5 substituído opcionalmente com halo, R^6O , $HOC(=O)$, $H_2NC(=O)$;

R^5O substituído opcionalmente com halo, R^6O , alcanoil(C_2-C_4)oxilo, $HOC(=O)$, $(R^6)_2N$, A, fenilo;

R^5NH , $(R^5)_2N$, R^5NH_2 , $(R^5)_2NH$, $R^5NHC(=O)$, R^5S , fenil-alcoxilo(C_1-C_4), e em que os referidos substituintes fenilo de R^1 possam opcionalmente ter um ou dois substituintes halo, R^5 ou R^5O ; ou quaisquer dois R^1 , tomados em conjunto com os carbonos a que se ligam, constituam um anel com 5 a 8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo, ou as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ter uma cadeia

linear ou, se contiverem pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificados ou cíclicos;

5. Um composto conforme a reivindicação 1, em que R^2 seja hidrogénio e R^4 seja azido.

6. Um composto conforme a reivindicação 5, em que m seja 1 ou 2, cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, nitro, carbamoilo, ureído, R^5 substituído opcionalmente com halo, R^6O , $HOC(=O)$, $(R^6)_2NC(=O)$, A e $(R^6)_2N$;

$R^{12}O$ em que R^{12} seja HK e K seja alquilo(C_2-C_4), substituído opcionalmente com halo, alcanoil(C_2-C_4)oxilo, $HOC(=O)$, A e R^6O , $R^7C(=O)$, $(R^6)_2N$, A, R^6OKO , R^6OOKNH , C_6H_5Y , CN;

$(R^6)_2NC(=O)$, R^5ONH , R^5S , alquil(C_1-C_4)sulfonilamino, ftalimidoalquil(C_1-C_4)sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, haloalcanoil(C_2-C_4)amino, hidroxialcanoil(C_2-C_4)amino, alcanoil(C_2-C_4)oxi-alcanoil(C_2-C_4)amino, alcoxil(C_1-C_4)acnanoi(C_2-C_4)amino, carboxialcanoil(C_2-C_4)amino, alcoxi(C_1-C_4)carbonilalcanoil(C_2-C_4)amino, carbamoíl-alcanoil(C_2-C_4)amino, N-alquil(C_1-C_4)carbamoíl-alcanoil(C_2-C_4)amino, N,N-di[alquil(C_1-C_4)]carbamoílalcanoil(C_2-C_4)amino, aminoalcanoil(C_2-C_4)amino, alquil(C_1-C_4)aminoalcanoil(C_2-C_4)amino, di-alquil(C_1-C_4)aminoalcanoil(C_2-C_4)amino, e em que os referidos substituintes fenilo, fenoxilo ou amino de R^1 possam opcionalmente conter como substituintes um ou dois halogéneos, ou grupos alquilo(C_1-C_4) ou alcoxilo(C_1-C_4); ou quaisquer dois R^1 , tomados em conjunto com os carbonos a que se ligam, constituam um anel com 5 a 8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo, ou as porções alquilo dos grupos

alcoxilo ou alquilamino possam ter uma cadeia linear ou, se contiverem pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificados ou cíclicos; e

cada R^3 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, metilo, etilo, amino, halo e hidroxilo;

7. Um composto conforme a reivindicação 6, em que cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, hidroxilo, amino, hidroxiamino, nitro, carbamoilo, ureído, R^5 substituído opcionalmente com halo, R^6O , $HOC(=O)$, $H_2NC(=O)$;

R^5O substituído opcionalmente com halo, R^6O , alcanoil(C_2-C_4)oxilo, $HOC(=O)$, $(R^6)_2N$, A ,fenilo;

R^5NH , $(R^5)_2N$, R^5NH_2 , $(R^5)_2NH$, $R^5NHC(=O)$, R^5S , fenilalcoxilo(C_1-C_4), e em que os referidos substituintes fenilo de R^1 possam opcionalmente ter um ou dois substituintes halo, R^5 ou R^5O ; ou quaisquer dois R^1 , tomados em conjunto com os carbonos a que se ligam, constituam um anel com 5 a 8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo, ou as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ter uma cadeia linear ou, se contiverem pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificados ou cíclicos.

8. Um composto conforme a reivindicação 7, em que R^3 seja halo e R^1 seja hidrogénio ou R^5O .

9. Um composto conforme a reivindicação 8, em que R^5 seja metilo.

10. Um composto conforme a reivindicação 1, seleccionado de entre o grupo constituído por:

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[3-(3'-hidroxipropin-1-il)fenil]-
amina;

[3-(2'-(aminometil)-etinil)fenil]-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-
amina;

(3-etinilfenil)-(6-nitroquinazolin-4-il)amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(4-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metilfenil)-amina;

(6-aminoquinazolin-4-il)-(3-etilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonilaminoquinazolin-4-il)-amina;

(3-etinilfenil)-(6,7-metilenodioxiquinazolin-4-il)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinil-6-metilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(7-nitroquinazolin-4-il)-amina;

(3-etinilfenil)-[6-(4'-tolueno-sulfonilamino)-quinazolin-4-il)-amina;

(3-etinilfenil)-{6-[2'-ftalimido-etan-1'-il-sulfonilamino]-quinazolin-4-il}-amina;

(3-etinilfenil)-(6-guanidinoquinazolin-4-il)-amina;

(7-aminoquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(7-metoxiquinazolin-4-il)-amina;

(6-carbometoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(7-carbometoxiquinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)-amina;

(3-azidofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina;

(3-azido-5-clorofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina;

(4-azidofenil)-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-amina;

(3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonil-quinazolin-4-il)-amina;

(6-etano-sulfonil-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluorofenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[3-propin-1'-il-fenil]-amina.

[6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(5-etinil-2-metilfenil)-
amina;

[6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluorofenil)-
amina;

[6,7-bis-(2-cloro-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina;

[6-(2-cloro-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

[6,7-bis-(2-acetoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-hidroxi-etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-
etanol;

[6-(2-acetoxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

[7-(2-cloro-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

[7-(2-acetoxi-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-hidroxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-
etanol;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-iloxi]-
etanol;

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-quinazolin-6-iloksi]-
etanol;

[6-(2-acetoksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-quinazolin-4-il)-(3-etinil-
fenil)-amina;

(3-etinil-fenil)-{6-(2-metoksi-etoksi)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il-
etoksi)-quinazolin-4-il]}-amina;

(3-etinil-fenil)-[7-(2-metoksi-etoksi)-6-(2-morfolin-4-il)-etoksi]-
quinazolin-4-il]-amina;

(6,7-dietoksiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dibutoxiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-di-isopropoksiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dietoksiquinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amina;

[6,7-bis-(2-metoksi-etoksi)-quinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-
amina;

(3-etinil-fenil)-[6-(2-hidroxi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-quinazolin-
1-il]}-amina;

[6,7-bis-(2-hidroxi-etoksi)-quinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-
amina; e

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-7-iloxi]-
etanol.

11. O composto conforme a reivindicação 1, selecionado do
grupo constituído por:

(6,7-(dipropoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina;

(6,7-(dietoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-5-fluoro-fenil)-amina;

(6,7-(dietoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amina;

(6,7-(dietoxi-quinazolin-4-il)-(5-etinil-2-metil-fenil)-amina;

(6,7-(dietoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-4-metil-fenil)-amina;

(6-aminometil-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amina;

(6-aminometil-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarboniletal-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-etoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

Até 6/10/2010

(6-aminocarboniletil-7-etoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-isopropoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-propoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-isopropoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-propoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarbonilmetil-7-metoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina;

(6-aminocarboniletil-7-isopropoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina; e

(6-aminocarboniletil-7-propoxi-quinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-
amina.

12. O composto conforme a reivindicação 1, selecionado do grupo constituído por:

(6,7-dietoxiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-[6-(2-hidroxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-1-il]-amina;

(3-etinilfenil)-[6-(2-hidroxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-1-il]-amina;

[6,7-bis-(2-hidroxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-1-il]-(3-etinilfenil)-amina;

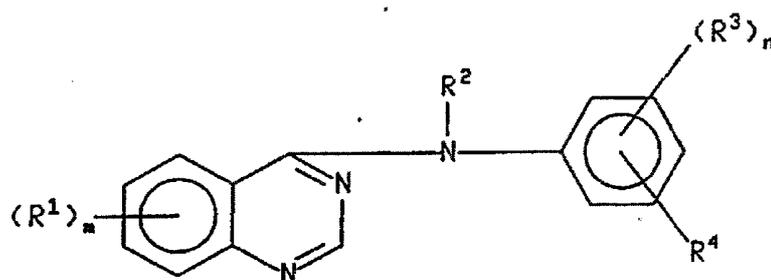
[6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-1-il]-(3-etinilfenil)-amina;

(6,7-dimetoxiquinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina;

(3-etinilfenil)-(6-metano-sulfonilamino-quinazolin-1-il)-amina;

(6-amino-quinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amina.

13. Um processo para preparar um composto com a fórmula



em que

m seja 1, 2, ou 3;

cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre hidrogénio, halo, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxilo, alcoxil(C_1-C_4)carbonilo, nitro, guanidino, ureido, carmaboílo, ciano, trifluorometilo, $(R^6)_2N$ -carbonilo, e fenil-W-alquilo, em que W seja seleccionado de entre uma ligação simples, O, S e NH;

ou cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre cianoalquilo(C_1-C_4) e R^9 , em que R^9 seja seleccionado de entre o grupo constituído por R^5 , R^5O , $(R^6)_2N$, $R^7C(=O)$, R^5ONH , A e R^5Y ; R^5 seja alquilo(C_1-C_4); R^6 seja hidrogénio ou R^5 em que os R^5 sejam iguais ou diferentes; R^7 seja R^5 , R^5O ou $(R^6)_2N$; A seja seleccionado de entre piperidino-, morfolino-, pirrolidino- e 4- R^5 -piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, 4-piridon-1-ilo, carboxilalquilo(C_1-C_4), fenoxilo, fenilo, fenilsulfamilo, alcenilo(C_2-C_4), $(R^6)_2N$ -carbonilalquilo(C_1-C_4); e Y seja seleccionado de entre S, SO, SO₂; os grupos alquilo em $(R^6)_2N$ sejam substituídos opcionalmente com halo ou com R^9 em que R^9 seja definido tal como acima, e os grupos alquilo em R^5 e R^5O sejam substituídos opcionalmente com halo, R^6O ou R^9 , em que R^9 e R^6 sejam definidos tal como acima, e em que os grupos resultantes sejam opcionalmente substituídos com halo ou com R^9 , com a limitação de que um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre e outro heteroátomo não possam ligar-se ao mesmo átomo de carbono, e com a limitação adicional de que se não incluam mais de três unidades " R^9 " em R^1 ; ou cada R^1 seja seleccionado independentemente de entre R^5 -sulfonilamino, ftalimidoalquil(C_1-C_4)sulfonilamino, benzamido, benzeno-sulfonilamino, 3-fenilureído, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo, e R^{10} -alcanoil(C_2-C_4)amino, em que R^{10} seja seleccionado de entre halo, R^6O , alcanoil(C_2-C_4)oxilo, $R^7C(=O)$, e $(R^6)_2N$; e em que os substituintes benzamido ou benzeno-sulfonilamino ou fenilo ou fenoxilo ou anilino ou fenilsulfanilo de R^1 possam ser

opcionalmente conter um ou dois substituintes halogéneo, alquilo(C₁-C₄), ciano, metano-sulfonilo ou alcoxilo(C₁-C₄);

ou quaisquer dois R¹, tomados em conjunto com os átomos a que se ligam, incluam um anel com 5-8 membros que contenha pelo menos um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto; e em que os grupos alquilo e as porções alquilo dos grupos alcoxilo ou alquilamino possam ser de cadeia linear ou, quando contenham pelo menos três átomos de carbono, possam ser ramificadas ou cíclicas;

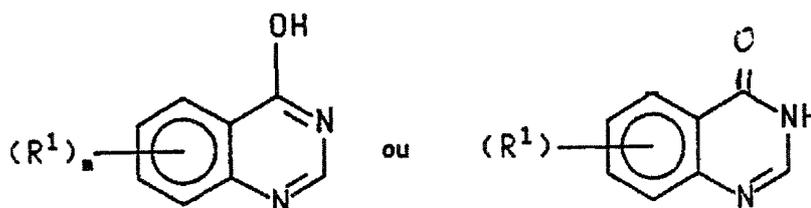
R² seja seleccionado de entre hidrogénio e alquilo(C₁-C₆);

n seja 1 ou 2 e cada R³ seja seleccionado independentemente de hidrogénio, alquilo(C₁-C₆), amino, halo e hidroxilo;

R⁴ seja azido ou R¹¹-etnilo, em que R¹¹ seja seleccionado de entre hidrogénio, alquilo(C₁-C₆) substituído opcionalmente, em que os substituintes sejam seleccionados de entre hidrogénio, amino, hidroxilo, R⁵O, R⁵NH e (R⁵)₂N,

o qual inclua

a) tratar-se um composto com a fórmula

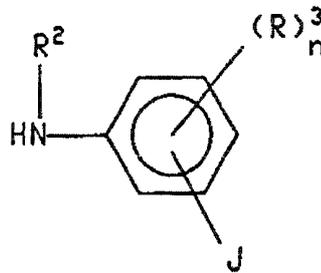


em que R¹ e m sejam tal como se definiram acima, com CCl₄ e uma triarilfosfina

Arilfosfina

substituída opcionalmente, suportada opcionalmente sobre um polímero inerte, com a fórmula Ar_3P em que cada Ar seja um grupo arilo(C_6-C_{10}) substituído opcionalmente, e cada um dos substituintes seja seleccionado independentemente de entre alquilo(C_1-C_6) e

b) tratar-se o produto do passo a) com um composto com a fórmula



na qual R^2 , R^3 e n sejam tal como se definiram acima, e J seja Y ou R^4 , em que R^4 seja tal como se definiu acima, com a limitação de que quando J for Y, então o produto do passo b) deve ainda ser tratado com um alcino.

14. O processo da reivindicação 13, em que cada grupo arilo seja seleccionado de entre fenilo, naft-1-ilo e naft-2-ilo.

15. O processo da reivindicação 14, em que cada grupo arilo seja substituído, independentemente, com entre zero e o número máximo de grupos alquilo(C_1-C_6).

16. O processo da reivindicação 14, em que Ar seja fenilo

17. O processo de qualquer uma das reivindicações 13 a 16, em que a referida triarilfosfina seja suportada sobre um polímero inerte.

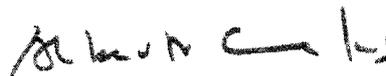
18. O processo da reivindicação 17, em que o referido polímero seja poliestireno com ligações cruzadas por divinilbenzeno.
19. Cloridrato de [6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)-amina.
20. 6,7 Bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolona.
21. 4-Cloro-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
22. Uma composição farmacêutica que inclua um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável tal como reivindicado por uma qualquer das reivindicações 1 a 12 e 19, e um veículo farmacêuticamente aceitável.
23. Um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável tal como reivindicado por uma qualquer das reivindicações 1 a 12 e 19, para utilização como medicamento.
24. A utilização de um composto com fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável tal como reivindicado por uma qualquer das reivindicações 1 a 12 e 19, para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença hiperproliferativa.
25. A utilização tal como reivindicada na reivindicação 24, em que a doença hiperproliferativa seja o cancro.
26. A utilização tal como reivindicada na reivindicação 25, em que a doença hiperproliferativa seja cancro do cérebro, do pulmão, de células

escamosas, da bexiga, gástrico, pancreático, da mama, da cabeça, do pescoço, do esófago, ginecológico ou da tiróide.

27. A utilização tal como reivindicada na reivindicação 24, em que a doença hiperproliferativa seja não cancerosa.

28. A utilização tal como reivindicada na reivindicação 27, em que a doença referida seja uma hiperplasia benigna da pele ou da próstata.

Lisboa, 25 de Outubro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA