

Organización CSA Ltda



27

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-7418

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO(3', 2': 4, 5)

FURO(3, 2-d)PIRIMIDINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/519 // A61P29/00

71. SOLICITANTE

LABORATORIO ALMIRALL S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C., 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

25/01/2008

SS



PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

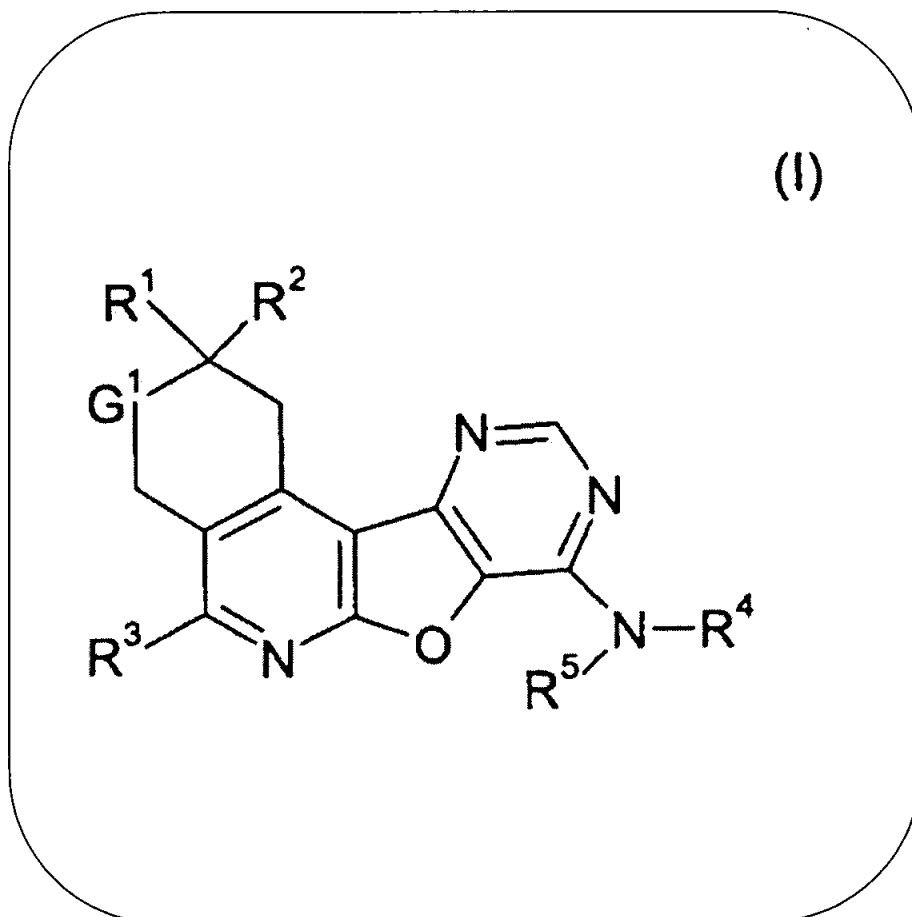
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LABORATORIOS ALMIRALL S.A sociedad constituida y existente bajo las leyes de España . Dirección: Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Joan TARTAVULL MOLL C/Valencia 50 3r, 2a, E-08015 Barcelona, España 2. Luis Miquel PAGES SANTACANA C/Calabria 242, 1º 3a, E-8029 Barcelona, España		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/007218</u> Fecha: <u>21 de julio de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/017078 A1</u> Fecha: <u>15 de febrero de 2007</u>			
6 Título (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO[3',2':4,5]FURO[3,2-d]PIRIMIDINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 491/022</u> <u>A61 K31/519 // A61 P29/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>ES</u>	<u>27 de julio de 2005</u>	<u>P200501840</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-1,690</u> Fecha: <u>8 de enero de 2008</u>			

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/017078 A1

Descripción:

Páginas 54 en el idioma original

Páginas 57 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de un cambio de nombre del solicitante de ALMIRALL PRODESFARMA S.A. a LABORATORIOS ALMIRALL S.A.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

21621
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

188

576
4
Poder general otorgado en el exterior con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad y diseños industriales, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales y licencias.

REPRESENTACION Y PODER

La que suscribe, LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

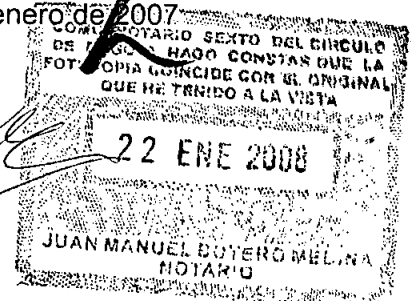
sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, designa a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Firmado en la ciudad de Barcelona, el 23 de enero de 2007

Pío Orviz Pedro Berga
Apoderados

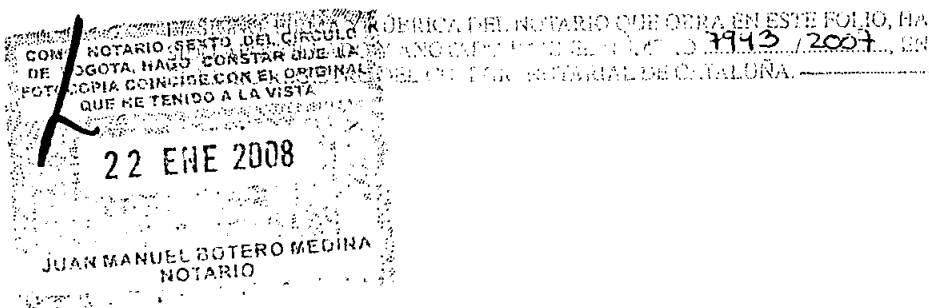


Legalización Consular

LEGITIMACION: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, doy fe:-- Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de "LABORATORIOS ALMIRALL, S.A." (antes "ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.") en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona.----- Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 186 .----- Anotado en mi Libro Indicador del año 2007 (Sección Segunda). Asiento 2.----- En Barcelona, a treinta y uno de enero de dos mil siete.-----



[Handwritten signature]



7R8634233



10/2006



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

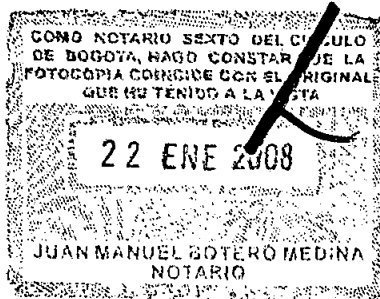
1. País **ESPAÑA**-----
El presente documento público-----
2. ha sido firmado por D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de-----
poder, en representación de Laboratorios Almirall, S.A., con-----
forme Acta número 186/2007, de fecha 31 de enero de 2007.-----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA-----
6. el día 07 de febrero de 2007.---
7. por DON ANTONI BOSCH I CARRERA, Censor Segundo de la Junta-----
Directiva del Colegio Notarial de Cataluña-----
8. bajo el número: -7943/2007-----
9. Sello/timbre : 10. Firma:-----



Antoni Bosch i Carrera
Censor Segundo



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017078 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 491/22 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/007218

(22) International Filing Date: 21 July 2006 (21.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

P200501840 27 July 2005 (27.07.2005) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMI-
RALL PRODESFARMA, S.A. [ES/ES]; Ronda del Gen-
eral Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TALTAVULL
MOLL, Joan [ES/ES]; C/ Valencia, 50 3r, 2a, E-08015
Barcelona (ES). PAGES SANTACANA, Luis, Miquel
[ES/ES]; C/Calabria 242, 1^a 3^a, E-8029 Barcelona (ES).(74) Agents: SRINIVASAN, R, C et al.; J.A. Kemp & CO., 14
South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

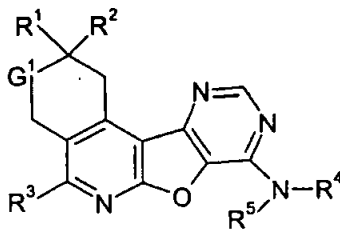
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW PYRIDO[3,2':4,5]FURO[3,2-d]PYRIMIDINE DERIVATIVES

(I)

(57) Abstract: The present invention provides a pyridofuropyrimidine deriva-
tive of formula (I): wherein G¹ represents a group selected from -CR⁶R⁷- and
-O- wherein R⁶ and R⁷ independently represent hydrogen atoms or C₁₋₄ alkyl
groups; R¹ and R² are independently selected from hydrogen atoms and C₁₋₄
alkyl groups; R³ represents a group selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, amino,
hydroxy, mono- C₁₋₄ alkylamino, di- C₁₋₄ alkylamino, C₃₋₈ cycloalkylamino, aryl,
heteroaryl and saturated N-containing heterocyclyl groups which are bound to the
pyridine ring through their nitrogen atom, all of them being optionally substituted
by one or more substituents selected from the group consisting of halogen atoms
and hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy- C₁₋₄ alkyl, aryl-C₁₋₄ 4alkyl, -O(CO)O R⁸,
C₁₋₄ alkoxy, -(CO)NR⁹R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁹R⁹, -SR⁸ and -SO₂NH₂ groups wherein
R⁸ and R⁹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group; R⁴
and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms,C₁₋₄ alkyl groups, hydroxyl- C₁₋₄ alkyl groups and groups of formula (II): wherein p and q are integers selected from 0, 1, 2 and 3;
A is either a direct bond or a group selected from -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- and -SO₂-, wherein each R¹⁰,
R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group and G² is a group selected from aryl, heteroaryl
or heterocyclyl groups; wherein the group G² is optionally substituted by one or more substituents selected from group consisting of
halogen atoms and C₁₋₄ alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkoxy- C₁₋₄ alkyl, aryl- C₁₋₄ alkyl, -(CO)OR¹⁶, C₁₋₄ alkoxy, -(CO)NR¹⁶R¹⁷, -CN,
-CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ and -SO₂NH₂ groups; wherein R¹⁶ and R¹⁷ each independently represent a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group
and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

WO 2007/017078 A1

NEW PYRIDO[3',2':4,5]FURO[3,2-d]PYRIMIDINE DERIVATIVES

- The present invention relates to new therapeutically useful pyridofuopyrimidine derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them. These compounds are potent and selective inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE4) and are thus useful in the treatment, prevention or suppression of pathological conditions, diseases and disorders known to be susceptible of being improved by inhibition of PDE4.
- Phosphodiesterases (PDEs) comprise a superfamily of enzymes responsible for the hydrolysis and inactivation of the second messengers cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Eleven different PDE families have been identified to date (PDE1 to PDE11) which differ in substrate preference, catalytic activity, sensitivity to endogenous activators and inhibitors, and encoding genes.
- The PDE4 isoenzyme family exhibits a high affinity for cyclic AMP but has weak affinity for cyclic GMP. Increased cyclic AMP levels caused by PDE4 inhibition are associated with the suppression of cell activation in a wide range of inflammatory and immune cells, including lymphocytes, macrophages, basophils, neutrophils, and eosinophils. Moreover, PDE4 inhibition decreases the release of the cytokine Tumor Necrosis Factor α (TNF α). The biology of PDE4 is described in several recent reviews, for example M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, 69, 249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.* **2000** 47, 127-162; or M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38.
- In view of these physiological effects, PDE4 inhibitors of varied chemical structures have been recently disclosed for the treatment or prevention of chronic and acute inflammatory diseases and of other pathological conditions, diseases and disorders known to be susceptible to amelioration by inhibition of PDE4. See, for example, US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 or H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 1301-1325.
- A few compounds having the capacity to selectively inhibit phosphodiesterase 4 are in active development. Examples of these compounds are cipamfylline, arofyline, cilomilast, roflumilast, mesopram and pumafentrine.

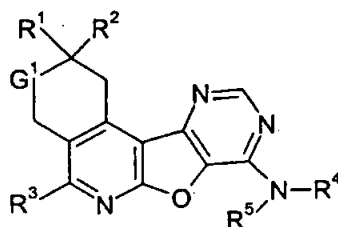
We have now found that a novel series of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives are potent and selective inhibitors of PDE4 and are therefore useful in the treatment or prevention of these pathological conditions, diseases and disorders, in particular asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or
5 irritable bowel disease.

The compounds of the present invention can also be used in combination with other drugs known to be effective in the treatment of these diseases. For example, they can be used in combination with steroids or immunosuppressive agents, such as cyclosporin A,
10 rapamycin or T-cell receptor blockers. In this case the administration of the compounds allows a reduction of the dosage of the other drugs, thus preventing the appearance of the undesired side effects associated with both steroids and immunosuppressants.

Like other PDE4 inhibitors (see references above) the compounds of the invention can
15 also be used for blocking the ulcerogenic effects induced by a variety of etiological agents, such as antiinflammatory drugs (steroidal or non-steroidal antiinflammatory agents), stress, ammonia, ethanol and concentrated acids. They can be used alone or in combination with antacids and/or antisecretory drugs in the preventive and/or curative treatment of gastrointestinal pathologies like drug-induced ulcers, peptic ulcers, H. Pylori-related ulcers,
20 esophagitis and gastro-esophageal reflux disease.

They can also be used in the treatment of pathological situations where damage to the cells or tissues is produced through conditions like anoxia or the production of an excess of free radicals. Examples of such beneficial effects are the protection of cardiac tissue
25 after coronary artery occlusion or the prolongation of cell and tissue viability when the compounds of the invention are added to preserving solutions intended for storage of transplant organs or fluids such as blood or sperm. They are also of benefit on tissue repair and wound healing.

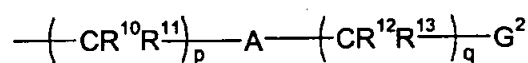
30 Accordingly, the present invention provides compounds of formula (I), their use in the manufacture of a medicament for the treatment of diseases susceptible of being improved by inhibition of PDE4; methods of treatment of diseases susceptible to amelioration by inhibition of PDE4, which methods comprise the administration to a subject in need of treatment of the compounds of formula (I) and pharmaceutical composition comprising the
35 compounds of formula (I):



(I)

wherein:

- G¹ represents a group selected from -CR⁶R⁷- and -O- wherein R⁶ and R⁷ independently
 5 represent hydrogen atoms or C₁₋₄ alkyl groups;
 R¹ and R² are independently selected from hydrogen atoms and C₁₋₄ alkyl groups;
 R³ represents a group selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, amino, hydroxy, mono-C₁₋₄
 alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₃₋₈cycloalkylamino, aryl, heteroaryl and saturated N-
 containing heterocyclyl groups which are bound to the pyridine ring through their nitrogen
 10 atom, all of them being optionally substituted by one or more substituents selected from
 the group consisting of halogen atoms and hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, aryl-C₁₋₄
 alkyl, -O(CO)OR⁸, C₁₋₄ alkoxy, -(CO)NR⁸R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ and -SO₂NH₂
 groups wherein R⁸ and R⁹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl
 group;
 15 R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms, C₁₋₄
 alkyl groups, hydroxyl-C₁₋₄alkyl groups and groups of formula (II):



(II)

- wherein p and q are integers selected from 0, 1, 2 and 3; A is either a direct bond or a
 20 group selected from -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- and -SO₂-,
 wherein each R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ independently represents a hydrogen atom or a
 C₁₋₄alkyl group and G² is a group selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups;
 wherein the group G² is optionally substituted by one or more substituents selected from
 group consisting of halogen atoms and C₁₋₄alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, aryl-
 25 C₁₋₄alkyl, -(CO)OR¹⁶, C₁₋₄alkoxy, -(CO)NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ and -SO₂NH₂
 groups; wherein R¹⁶ and R¹⁷ each independently represent a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl
 group and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

Still further objectives of the present invention are to provide processes for preparing said compounds and pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds.

- 5 As used herein the term alkyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals having 1 to 20 carbon atoms or, preferably 1 to 12 carbon atoms. More preferably alkyl radicals are "lower alkyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.
- 10 Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, isopentyl, 1-ethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, n-hexyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl and iso-hexyl radicals.
- 15 When it is mentioned that alkyl radicals may be optionally substituted it is meant to include linear or branched alkyl, alkenyl or alkynyl radicals as defined above, which may be unsubstituted or substituted in any position by one or more substituents, for example by 1, 2 or 3 substituents. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different.
- 20 A said optionally substituted alkyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, substituents on an alkyl group are
- 25 themselves unsubstituted. Preferred optionally substituted alkyl groups are unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 fluorine atoms.

As used herein, the term alkoxy (or alkylloxy) embraces optionally substituted, linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of 1 to 10 carbon atoms.

- 30 More preferred alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

An alkoxy group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen

- 35 atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4

carbon atoms. Typically, the substituents on an alkoxy group are themselves unsubstituted.

Preferred alkoxy radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy and 2-hydroxypropoxy.

As used herein, the term monoalkylamino embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached to a divalent -NH- radical. More preferred monoalkylamino radicals are "lower monoalkylamino" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

A monoalkylamino group typically contains an alkyl group which is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a monoalkylamino group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted monoalkylamino radicals include methylamino, ethylamino, n-propylamino, i-propylamino, n-butylamino, sec-butylamino, t-butylamino, trifluoromethylamino, difluoromethylamino, hydroxymethylamino, 2-hydroxyethylamino and 2-hydroxypropylamino.

As used herein, the term dialkylamino embraces radicals containing a trivalent nitrogen atoms with two optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached thereto. More preferred dialkylamino radicals are "lower dialkylamino" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms in each alkyl radical.

A dialkylamino group typically contains two alkyl groups, each of which is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a dialkylamino group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted dialkylamino radicals include dimethylamino, diethylamino, methyl(ethyl)amino, di(n-propyl)amino, n-propyl(methyl)amino, n-propyl(ethyl)amino, di(i-propyl)amino, i-propyl(methyl)amino, i-propyl(ethyl)amino, di(n-butyl)amino, n-butyl(methyl)amino, n-butyl(ethyl)amino, n-butyl(i-propyl)amino, di(sec-butyl)amino, sec-butyl(methyl)amino, sec-butyl(ethyl)amino, sec-butyl(n-propyl)amino, sec-butyl(i-propyl)amino, di(t-butyl)amino, t-butyl(methyl)amino, t-butyl(ethyl)amino, t-butyl(n-propyl)amino, t-butyl(i-propyl)amino, trifluoromethyl(methyl)amino, trifluoromethyl(ethyl)amino, trifluoromethyl(n-propyl)amino, trifluoromethyl(i-propyl)amino, trifluoromethyl(n-butyl)amino, trifluoromethyl(sec-butyl)amino, difluoromethyl(methyl)amino, difluoromethyl(ethyl)amino, difluoromethyl(n-propyl)amino, difluoromethyl(i-propyl)amino, difluoromethyl(n-butyl)amino, difluoromethyl(sec-butyl)amino, difluoromethyl(t-butyl)amino, difluoromethyl(trifluoromethyl)amino, hydroxymethyl(methyl)amino, ethyl(hydroxymethyl)amino, hydroxymethyl(n-propyl)amino, hydroxymethyl(i-propyl)amino, n-butyl(hydroxymethyl)amino, sec-butyl(hydroxymethyl)amino, t-butyl(hydroxymethyl)amino, difluoromethyl(hydroxymethyl)amino, hydroxymethyl(trifluoromethyl)amino, hydroxyethyl(methyl)amino, ethyl(hydroxyethyl)amino, hydroxyethyl(n-propyl)amino, hydroxyethyl(i-propyl)amino, n-butyl(hydroxyethyl)amino, sec-butyl(hydroxyethyl)amino, t-butyl(hydroxyethyl)amino, difluoromethyl(hydroxyethyl)amino, hydroxyethyl(trifluoromethyl)amino, hydroxypropyl(methyl)amino, ethyl(hydroxypropyl)amino, hydroxypropyl(n-propyl)amino, hydroxypropyl(i-propyl)amino, n-butyl(hydroxypropyl)amino, sec-butyl(hydroxypropyl)amino, t-butyl(hydroxypropyl)amino, difluoromethyl(hydroxypropyl)amino, hydroxypropyl(trifluoromethyl)amino.

25

As used herein, the term aryl radical embraces typically a C₅-C₁₄ monocyclic or polycyclic aryl radical such as phenyl, naphthyl, anthranyl and phenanthryl. Phenyl is preferred.

A said optionally substituted aryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups, alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, hydroxycarbonyl groups, carbamoyl groups, nitro groups, cyano groups, C₁-C₄ alkyl groups, C₁-C₄ alkoxy groups and C₁-C₄ hydroxyalkyl groups. When an aryl radical carries 2 or more substituents, the

30

substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on an aryl group are typically themselves unsubstituted.

- As used herein, the term heteroaryl radical embraces typically a 5- to 14- membered ring system, preferably a 5- to 10- membered ring system, comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one heteroatom selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom.
- 10 A said optionally substituted heteroaryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine, chlorine or bromine atoms, alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, hydroxy groups, C₁-C₄ alkyl groups and C₁-C₄ alkoxy groups. When an heteroaryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on a heteroaryl radical are typically themselves unsubstituted.

- Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, benzofuranyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzoxazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, quinolizinyl, cinnolinyl, triazolyl, indolizinyl, indolinyl, isoindolinyl, isoindolyl, imidazolidinyl, pteridinyl, thianthrenyl, pyrazolyl, 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl and the various pyrrolopyridyl radicals.

- Oxadiazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzoxazolyl, naphthyridinyl, benzofuranyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and the various pyrrolopyridyl radicals are preferred.

- 30 As used herein, the term heterocyclyl radical embraces typically a non-aromatic, saturated or unsaturated C₃-C₁₀ carbocyclic ring, such as a 5, 6 or 7 membered radical, in which one or more, for example 1, 2, 3 or 4 of the carbon atoms preferably 1 or 2 of the carbon atoms are replaced by a heteroatom selected from N, O and S. Saturated heterocyclyl radicals are preferred. A heterocyclic radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom. When a heterocyclyl radical carries

94

2 or more substituents, the substituents may be the same or different. A N-containing heterocyclyl radical is an heterocyclyl radical in which at least one carbon atom of the carbocyclyl ring is replaced by a nitrogen atom.

- 5 A said optionally substituted heterocyclyl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a heterocyclyl radical are themselves unsubstituted.

10

Examples of heterocyclic radicals include piperidyl, pyrrolidyl, pyrrolinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, pyrazolinyl, pirazolidinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, cromanyl, isocromanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, oxiranyl, azaridinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl and 3-aza-tetrahydrofuranyl. Preferred heterocyclyl radicals are

- 15 selected from piperidyl, pyrrolidyl, piperazinyl, morpholinyl and thiomorpholinyl.

Where a heterocyclyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

- 20 As used herein, some of the atoms, radicals, moieties, chains and cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these atoms, radicals, moieties, chains and cycles can be either unsubstituted or substituted in any poission by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, radicals, moieties, chains and cycles are
- 25 replaced by chemically acceptable atoms, radicals, moieties, chains and cycles. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different. The substituents are typically themselves unsubstituted.

- As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine and iodine
- 30 atoms. A halogen atom is typically a fluorine, chlorine or bromine atom, most preferably chlorine or fluorine. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

Compounds containing one or more chiral centre may be used in enantiomerically or diastereoisomerically pure form, or in the form of a mixture of isomers.

As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, arylalkyl amines and heterocyclic amines.

10

As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or imines present in the molecule, using a convenient oxidising agent.

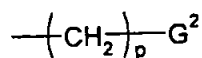
15 In an embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) G¹ represents a group selected from -C(CH₃)₂- and -O-.

In another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R¹ and R² are both methyl groups;

20 In another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R³ represents a group selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, mono-C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₃₋₈cycloalkylamino, and saturated N-containing heterocyclyl groups which are bound to the pyridine ring through their nitrogen atom, all of them being optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen atoms and hydroxyl or C₁₋₄alkyl groups. It is further preferred that R³ represents a group selected from mono-C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₃₋₈cycloalkylamino, and saturated N-containing heterocyclyl groups bound through the nitrogen atom to the pyridine ring, all of them being unsubstituted or substituted by one hydroxyl group.

30 In another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen atoms, 2-hydroxyethyl and 2-morpholin-4-ylethyl groups. It is further preferred that R⁴ represents a hydrogen atom.

In still another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen atoms hydroxyalkyl groups and groups of formula (II):



5

(II)

wherein p is an integer selected from 0, 1, 2 and 3; and G² is a group selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups which groups are optionally substituted one or more substituents selected from oxo groups and C₁₋₄alkoxy groups. It is preferred that G² is selected from the group consisting of phenyl, pyridine, morpholine and pyrrolidine, optionally substituted with one or more substituents selected from oxo groups and C₁₋₄alkoxy groups

Particular individual compounds of the invention include:

15

5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine

2,2-Dimethyl-8-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol

20

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine

2,2-Dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-5-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine

N⁵,N⁵,2,2-Tetramethyl-N8-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-

25

c]isoquinoline-5,8-diamine

N⁵-Ethyl-N⁵,2,2-trimethyl-N8-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine

30

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine

N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine

- 2-[(2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-yl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol
- $N^5, N^5, 2, 2$ -Tetramethyl- N^8 -(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine
- 5 $N^5, N^5, 2, 2$ -Tetramethyl- N^8 -(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine
- N^8 -(2,3-Dimethoxybenzyl)- $N^5, N^5, 2, 2$ -tetramethyl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine
- 10 2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine
- $N^5, N^5, 2, 2$ -Tetramethyl- N^8 -(2-morpholin-4-ylethyl)- N^8 -(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine
- N^8 -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $N^5, N^5, 2, 2$ -tetramethyl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine
- 15 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine
- 1-{3-[(2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one
- 20 2,2-Dimethyl-8-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol
- 2-[(2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol
- 1-{3-[(5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one
- 25 N-(2,3-dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine
- 2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine
- 30 2,2-Dimethyl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-5-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine
- $N^5, N^5, 2, 2$ -Tetramethyl- N^8 -(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 2-[(2,2-Dimethyl-8-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-yl)amino]ethanol
- 35

- 2,2-Dimethyl-N,N'-bis(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 1-(3-([5-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 5 1-(3-((2,2-Dimethyl-5-pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- N⁵-Ethyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- N⁵-Ethyl-N⁵,2,2-trimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido
- 10 [4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- N⁵-Isopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 1-(3-([5-((2-Hydroxyethyl)amino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 15 1-(3-([5-(Ethylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 1-(3-([5-(Ethyl(methyl)amino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 2-[[5-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-yl](2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol
- 20 1-(3-([5-(Isopropylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 2-([5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol
- 25 8-[(2-Hydroxyethyl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol
- N⁵-Cyclopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 30 N⁵-Cyclopentyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- N⁵-Ethyl-2,2-dimethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- N⁵-Isopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 35 tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

- 2-((2,2-Dimethyl-8-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-yl)amino)ethanol
- N⁵-Cyclobutyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 5 1-(3-[[2,2-Dimethyl-5-(methylamino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 2,2-Dimethyl-8-[[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino]-2,3,4,6-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5(1H)-one
- N⁵,2,2-trimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-
- 10 pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine

Of outstanding interest are:

- 2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-
- 15 tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine
- 2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine
- 2-((2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino)ethanol
- 20 2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine
- N⁵-Ethyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- N⁵-Isopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-
- 25 tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- 1-(3-[[5-(Ethylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 1-(3-[[5-(Isopropylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one
- 30 N⁵-Isopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- N⁵-Cyclobutyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

- 14 -

It is also an objective of the present invention a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as hereinabove defined in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

- 5 It is another object of the present invention a method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4, which method comprises administering to the said subject an effective amount of a compound of formula (I) as hereinabove defined. It is of particular relevance the method when applied to the treatment of a disease selected from asthma,
10 chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

It is also an object of the present invention to provide a combination product comprising:

- (i) a compound of formula (I) as hereinabove defined; and
15 (ii) another compound selected from (a) steroids, (b) immunosuppressive agents, (c) T-cell receptor blockers and (d) antiinflammatory drugs for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of the human or animal body.

20

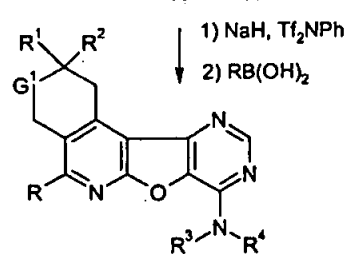
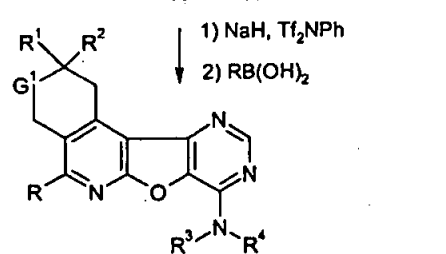
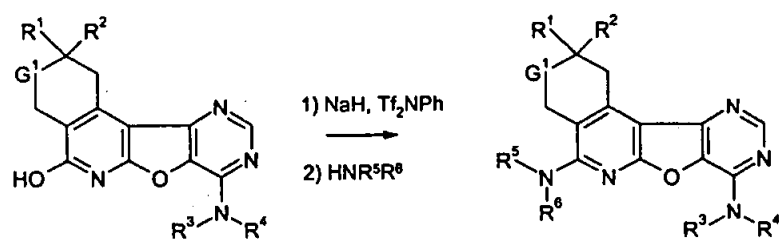
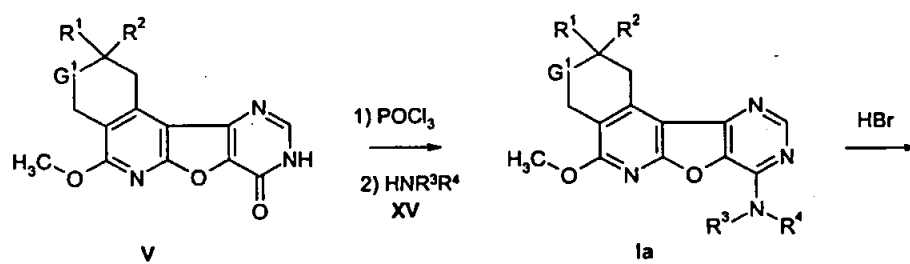
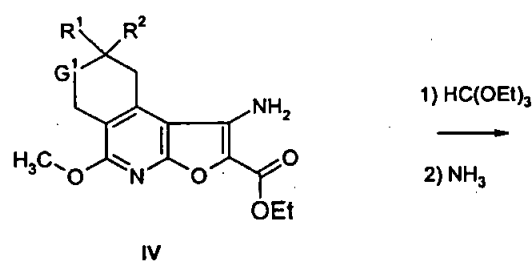
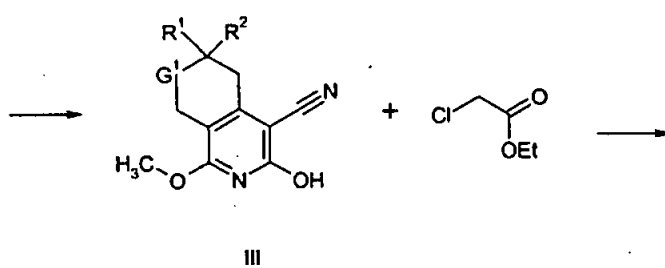
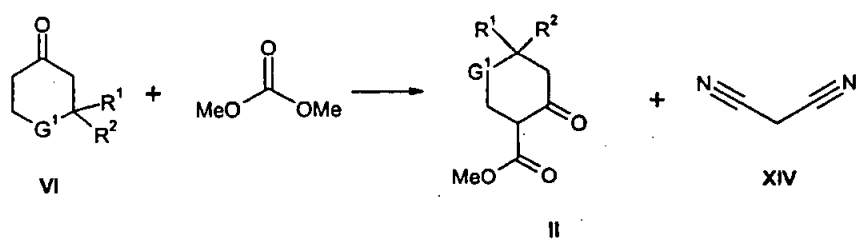
- It is also an embodiment of the present invention a compound of formula (I) as hereinabove defined for use as a medicament. The compound may be used in the preparation of a medicament for the treatment of diseases or disorders susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4, in particular a disease selected from the
25 group consisting of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

According to a further feature of the present invention, the compounds of formula (I) may be prepared by one of the processes described below.

30

Compounds Ia wherein R³ is a monosubstituted, disubstituted or unsubstituted amino group may be obtained as shown in Scheme 1.

Scheme 1



22

A ketone of formula VI, wherein G¹, R¹ and R² are as hereinbefore defined, is reacted with dialkylcarbonate, preferably dimethyl carbonate in the presence of sodium hydride to yield the heterocycle of formula II, according to the method described by L.A. Paquette at *J.Org.Chem.*, **1991**, 56, 6199. Ketones VI are commercially available or prepared

5 according to the methods described at C. Ainsworth *Org.Synth.*, **1959**, 39, 536, J.Cologne, A.Varagnat *Bull.Soc.Chim.France*, **1964**, 10, 2499-504, and E.M. Kosower, T.S.Sorensen, **1963**, 28, 687.

Reaction of compound II with malononitrile XIV yields the pyridine derivative III, as

10 described by J.L. van der Baan et al at *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2447-53.

Subsequent cyclocondensation of compound III with ethyl 2-chloroacetate in the presence of a base such as potassium carbonate yields the furopyridine compound IV, according to C.Peinador et al *J.Het.Chem.*, **1992**, 29, 1693 or C.Peinador et al *Bioorg.Med.Chem.*,

15 **1998**, 6, 1911.

The pyridothienopyrimidine derivative V is synthesized by cyclisation of intermediate IV with triethyl orthoformate and ammonia, as described at C.Peinador et al *Bioorg.Med.Chem.*, **1998**, 6, 1911. The reaction can be carried out in a solvent, preferably

20 a polar aprotic solvent, such as N,N-dimethylformamide, dioxane, acetone or tetrahydrofuran, in the presence of an organic base, preferably an amine base, such as triethylamine and at a temperature from 15°C to 40°C. The reaction can also be carried out in the absence of a solvent.

25 The corresponding chloroimine derivative of V is synthesized using phosphorous oxychloride as solvent, and the resulting intermediate is reacted with an amine of formula XV, wherein R³ and R⁴ are as hereinbefore defined, to give the compound Ia.

Compound Ia is demethylated by heating it at 100°C in bromhydric acid, and the resulting

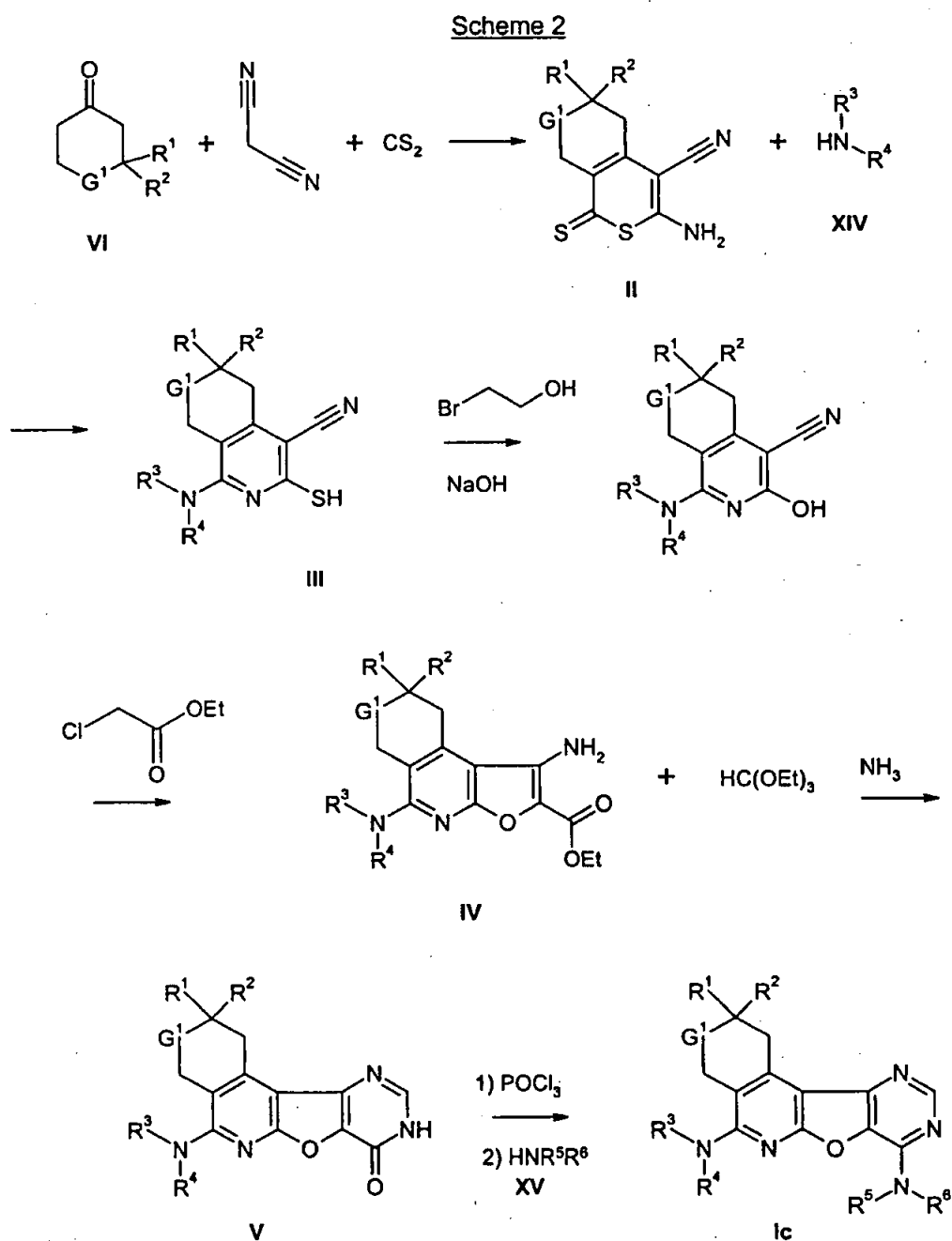
30 hydroxypyridine Ib leads to the desired final compound Ic through the intermediate triflate, which is substituted with the appropriate amine HNR⁵R⁶ or, alternatively, with an alkyl, aryl or heteroaryl through the corresponding boronate using the suitable catalyst

When the defined groups R', R'' and R¹ to R⁶ are susceptible to chemical reaction under

35 the conditions of the hereinbefore described processes or are incompatible with said processes, conventional protecting groups may be used in accordance with standard

practice, for example see T. W. Greene and P. G. M. Wuts in 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999). It may be that deprotection will form the last step in the synthesis of compounds of formula I.

- 5 According to an embodiment of the present invention, the pyridothienopyrimidine derivatives of general formula (Ic) are prepared by the process described below and shown in Scheme 2.



24

A ketone of formula **VI**, wherein G^1 , R^1 and R^2 are as hereinbefore defined, is condensed with malononitrile in the presence of carbon disulfide to yield the heterocycle of formula **II**, according to the method described by E.G. Paronikyan and A.S. Noravyan at *Chem. Heterocycl. Compd* (NY), **1999**, 35(7), 799-803. Ketones **VI** are commercially available or
5 prepared according to the methods described at C. Ainsworth *Org.Synth.*, **1959**, 39, 536, J.Cologne, A.Varagnat *Bull.Soc.Chim.France*, **1964**, 10, 2499-504, and E.M. Kosower, T.S.Sorensen, **1963**, 28, 687.

Reaction of compound **II** with an amine HNR^3R^4 of formula **XIV**, wherein R^3 and R^4 are as
10 hereinbefore defined, yields the pyridine derivative **III**, as described by K.Gewald et al at *J.Prakt.Chem.*, **1973**, 315(4), 679-689.

Compound **III** is converted to the corresponding hydroxypyridine by heating it with 2-bromoethanol in basic conditions.

15 Subsequent cyclocondensation of compound **III** derivative with ethyl 2-chloroacetate in the presence of a base such as potassium carbonate yields the furopyridine compound **IV**, according to C.Peinador et al *J.Het.Chem.*, **1992**, 29, 1693 or C.Peinador et al *Bioorg.Med.Chem.*, **1998**, 6, 1911.

20 The pyridofuopyrimidine derivative **V** is synthesized by cyclisation of intermediate **IV** with triethylorthoformate. The reaction can be carried out in a solvent, preferably a polar aprotic solvent, such as N,N-dimethylformamide, dioxane, acetone or tetrahydrofuran, in the presence of an organic base, preferably an amine base, such as triethylamine and at
25 a temperature from 15°C to 40°C. The reaction can also be carried out in the absence of a solvent.

The corresponding chloroimine derivative of **V** is synthesized using phosphorous oxychloride as solvent, and the resulting intermediate is reacted with an amine of formula
30 **XV**, wherein R^4 and R^5 are as hereinbefore defined, to give the desired final compound **Ic**.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention represented by formula **Ia**, **Ib** and **Ic** may be acid addition salts or alkali addition salts. Examples of the acid addition salts include mineral acid addition salts such as, for
35 example, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, nitrate, phosphate, and organic acid addition salts such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate,

oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, methanesulfonate, and *p*-toluenesulfonate. Examples of the alkali addition salts include inorganic salts such as, for example sodium, potassium, calcium and ammonium salts and organic alkali salts such as, for example, ethylenediamine, ethanolamine, *N,N*-dialkylmethanolamine, triethanolamine and basic amino acid salts.

The compounds of the present invention represented by the above described formula (Ia, Ib and Ic) may include enantiomers depending on their asymmetry or diastereoisomers. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

The compounds of formulae VI, XIV, XV and XVI are known compounds or can be prepared by analogy with known methods.

15 PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

PDE4 Assay Procedure

Compounds to be tested were resuspended in DMSO at a stock concentration of 1 mM.

20 The compounds were tested at different concentrations varying from 10 μ M to 10 pM to calculate an IC_{50} . These dilutions were done in 96-well plates. In some cases, plates containing diluted compounds were frozen before being assayed. In these cases, the plates were thawed at room temperature and stirred for 15 minutes.

25 Ten microliters of the diluted compounds were poured into a "low binding" assay plate. Eighty microliters of reaction mixture containing 50 mM Tris pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EGTA, and 15 nM [3H]-cAMP were added to each well. The reaction was initiated by adding ten microliters of a solution containing PDE4. The plate was then incubated under stirring for 1 hour at room temperature. After incubation the reaction was stopped with 50

30 microlitres of SPA beads, and the reaction was allowed to incubate for another 20 minutes at room temperature before measuring radioactivity using standard instrumentation.

The reaction mixture was prepared by adding 90 ml of H_2O to 10 ml of 10X assay buffer (500 mM Tris pH 7.5, 83 mM $MgCl_2$, 17 mM EGTA), and 40 microlitres 1 μ Ci/ μ L [3H]-

35 cAMP. SPA beads solution was prepared by adding 500 mg to 28 ml H_2O for a final concentration of 20 mg/ml beads and 18 mM zinc sulphate.

26

The results are shown in Table 1.

TABLE 1

Example	IC ₅₀ PDE4 (nM)
3	5,3
14	10,0
20	0,8
23	8,9
31	2,0
33	0,2
35	1,6
38	0,2
44	0,2
46	0,7

5

It can be seen from Table 1 that the compounds of formula (I) are potent inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE 4). Preferred pyridofuopyrimidine derivatives of the invention possess an IC₅₀ value for the inhibition of PDE4 (determined as defined above) of less
10 than 100 nM, preferably less than 50 nM and most preferably less than 30 nM.

The compounds are also capable of blocking the production of some pro-inflammatory cytokines such as, for example, TNF α . Thus, they can be used in the treatment of allergic, inflammatory and immunological diseases, as well as those
15 diseases or conditions where the blockade of pro-inflammatory cytokines or the selective inhibition of PDE 4 could be of benefit.

These disease states include asthma, chronic obstructive pulmonary disease, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, bone-formation disorders,
20 glomerulonephritis, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, Graves ophtalmopathy, myasthenia gravis, diabetes insipidus, graft rejection, gastrointestinal disorders such as ulcerative colitis or Crohn disease, septic shock, adult distress respiratory syndrome, and skin diseases such as atopic dermatitis, contact dermatitis, acute dermatomyositis and psoriasis. They can also be used as improvers of cerebrovascular function as well as in

the treatment of other CNS related diseases such as dementia, Alzheimer's disease, depression, and as nootropic agents.

The compounds of the present invention are also of benefit when administered in
5 combination with other drugs such as steroids and immunosuppressive agents, such as cyclosporin A, rapamycin or T-cell receptor blockers. In this case the administration of the compounds allows a reduction of the dosage of the other drugs, thus preventing the appearance of the undesired side effects associated with both steroids and
10 immunosuppressants. The compounds of the invention have also shown their efficacy in blocking, after preventive and/or curative treatment, the erosive and ulcerogenic effects induced by a variety of etiological agents, such as antiinflammatory drugs (steroidal or non-steroidal antiinflammatory agents), stress, ammonia, ethanol and concentrated acids.

They can be used alone or in combination with antacids and/or antisecretory drugs in the
15 preventive and/or curative treatment of gastrointestinal pathologies like drug-induced ulcers, peptic ulcers, H. Pylori-related ulcers, esophagitis and gastro-esophageal reflux disease. They can also be used in the treatment of pathological situations where damage to the cells or tissues is produced through conditions like anoxia or the production of an excess of free radicals. Examples of such beneficial effects are the protection of cardiac
20 tissue after coronary artery occlusion or the prolongation of cell and tissue viability when the compounds of the invention are added to preserving solutions intended for storage of transplant organs or fluids such as blood or sperm. They are also of benefit on tissue repair and wound healing.

25 Accordingly, the pyridofuopyrimidine derivatives of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof, may be used in a method of treatment of disorders of the human body which comprises administering to a patient requiring such treatment an effective amount of a pyridothienopyrimidine derivative of the invention or a pharmaceutically
30 acceptable salt thereof.

The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a pyridothienopyrimidine derivative of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically
35 acceptable excipient such as a carrier or diluent. The active ingredient may comprise 0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight, of the composition

depending upon the nature of the formulation and whether further dilution is to be made prior to application. Preferably the compositions are made up in a form suitable for oral, topical, nasal, rectal, percutaneous or injectable administration.

5 The pharmaceutically acceptable excipients which are admixed with the active compound, or salts of such compound, to form the compositions of this invention are well-known per se and the actual excipients used depend inter alia on the intended method of administering the compositions.

10 Compositions for oral administration may take the form of tablets, retard tablets, sublingual tablets, capsules, inhalation aerosols, inhalation solutions, dry powder inhalation, or liquid preparations, such as mixtures, elixirs, syrups or suspensions, all containing the compound of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

15

The diluents which may be used in the preparation of the compositions include those liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may conveniently contain between 2 and 500 mg of active ingredient or the equivalent amount of a salt thereof.

20

The liquid composition adapted for oral use may be in the form of solutions or suspensions. The solutions may be aqueous solutions of a soluble salt or other derivative of the active compound in association with, for example, sucrose to form a syrup. The suspensions may comprise an insoluble active compound of the invention or a

25

pharmaceutically acceptable salt thereof in association with water, together with a suspending agent or flavouring agent.

30 Compositions for parenteral injection may be prepared from soluble salts, which may or may not be freeze-dried and which may be dissolved in pyrogen free aqueous media or other appropriate parenteral injection fluid.

Compositions for topical administration may take the form of ointments, creams or lotions, all containing the compound of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

35

29

Effective doses are normally in the range of 10-600 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day.

- 5 The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples (including Preparation Examples (Preparations 1 to 63)) which do not limit the scope of the invention in any way.

¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300
10 spectrometer.

Low Resolution Mass Spectra (m/z) were recorded on a Micromass ZMD mass spectrometer using ESI ionization.

- 15 Melting points were recorded using a Perkin Elmer DSC-7 apparatus.

The chromatographic separations were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 mM) column. The mobile phase was formic acid (0.4 mL), ammonia (0.1 mL), methanol (500 mL) and acetonitrile (500 mL) (B) and formic
20 acid (0.46 mL), ammonia (0.115 mL) and water (1000 mL) (A): initially from 0% to 95% of B in 20 min, and then 4 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 5 min. The flow rate was 0.4 mL/min. The injection volume was 5 microliter. Diode array chromatograms were collected at 210 nm.

25 PREPARATION EXAMPLES

PREPARATION 1

3,3-Dimethylcyclohexanone

- 30 To a suspension of copper(I) cyanide (2.46g, 27.5 mmol) cooled at 0°C a 3.0M solution of methyl magnesium bromide (18.25 ml, 54.8 mmol) is dropwise added. Once the addition is completed, the reaction mixture is stirred for 30 min more at 0°C and then cooled to -78°C. A solution of 3-methyl-2-cyclohexen-1-one (1.0g, 9.07 mmol) in ethyl ether (15 ml) is then dropwise added. When the addition is over, the reaction mixture is stirred between
35 -40 °C and -20 °C for two hours. Finally, an aqueous solution of phosphate buffer (pH=7.2, 90 ml) is carefully added to quench the reaction, followed by saturated solution

30

- 24 -

of ammonium chloride (35 ml). The system is allowed to reach room temperature and the two phases separated. The aqueous phase is extracted twice with ethyl ether and the organic phases washed with brine, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvents evaporated under vacuum. 1.08 g of the desired final compound, as an orange oil, is obtained, pure enough so as to be used in the next synthetic step without further purification. Yield = 94%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (s, 6H) 1.59 (m, 2H) 1.89 (m, 2H) 2.16 (s, 2H) 2.28 (t, J=6.62 Hz, 2H)

10 PREPARATION 2

Methyl 4,4-dimethyl-2-oxocyclohexancarboxylate

Sodium hydride (60%, 1.95g, 81.2 mmol) is suspended in THF (120 ml), dimethyl carbonate (17 ml, 198.0 mmol) is added and the mixture is heated to reflux. 3,3-Dimethylcyclohexanone (5.0g, 39.6 mmol, see Preparation 1) in THF (60 ml) is dropwise added and this mixture is refluxed for 2h. Once at room temperature, the reaction mixture is poured on saturated solution of ammonium chloride (125 ml). After successive extractions with ethyl ether, the organic phase is washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. 5.94g of the final compound are obtained as an oil, pure enough to perform the next synthetic step.

Yield= 81%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.0 (s, 6 H) 1.4 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.1 (s, 2 H) 2.2 (m, 3 H) 3.8 (s, 3 H)

PREPARATION 3

25 3-Hydroxy-1-methoxy-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-carbonitrile

Methyl 4,4-dimethyl-2-oxocyclohexancarboxylate (8.4g, 45.5 mmol, see Preparation 2) is dissolved in a 1:1 mixture toluene/methanol (2x30 ml) and ammonium acetate (0.5g, 6.8 mmol) and acetic acid (2.8 ml) are added. The reaction mixture is refluxed overnight and the solvent evaporated under reduced pressure. 1N NaOH (120 ml) is added to the residue and the precipitated solid is filtered and washed with water. Once dried, 6.9g of the final compound are obtained. Yield= 66%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.9 (s, 6H) 1.4 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.2 (s, 2 H) 2.3 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.7 (s, 3 H).

35 PREPARATION 4

Ethyl (4-cyano-1-methoxy-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-3-yloxy)acetate

31
3-Hydroxy-1-methoxy-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-carbonitrile (6.9g, 29.8 mmol, see Preparation 3) is dissolved in acetone (180 ml) and potassium carbonate (9.9g, 71.6 mmol) is added. After dropwise addition of ethyl bromoacetate (3.3 ml, 29.8 mmol) at room temperature, this mixture is refluxed under nitrogen for 3h. The solvent is

- 5 evaporated under reduced pressure and the residue is redissolved in water/Et₂O. After usual work-up, 8.4g of the desired final molecule are obtained as an oil. Yield= 89%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.0 (s, 6H) 1.3 (t, J=6.6 Hz, 3 H) 1.5 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.5 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.6 (s, 2 H) 3.9 (s, 3 H) 4.2 (q, J=6.6 Hz, 2 H) 4.9 (s, 2H).

10

PREPARATION 5

Ethyl 1-amino-5-methoxy-8,8-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-c]isoquinolin-2-carboxylate

Ethyl (4-cyano-1-methoxy-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-3-yloxy)acetate

- 15 (17.2g, 54 mmol, see Preparation 4) is dissolved in ethanol (350 ml) and sodium ethoxide (17.5 ml, 54 mmol of a 21 wt.% solution in denaturated ethyl alcohol) is added. After 8h of reflux, the solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between chloroform and saturated solution of ammonium chloride. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted twice with chloroform. The organic phase
- 20 is washed with brine and dried over magnesium sulfate. Once the solvent is evaporated, 15.1g of the final compound are obtained as a pale pink solid, pure enough to perform the next synthetic step.

Yield= 88%.

- ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.0 (s, 6H) 1.4 (t, J=6.6 Hz, 3 H) 1.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.8 (s, 2 H) 4.0 (s, 3 H) 4.3 (q, J=6.6 Hz, 2 H) 4.9 (bs, 2H).
- 25

PREPARATION 6

5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-ol

30

Ethyl 1-amino-5-methoxy-8,8-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-c]isoquinolin-2-carboxylate (1.0g, 3.3 mmol, see Preparation 5) is refluxed for 6h in triethyl orthoformate. Then, the solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is redissolved in ethanol (15 ml) and concentrated ammonia (12 ml) and heated under reflux for 18h.

- 35 After the solvent has been evaporated, the residue is partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase is separated and the aqueous phase is twice extracted with

ethyl acetate. The organic phase is washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated. 0.82g of a brownish solid are obtained, which is rinsed with dichloromethane to yield 0.2g of the final product as a brownish solid. Yield= 20%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.0 (s, 6H) 1.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.0 (s, 2 H) 4.0 (s, 3 H) 8.2 (s, 1H).

PREPARATION 7

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline

5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-ol (9.9g, 32.7 mmol, see Preparation 6) is suspended in phosphorous oxychloride (40 ml) and heated to reflux for 3h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is worked-up as usual with ethyl acetate and water. The reaction crude is purified by silica-gel chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH 99:1, to yield 5.2g of the desired final product. Yield= 50%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.0 (s, 6H) 1.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.0 (s, 2 H) 4.0 (s, 3 H) 8.9 (s, 1H).

PREPARATION 8

20 1-Hydroxy-5-methyl-hexa-1,4-dien-3-one

To a suspension of sodium hydride (2.04g, 50.9 mmol) in ethyl ether (100 ml) ethanol (0.25 ml) was added in one portion. Once this suspension is cooled in an ice-bath, a mixture of mesityl oxide (5.0g, 50.9 mmol) and ethyl formate (6.17 ml, 76.4 mmol) in ethyl ether (20 ml) is dropwise added. This final mixture is stirred at this temperature for 6h and then allowed to reach room temperature overnight. Ethanol (1 ml) is then added and the reaction mixture is stirred at room temperature for one hour. Water (10 ml) is added in one portion and two phases are separated. The organic phase is washed twice with water. These aqueous phases are put together and washed with ethyl ether, then acidified with 6N chlorhidric acid (8.25 ml) and finally extracted repeatedly with ethyl ether. The collected organic phases are washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under vacuum. 5.10g of the desired compound is obtained as an orange oil, pure enough to perform the next synthetic step. Yield= 79%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.9 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 5.4 (d,1H), 5.8 (d,1H), 8.2 (d, 1H).

PREPARATION 9

2,2-Dimethyl-2,3-dihydropyran-4-one

- A suspension of 1-hydroxy-5-methyl-hexa-1,4-dien-3-one (0.5g, 3.96 mmol, see Preparation 8), mercurium sulphate (0.05g, 0.17 mmol) and 10% sulfuric acid (5 ml) is
- 5 heated at 100°C for 3h. The resultant mixture is poured over an ice bath and basified with 2N NaOH to pH=11. After extraction with ethyl ether, the organic phase is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under vacuum to yield 0.2g of the desired final product. Further extraction with ethyl ether of the acidified aqueous phase yields 0.3g more of final product. Yield= 60%.
- 10 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 6H), 2.5 (s, 2H), 5.4 (d, 2H), 7.2 (d, 2H).

PREPARATION 10

2,2-Dimethyltetrahydropyran-4-one

- The resulting compound of preparation 9 (0.5g, 3.96 mmol) is hydrogenated at 30 psi in a
- 15 Parr apparatus using 10% Pd over charcoal (0.05g) as catalyst and a mixture of ethyl acetate (10 ml) and acetic acid (0.5 ml) as solvent until the reaction is completed. The catalyst is then filtered and the liquid phase is washed with sodium bicarbonate, water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under vacuum, to yield 0.35g of the desired final compound as a yellowish oil. Yield= 69%.
- 20 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.3 (s, 6H), 2.4 (s, 2H), 2.45 (t, 2H), 4.05 (t, 2H).

PREPARATION 11

6-Amino-3,3-dimethyl-8-thioxo-4,8-dihydro-1H,3H-thiopyrano[3,4-c]pyran-5-carbonitrile

- 25 2,2-Dimethyltetrahydropyran-4-one (5.0g, 32.0 mmol, see Preparation 10) is solved in methanol (4.7 ml) and carbon disulfide (4.7 ml, 48.8 mmol) is added in one portion. Malononitrile (2.6g, 39.0 mmol) is added portionwise and, finally, triethylamine (1.95 ml). The reaction mixture is stirred at room temperature for 48h. An orange precipitate is formed, which is filtered (3.90g) and is consistent with the desired compound. From the
- 30 liquid phase, 0.89g more of 6-amino-3,3-dimethyl-8-thioxo-4,8-dihydro-1H,3H-thiopyrano[3,4-c]pyran-5-carbonitrile were isolated by flash chromatography, eluting first with CH₂Cl₂ and next with the mixture of solvents CH₂Cl₂: MeOH 98:2. Yield= 48%.
- ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (s, 6 H), 2.62 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 7.91 (s, 2 H)

PREPARATION 12

6-Mercapto-3,3-dimethyl-8-morpholin-4-yl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile

- The product resulting from preparation 11 (3.9g, 15.45 mmol) is suspended in ethanol (17 ml) and morpholine (6.7 ml, 77.3 mmol) is added. The reaction mixture is refluxed under nitrogen overnight. Then the system is allowed to reach room temperature and the reaction mixture is left in an ice bath for two hours. The solid formed is filtrated and washed twice with ethanol. After drying, 3.12g of the final compound are obtained as a dark solid, pure enough to perform the next step. Yield= 66%.
- ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (s, 6 H), 2.75 (s, 2 H), 3.3 (m, 4 H), 3.75 (m, 4H), 4.5 (s, 2H).

PREPARATION 13

3,3-Dimethyl-8-morpholin-4-yl-6-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile

- 6-Mercapto-3,3-dimethyl-8-morpholin-4-yl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile (2.8g, 7.2 mmol, see Preparation 12) is suspended in a mixture of NaOH 1N (7.2 ml) and methanol (20 ml) and 2-bromoethanol (513 µl, 7.2 mmol) is added. This reaction mixture is stirred overnight and methanol is evaporated under reduced pressure.
- The residue is resuspended in NaOH 1N (55 ml), ethanol (55 ml) and methylglycol (55 ml) and heated at 135 °C during 5h. The reaction solution is acidified to pH= 2 with HCl 2N and extracted with dichloromethane. The organic phase is washed with water and brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. 1.8g of the final compound is obtained as a solid. Yield= 88%
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.2 (s, 6 H) 2.5 (m, 2 H) 2.7 (s, 2 H) 3.2 (m, 4 H) 3.7 (m, 4 H) 4.4 (m, 2 H)

PREPARATION 14

Ethyl 2-(5-cyano-3,3-dimethyl-8-morpholin-4-yl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridin-6-yloxy)acetate

- 3,3-Dimethyl-8-morpholin-4-yl-6-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile (1.9 g, 6.6 mmol, see Preparation 13) is dissolved in acetone (35 ml). Potassium carbonate (908 mg, 6.6 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (726 µl, 6.6 mmol) are added and the mixture is refluxed overnight. The reaction mixture is poured onto 150 ml of ice-water. The insoluble solid is filtrated and dried. 1.98 g of the final compound are obtained. Yield= 80%.

35

- 29 -

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.3 (s, 6 H) 2.8 (s, 2 H) 3.2 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.5 (s, 2 H) 4.9 (s, 2 H)

PREPARATION 15

5 Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-morpholin-4-yl-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate

Ethyl 2-(5-cyano-3,3-dimethyl-8-morpholin-4-yl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridin-6-yloxy)acetate (1.7 g, 4.6 mmol, see Preparation 14) is suspended in DMF (20 ml) and cesium carbonate is added (3.0 g, 9.3 mmol). This reaction mixture is heated at 120°C
10 for 4h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate. The organic phase is washed successively with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. 980 mg of the final compound are obtained. Yield = 56%.
15 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (m, 9 H) 3.0 (s, 2 H) 3.2 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H)

PREPARATION 16

20 Ethyl 1-[[[(1E)-ethoxymethylene]amino]-8,8-dimethyl-5-morpholin-4-yl-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate

Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-morpholin-4-yl-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate (980 mg, 2.6 mmol, see Preparation 15) is suspended in triethyl orthoformate (10 ml) and heated to reflux for 6h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is rinsed with ethanol. The insoluble solid is filtrated, washed
25 with ethyl ether and dried. 650 mg of the final compound are obtained. Yield= 58%
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (m, 9 H) 1.5 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.0 (s, 2 H) 3.2 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.4 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.9 (s, 1 H)

30 PREPARATION 17

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8(9H)-one

Ethyl 1-[[[(1E)-ethoxymethylene]amino]-8,8-dimethyl-5-morpholin-4-yl-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate (650 mg, 1.5 mmol, see Preparation 16) is
35 suspended in ethanol (10 ml) and concentrated ammonia (8 ml) is added. After refluxing for 5h, the reaction is over. The reaction mixture is cooled to room temperature and then

left overnight at +5°C. The precipitated solid is filtered, washed with ethanol and dried. 454 mg of the final compound are obtained. Yield= 85%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 3.2 (m, J=8.2 Hz, 6 H) 3.8 (m, 4 H) 4.7 (s, 2 H) 8.2 (s, 1 H)

5

PREPARATION 18

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8(9H)-one (454 mg, 1.3 mmol, see Preparation 17) is suspended in phosphorous oxychloride (2 ml) and heated to reflux for 90 min. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is worked-up with water and chloroform as usual. 460 mg of the final compound as a solid are obtained. Yield = 96%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 3.4 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.9 (m, 4 H) 4.8 (s, 2 H) 8.9 (s, 1 H)

15

PREPARATION 19

6-Mercapto-3,3-dimethyl-8-dimethylamino-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile

The product resulting from preparation 11 (5.0g, 19.9 mmol) is suspended in ethanol (5 ml) and dimethylamine (5.6M solution in ethanol, 20.2 ml, 113 mmol) is added. The reaction mixture is heated at 85°C in a sealed tube under nitrogen overnight. Then the system is allowed to reach room temperature and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is passed through a silica-gel column eluting first with CH₂Cl₂/MeOH 98:2 and then with CH₂Cl₂/MeOH 95:5. 1.9g of the final compound are obtained. Yield= 36%.

25

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.7 (s, 2 H) 3.0 (s, 6 H) 4.6 (s, 2 H)

30 PREPARATION 20

3,3-Dimethyl-8-dimethylamino-6-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile

6-Mercapto-3,3-dimethyl-8-dimethylamino-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile (1.9g, 7.2 mmol, see Preparation 19) is suspended in a mixture of NaOH 1N (7.2 ml) and methanol (20 ml) and 2-bromoethanol (511 µl, 7.2 mmol) is added. This reaction mixture is stirred overnight and methanol is evaporated under reduced pressure.

35

37

- 31 -

The residue is resuspended in NaOH 1N (55 ml), ethanol (55 ml) and methylglycol (55 ml) and heated at 135 °C during 5h. The reaction solution is acidified to pH= 2 with HCl 2N and extracted with chloroform. The organic phase is washed with water and brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. 1.8g of the final compound is
5 obtained as a solid. Yield= 100%.
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.7 (s, 2 H) 3.1 (s, 6 H) 4.5 (s, 2 H)

PREPARATION 21

10 **Ethyl 2-(5-cyano-3,3-dimethyl-8-dimethylamino-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridin-6-yloxy)acetate**
3,3-Dimethyl-8-dimethylamino-6-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile (1.8 g, 7.2 mmol, see Preparation 20) is dissolved in acetone (35 ml). Potassium carbonate (995 mg, 7.2 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (796 µl, 7.2 mmol)
15 are added and the mixture is refluxed overnight. The reaction mixture is poured onto 150 ml of ice-water. The insoluble solid is filtrated and dried. 1.8 g of the final compound are obtained. Yield= 75%.
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.2 (t, 3 H) 1.3 (s, 6H) 2.8 (s, 2 H) 3.0 (s, 6 H) 4.2 (q, 2H) 4.6 (s, 2 H) 4.9 (s, 2H)

20

PREPARATION 22

Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-dimethylamino-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate
Ethyl 2-(5-cyano-3,3-dimethyl-8-dimethylamino-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridin-6-yloxy)acetate (1.8 g, 5.4 mmol, see Preparation 21) is suspended in DMF (40 ml) and
25 cesium carbonate is added (3.5 g, 10.8 mmol). This reaction mixture is heated at 120°C for 3h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between water and chloroform. The aqueous phase is neutralised with HCl 2N and extracted three times with chloroform. The organic phase is washed successively with
30 water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction crude is passed through a silica-gel column eluting first with dichloromethane and then with CH₂Cl₂/MeOH 98:2. 1.3 g of the final compound are obtained. Yield= 74%.
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (m, 9 H) 2.9 (s, 6 H) 3.0 (s, 2 H) 4.4 (q,
35 2 H) 4.7 (s, 2H) 5.1 (bs, 2H)

38

- 32 -

PREPARATION 23

Ethyl 1-([(1E)-ethoxymethylene]amino)-8,8-dimethyl-5-dimethylamino-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate

- 5 Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-dimethylamino-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate (1.3g, 4.0 mmol, see Preparation 22) is suspended in triethyl orthoformate (15 ml) and heated to reflux for 6h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is pure enough to perform the next synthetic step (see Preparation 24).

LRMS: m/z 390 (M+1)⁺

10

PREPARATION 24

2,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8(9H)-one

- 15 Ethyl 1-([(1E)-ethoxymethylene]amino)-8,8-dimethyl-5-dimethylamino-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate (1.6g, 4.0 mmol, see Preparation 23) is suspended in ethanol (20 ml) and concentrated ammonia (16 ml) is added. After refluxing for 5h, the reaction is over. The reaction mixture is cooled to room temperature and then left overnight at +5°C. As no precipitate is observed, the solvent is evaporated under pressure. The residue is worked-up with ethyl acetate and water. 1.0g of the final
20 compound is obtained. Yield= 85%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 3.0 (s, 6 H) 3.2 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 8.2 (s, 1 H)

PREPARATION 25

- 25 **8-Chloro-2,2-dimethyl-5-dimethylamino-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine**

- 2,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8(9H)-one (1.0g, 3.4 mmol, see Preparation 24) is suspended in phosphorous oxychloride (10 ml) and heated to reflux for 2h. The solvent is evaporated under reduced
30 pressure and the residue is worked-up with water and chloroform as usual. The residue is passed through a silica-gel column eluting with CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to yield 736 mg of the final compound as a solid. Yield = 65%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 3.1 (s, 6 H) 3.3 (s, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 8.9 (s, 1 H)

35

PREPARATION 26

3-Amino-6,6-dimethyl-1-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-isothiochromene-4-carbonitrile

- 2,2-Dimethylcyclohexanone (1.15g, 9.07 mmol, see Preparation 1) is solved in methanol (1.10 ml) and carbon disulfide (1.10 ml, 18.2 mmol) is added in one portion. Malononitrile (0.60g, 9.07 mmol) is added portionwise and, finally, triethylamine is added (0.44 ml). The reaction mixture is stirred at room temperature for 48h. The solvent is evaporated under vacuum and 0.84g of 2-(3,3-dimethylcyclohexylidene)malononitrile were isolated by flash chromatography, eluting first with CH₂Cl₂ and next with the mixture of solvents. This intermediate compound was solved in methanol (0.56ml) and carbon disulfide (2 equivalents) and triethylamine (0.35 eq.) were added. After 48h stirring at room temperature, a solid is filtered and washed with methanol. It weighs 0.45g and its ¹HNMR is consistent with the final product. From the methanolic phase, another 0.5g of the final compound were isolated by flash chromatography, eluting with CH₂Cl₂: MeOH 95:5. Global yield= 42%.
- ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (s, 6H) 1.57 (m, 2H) 2.52 (s, 2H) 2.76 (t, J=6.62 Hz, 2H) 5.67 (s, 2H)

PREPARATION 27

3-Mercapto-6,6-dimethyl-1-morpholin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-**20 carbonitrile**

- The product resulting from preparation 26 (0.94g, 3.75 mmol) is suspended in ethanol (4.5 ml) and morpholine (1.86 ml, 21.4 mmol) is added. The reaction mixture is refluxed under nitrogen overnight. Then the system is allowed to reach room temperature and the reaction mixture is left in an ice bath for two hours. The solid formed is filtrated and washed twice with ethanol. After drying, 0.35g of the final compound are obtained as a dark solid, pure enough to perform the next step. Yield= 31%.
- ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (s, 6H) 1.5 (t, J=6.99 Hz, 2H) 2.2 (m, 1H) 2.47 (t, J=6.99, 2H) 2.6 (s, 2H) 3.3 (m, 4H) 3.9 (m, 4H)

30 PREPARATION 28

6,6-Dimethyl-1-morpholin-4-yl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroisoquinolin-4-carbonitrile

3-Mercapto-6,6-dimethyl-1-morpholin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-carbonitrile (3.0g, 9.8 mmol, see Preparation 27) is suspended in a mixture of NaOH 1N (9.8 ml) and methanol (30 ml) and 2-bromoethanol (691 µl, 9.8 mmol) is added. This reaction mixture

70

- 34 -

is stirred overnight and methanol is evaporated under reduced pressure. The residue is resuspended in NaOH 1N (75 ml), ethanol (75 ml) and methylglycol (75 ml) and heated at 135 °C during 5h. The reaction solution is neutralised with HCl 2N and extracted with chloroform. The organic phase is washed with water and brine, dried over MgSO₄ and
5 evaporated under reduced pressure. 2.7g of the final compound are obtained as a solid. Yield= 97%.
LRMS: m/z 288 (M+1)*

PREPARATION 29

10 Ethyl (4-cyano-6,6-dimethyl-1-morpholin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-3-yloxy)acetate
6,6-Dimethyl-1-morpholin-4-yl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroisoquinolin-4-carbonitrile
(2.7g, 9.4 mmol, see Preparation 28) is dissolved in acetone (55 ml). Potassium carbonate (1.3 mg, 9.4 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (1.0 ml, 9.4 mmol) are added and
15 the mixture is refluxed overnight. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is passed through a silica-gel column eluting first with dichloromethane and then with CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to yield 2.7g of the final compound as a brown solid. Yield= 75%.
LRMS: m/z 374 (M+1)*

20

PREPARATION 30

Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-morpholin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-c]isoquinoline-2-carboxylate
Ethyl (4-cyano-6,6-dimethyl-1-morpholin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-3-yloxy)acetate
25 (3.2 g, 8.6 mmol, see Preparation 29) is suspended in DMF (65 ml) and cesium carbonate is added (5.6 g, 17.2 mmol). This reaction mixture is heated at 120°C for 5h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between water and chloroform. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate. The organic phase is washed successively with water
30 and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. 3.2g of the final compound are obtained. Yield = 100%.
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.0 (s, 6H) 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.5 (t, 2 H) 2.6 (t, 2H) 3.0 (s, 2H) 3.2 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H)

35

21

PREPARATION 31

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-one

Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-morpholin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-c]isoquinoline-2-carboxylate (3.2g, 8.6 mmol, see Preparation 30) is suspended in triethyl orthoformate (30 ml) and the reaction mixture is refluxed for 6h. The solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is suspended in ethanol (40 ml) and concentrated ammonia (30 ml) and refluxed overnight. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase is extracted three times. The organic phase is washed with water and brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The residue is passed through a silica-gel column eluting with CH₂Cl₂/MeOH 95:5 to yield 899 mg of the final compound as a yellow solid. Yield= 75%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.1 (s, 6H) 1.7 (t, 2H) 2.8 (t, 2H) 3.2 (s, 2H) 3.4 (m, 4 H) 3.9 (m, 4H) 8.2 (s, 1 H)

PREPARATION 32

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-one (899 mg, 2.5 mmol, see Preparation 31) is suspended in phosphorous oxychloride (2 ml) and heated to reflux for 2h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is worked-up with water and chloroform as usual. The residue is passed through a silica-gel column eluting with CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to yield 290 mg of the final compound as a yellow solid. Yield= 75%.

460 mg of the final compound. Yield = 31%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.10 (s, 3H) 1.15 (s, 3H) 1.7 (t, 2H) 2.8 (t, 2H) 3.2 (s, 2H) 3.4 (m, 4 H) 3.9 (m, 4H) 8.15 (s, 1 H)

30 PREPARATION 33

1-[3-({5-[Benzyl(methyl)amino]-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl}amino)propyl]pyrrolidin-2-one

2,2-Dimethyl-8-[[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino]-2,3,4,6-

35 tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5(1H)-one (162 mg, 0.40 mmol, see Example 26) dissolved in THF (2 ml) is dropwise added to a suspension of sodium

- hydride (60% dispersion in mineral oil, 15.8 mg, 0.40 mmol) in THF (10 ml). Then, N-phenylbistrifluorometansulfonamide (141 mg, 0.40 mmol) is added and the reaction mixture is stirred during one hour. Benzyl(methyl)amine (510 µl, 4.0 mmol) is then added and the reaction is stirred overnight. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is redissolved in ethyl acetate and water. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue is purified by flash chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH 98:2. 130 mg of the final compound are obtained. Yield= 64%.
- 10 LRMS: m/z 513 (M+1)⁺

PREPARATION 34

8-[Benzyl(methyl)amino]-6-mercapto-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile

- 15 The product resulting from preparation 11 (2.3g, 9.1 mmol) is suspended in ethanol (8 ml) and benzylmethylamine (7.1 ml, 54.6 mmol) is added. The reaction mixture is heated at 90°C in a sealed tube under nitrogen during 48h. Then the system is allowed to reach room temperature and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is passed through a silica-gel column eluting first with CH₂Cl₂/MeOH 98:2 and then with
- 20 CH₂Cl₂/MeOH 95:5. 1.2g of the final compound are obtained. Yield= 39%.
- ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 1.6 (bs, 1 H) 2.8 (s, 2 H) 3.0 (s, 3 H) 4.5 (s, 2 H) 4.6 (s, 2 H) 7.4 (m, 5 H)

PREPARATION 35

- 25 **8-[Benzyl(methyl)amino]-6-hydroxy-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile**

- 8-[Benzyl(methyl)amino]-6-mercapto-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile (1.0g, 3.0 mmol, see Preparation 34) is suspended in a mixture of NaOH 1N (3 ml) and methanol (10 ml) and 2-bromoethanol (209 µl, 3 mmol) is added. This reaction
- 30 mixture is stirred overnight and methanol is evaporated under reduced pressure. The residue is resuspended in NaOH 1N (20 ml), ethanol (20 ml) and methylglycol (20 ml) and heated at 135 °C overnight. The reaction solution is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. 0.9 g of the final compound is obtained as a solid and pure enough to perform the next synthetic
- 35 step. Yield= 95%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.8 (s, 3 H) 3.0 (s, 2 H) 4.5 (s, 4 H) 7.3 (m, 5 H)

PREPARATION 36

5 **Ethyl 2-{8-[benzyl(methyl)amino]-5-cyano-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridin-6-yloxy}acetate**

8-[Benzyl(methyl)amino]-6-hydroxy-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine-5-carbonitrile (0.9 g, 2.9 mmol, see Preparation 35) is dissolved in acetone (35 ml).

Potassium carbonate (402 mg, 2.9 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (321 μl, 2.9 mmol) are added and the mixture is refluxed for 3h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is redissolved in ethyl acetate. This organic phase is washed twice with saturated solution of ammonium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated. 1.2 g of the final compound as an oil are obtained, pure enough to perform the next synthetic step. Yield= 100%.

15 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.25 (t, 3 H) 1.3 (s, 6 H) 2.8 (s, 3 H) 2.9 (s, 2 H) 4.1 (q, 2 H) 4.5 (s, 2 H) 4.7 (s, 2H) 4.8 (s, 2H) 7.3 (m, 5 H)

PREPARATION 37

20 **Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-[benzyl(methyl)amino]-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate**

Ethyl 2-{8-[benzyl(methyl)amino]-5-cyano-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridin-6-yloxy}acetate (1.2 g, 2.9 mmol, see Preparation 36) is suspended in DMF (20 ml) and cesium carbonate is added (1.9 g, 5.8 mmol). This reaction mixture is heated at 120°C for 4h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between saturated solution of ammonium chloride and ethyl acetate. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate. The organic phase is washed successively with saturated solution of ammonium chloride and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. 861 mg of the final compound as a solid are obtained. Yield= 72%.

30 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 1.42 (t, 3 H) 2.8 (s, 3 H) 2.9 (s, 2 H) 3.0 (s, 2 H) 4.4 (q, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 5.1 (bs, 2 H) 7.3 (m, 5 H)

PREPARATION 38

35 **2,2-Dimethyl-5-[benzyl(methyl)amino]-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8(9H)-one**

44

Ethyl 1-amino-8,8-dimethyl-5-[benzyl(methyl)amino]-8,9-dihydro-6H-furo[2,3-b]pyrano[4,3-d]pyridine-2-carboxylate (861 mg, 2.1 mmol, see Preparation 37) is suspended in triethyl orthoformate (10 ml) and heated to reflux for 4h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is suspended in ethanol (15 ml) and concentrated ammonia (10 ml) is added. After refluxing for 18h, the reaction is over. The reaction mixture is cooled to room temperature and then left overnight at +5°C. As no precipitate is observed, the solvent is evaporated under pressure. The residue is worked-up with ethyl acetate and water. 592 mg of the final compound are obtained. Yield= 72%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 2.8 (s, 1 H) 3.0 (s, 3 H) 3.3 (s, 2 H) 4.5 (s, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 7.3 (m, 5 H) 8.2 (s, 1 H)

PREPARATION 39

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-[benzyl(methyl)amino]-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine

2,2-Dimethyl-5-[benzyl(methyl)amino]-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8(9H)-one (592 mg, 1.5 mmol, see Preparation 38) is suspended in phosphorous oxychloride (5 ml) and heated to reflux for 2h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is worked-up with water and ethyl acetate as usual. The residue is passed through a silica-gel column eluting with CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to yield 321 mg of the final compound as a solid. Yield = 52%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 3.0 (s, 3 H) 3.4 (s, 2H) 4.6 (s, 2H) 4.8 (s, 2 H) 7.3 (m 5H) 8.9 (s, 1 H)

25 PREPARATION 40

N⁵-Benzyl-N⁵,2,2-trimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-[benzyl(methyl)amino]-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine (150 mg, 0.4 mmol, see Preparation 39) is suspended in ethanol (5 ml) and 2-morpholine-4-ylethylamine (240 µl, 0.9 mmol) is added. The reaction mixture is heated at 85°C for 48h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is passed through a silica-gel column eluting dichloromethane first and then successively with the mixtures CH₂Cl₂/MeOH 99:1 and 98:2. 118 mg of the final compound are obtained. Yield= 64%.

35 LRMS: m/z 502 (M+1)⁺

40

EXAMPLES**EXAMPLE 1****5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-****5 tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine**

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline (60.0 mg, 0.2 mmol, see Preparation 7) is suspended in ethanol (5 ml) and pyridin-3-ylmethylamine (0.1 ml, 1.1 mmol) is added. The reaction mixture is refluxed two days. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is passed
10 through a silica-gel column, eluting with CH₂Cl₂/MeOH 99:1. 60 mg of the final desired product are obtained as solid. Yield= 81%

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6H) 1.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 4.1 (s, 3 H) 4.90 (d, J= 6.5, 2H) 5.5 (t, J=6.6 Hz, 1H) 7.3 (m, 1H) 7.7 (m, 1H) 8.6 (m, 1H) 8.7 (m, 2H).

15

EXAMPLE 2**2,2-Dimethyl-8-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-1,2,3,4-****tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol****5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-**

20 tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine (140 mg, 0.36 mmol, see Example 1) is dissolved in bromhydric acid (5 ml, 48% wt. in water) and the mixture is heated at 100°C for 3h. Once at room temperature, the reaction mixture is neutralised with NaOH 6N, precipitating a solid, which is filtered and dried. 0.13g of the final compound is obtained. Yield= 96%.

25 LRMS: m/z 376 (M+1)⁺**EXAMPLE 3****2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-****tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine**

30 2,2-Dimethyl-8-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol (25 mg, 0.07 mmol, see Example 2) dissolved in DMF (2 ml) is dropwise added to a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 2.7 mg, 6.7 mmol) in DMF (2 ml). Then, N-phenylbistrifluorometansulfonamide (2.4 mg, 0.07 mmol) is added and the reaction mixture is stirred during one hour (it turns red). Morpholine (0.01
35 ml, 0.13 mmol) is then added and the reaction is stirred overnight. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is redissolved in chloroform and water.

The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted twice with chloroform. The organic phase is washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue is purified by flash chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH 98:2. 20 mg of the final compound are obtained. Yield= 67%.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 2.8 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (m, 4 H) 3.9 (m, 4 H) 4.9 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 5.5 (t, J=6.0 Hz, 1 H) 7.3 (dd, J=7.9, 5.0 Hz, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 8.6 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1 H) 8.7 (s, 1 H) 8.7 (d, J=2.1 Hz, 1 H).

10 EXAMPLE 4

2,2-Dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-5-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine

Obtained (68%) from the title compound of Example 2 and pyrrolidine following the experimental procedure described in Example 3.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.0 (m, 4 H) 2.8 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.7 (m, 4 H) 4.9 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 5.4 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.7 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.5 (d, J=3.5 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 8.7 (s, 1 H)

EXAMPLE 5

- 20 **N⁵,N⁵,2,2-Tetramethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine**

Obtained (41%) from the title compound of Example 2 and dimethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

LRMS: m/z 403 (M+1)⁺

25

EXAMPLE 6

N⁵-Ethyl-N⁵,2,2-trimethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

Obtained (34%) from the title compound of Example 2 and ethylmethylamine following the

- 30 experimental procedure described in Example 3.

LRMS: m/z 417 (M+1)⁺

EXAMPLE 7

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-

- 35 **pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine**

8-Chloro-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine (70 mg, 0.2 mmol, see Preparation 18) is suspended in ethanol (5 ml) and 2-morpholine-4-ylethylamine (123 µl, 0.9 mmol) is added. The reaction mixture is heated at 85°C for 48h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is passed through a silica-gel column eluting dichloromethane first and then successively with the mixtures CH₂Cl₂/MeOH 99:1 and 98:2. 50 mg of the final compound are obtained. Yield= 57%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.4 (m, 4 H) 2.5 (d, J=2.0 Hz, 3 H) 2.6 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 3.2 (m, 4 H) 3.3 (s, 2 H) 3.6 (m, 4 H) 3.8 (m, 4 H) 4.7 (s, 2 H) 8.4 (s, 1 H).

10

EXAMPLE 8

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine

Obtained (22%) from the title compound of Preparation 18 and pyridine-3-ylmethylamine following the experimental procedure described in Example 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 3.2 (m, 4 H) 3.3 (s, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 4.7 (s, 2 H) 4.8 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 7.3 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.5 (m, 1 H) 8.6 (m, 2 H)

EXAMPLE 9

N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine

Obtained (67%) from the title compound of Preparation 18 and 2,3-dimethoxybenzylamine following the experimental procedure described in Example 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 3.2 (m, 4 H) 3.3 (s, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 3.8 (s, 6 H) 4.7 (s, 2 H) 4.8 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 6.9 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.9 (m, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 8.4 (bs, 1 H)

EXAMPLE 10

2-[(2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-yl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol

Obtained (57%) from the title compound of Preparation 18 and 2-(2-morpholin-4-ylethylamino)ethanol following the experimental procedure described in Example 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.6 (m, 2 H) 3.2 (s, 4 H) 3.3 (s, 2 H) 3.5 (s, 4 H) 3.7 (m, 9 H) 4.0 (s, 4 H) 4.7 (s, 2 H) 4.9 (m, 2 H) 8.4 (s, 1 H)

EXAMPLE 11

N⁵,N⁵,2,2-Tetramethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine

Obtained (58%) from the title compound of Preparation 25 and 2-morpholin-4-

5 ylethylamine following the experimental procedure described in Example 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.4 (s, 4 H) 2.6 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 2.9 (s, 6 H) 3.2 (s, 2 H) 3.6 (m, 6 H) 4.7 (s, 2 H) 7.8 (m, 1 H) 8.4 (s, 1 H)

EXAMPLE 12

10 **N⁵,N⁵,2,2-Tetramethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine**

Obtained (57%) from the title compound of Preparation 25 and pyridin-3-ylmethylamine following the experimental procedure described in Example 7.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.9 (s, 6 H) 3.2 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 4.7 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 7.3 (dd, J=7.8, 4.3 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.4 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H) 8.5 (t, J=6.3 Hz, 1 H) 8.6 (d, J=2.0 Hz, 1 H)

EXAMPLE 13

20 **N⁸-(2,3-Dimethoxybenzyl)-N⁵,N⁵,2,2-tetramethyl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine**

Obtained (70%) from the title compound of Preparation 25 and 2,3-dimethoxybenzylamine following the experimental procedure described in Example 7.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.9 (s, 6 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (s, 6 H) 4.7 (s, 2 H) 4.7 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 6.8 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 6.9 (m, 2 H) 8.3 (m, 1 H) 8.4 (s, 1 H)

EXAMPLE 14

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-amine

Obtained (32%) from the title compound of Preparation 18 and (2-morpholin-4-

30 ylethyl)pyridin-3-ylmethylamine following the experimental procedure described in Example 7.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆, fumarate) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.4 (s, 2 H) 2.6 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 3.2 (m, 4 H) 3.5 (m, 4 H) 3.7 (m, 4 H) 3.9 (s, 2 H) 4.5 (s, 4 H) 4.7 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.6 (s, 2 H) 7.4 (m, 1 H) 7.7 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 8.5 (m, 2 H) 8.5 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 8.6 (d, J=1.9 Hz, 1 H)

49

EXAMPLE 15

N⁵,N⁵,2,2-tetramethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine

- Obtained (39%) from the title compound of Preparation 25 and (2-morpholin-4-ylethyl)pyridin-3-ylmethylamine following the experimental procedure described in Example 7.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.3 (s, 6 H) 2.4 (s, 4 H) 2.6 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.9 (s, 6 H) 3.5 (m, 4 H) 3.9 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 4.5 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.6 (s, 2 H) 7.4 (m, 1 H) 7.7 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 8.5 (m, 2 H) 8.6 (d, J=1.6 Hz, 1 H)

10

EXAMPLE 16

N⁸-(3,4-dimethoxybenzyl)-N⁵,N⁵,2,2-tetramethyl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine

- Obtained (60%) from the title compound of Preparation 25 and 3,4-dimethoxybenzylamine following the experimental procedure described in Example 7.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 3.0 (s, 6 H) 3.4 (s, 2 H) 3.9 (m, J=2.2 Hz, 6 H) 4.8 (m, 4 H) 5.4 (m, 1 H) 6.8 (m, 1 H) 6.9 (m, 2 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 17

- 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine**

Obtained (84%) from the title compound of Preparation 7 and 2-morpholin-4-ylethylamine following the experimental procedure described in Example 1.

- ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.5 (m, 4 H) 2.7 (m, 4 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 6 H) 4.1 (s, 3 H) 5.9 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

25

EXAMPLE 18

1-{3-[(2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one

- 8-Chloro-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline (90 mg, 0.2 mmol, see Preparation 32) is suspended in ethanol (5 ml) and 1-(3-aminopropyl)-pyrrolidin-2-one (169 µl, 1.2 mmol) is added. The reaction mixture is heated at 85°C for 48h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is passed through a silica-gel column eluting first with dichloromethane and then successively with the mixtures CH₂Cl₂/MeOH 99:1 and 98:2. 40 mg of the final compound are obtained. Yield= 34%.

35

50

- 44 -

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (m, 2 H) 1.9 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.5 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (m, 4 H) 3.4 (t, J=7.0 Hz, 4 H) 3.7 (m, 2 H) 3.9 (m, 4 H) 6.2 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

5 EXAMPLE 19

2,2-Dimethyl-8-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-1,2,3,4-

tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol

5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-

tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine (1.1g, 2.7 mmol, see Example

10 17) is dissolved in bromhydric acid (48% wt. in water) and the mixture is heated at 100°C for 3h. Once at room temperature, the reaction mixture is neutralised with NaOH 5N, precipitating a solid, which is filtered and dried. 0.98g of the final compound is obtained. Yield= 93%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.0 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 2.5 (s, 4 H) 2.6 (t, 15 J=6.5 Hz, 2 H) 3.1 (s, 4 H) 3.6 (m, 6 H) 8.0 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 10.1 (s, 1 H)

EXAMPLE 20

2-[(2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol

20 Obtained (16%) from the title compound of Preparation 32 and 2-(2-morpholin-4-ylethylamino)ethanol following the experimental procedure described in Example 1. LRMS: m/z 511 (M+1)⁺

EXAMPLE 21

25 **1-{3-[(5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one**

Obtained (71%) from the title compound of Preparation 7 and 1-(3-aminopropyl)-pyrrolidin-2-one following the experimental procedure described in Example 1.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 1.9 (m, 2 30 H) 2.1 (m, 2 H) 2.5 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 2.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (m, J=6.3, 6.3, 6.3 Hz, 2 H) 4.1 (s, 3 H) 6.2 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 22

N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-5-morpholin-4-yl-1,2,3,4-

35 **tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine**

Obtained (85%) from the title compound of Preparation 32 and 2,3-dimethoxybenzylamine following the experimental procedure described in Example 18.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 2.7 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (m, 4 H) 3.9 (m, 7 H) 3.9 (m, J=5.2 Hz, 3 H) 4.9 (m, J=6.5, 5 6.5 Hz, 2 H) 5.7 (m, 1 H) 6.9 (dd, J=7.1, 2.5 Hz, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 8.7 (s, 1 H)

EXAMPLE 23

2,2-Dimethyl-5-morpholin-4-yl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine

10 Obtained (35%) from the title compound of Example 19 and morpholine following the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (m, 2 H) 2.5 (s, 4 H) 2.7 (m, 2 H) 2.8 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (m, 4 H) 3.8 (m, 6 H) 3.9 (m, 4 H) 5.9 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

15

EXAMPLE 24

2,2-Dimethyl-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-5-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amine

Obtained (31%) from the title compound of Example 19 and pyrrolidine following the 20 experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.0 (m, 4 H) 2.5 (s, 4 H) 2.7 (m, 2 H) 2.8 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.7 (m, 6 H) 3.8 (m, 4 H) 5.8 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

25 EXAMPLE 25

N⁵,N⁵,2,2-Tetramethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

Obtained (43%) from the title compound of Example 19 and dimethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

30 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (m, 2 H) 2.5 (s, 4 H) 2.7 (m, 2 H) 2.8 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 3.0 (s, 6 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 6 H) 5.9 (t, J=4.5 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 26

35 **2,2-Dimethyl-8-[[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino]-2,3,4,6-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5(1H)-one**

- 1-{3-[(5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one (0.9 g, 2.1 mmol, see Example 21) is dissolved in bromhydric acid (48% wt. in water) and the mixture is heated at 100°C for 3h. Once at room temperature, the reaction mixture is neutralised with NaOH 8N, precipitating a solid. Dimethylformamide is added to this aqueous solution until the solid is completely dissolved. This aqueous solution is extracted four times with chloroform and the organic phase is washed with brine, dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is rinsed with ethyl ether, filtering the resulting solid. 880g of the final compound are obtained. Yield= 100%.
- 10 LRMS: m/z 410 (M+1)⁺

EXAMPLE 27

2-{(2,2-Dimethyl-8-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-yl)amino}ethanol

- 15 Obtained (18%) from the title compound of Example 19 and 2-aminoethanol following the experimental procedure described in Example 3.
- ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.5 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.6 (m, 4 H) 2.7 (s, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.8 (m, 8 H) 3.9 (m, 2 H) 5.1 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 5.8 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

20

EXAMPLE 28

2,2-Dimethyl-N,N'-bis(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

- Obtained (35%) from the title compound of Example 19 and 2-morpholin-4-ylethylamine following the experimental procedure described in Example 3.
- 25 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.5 (m, 8 H) 2.7 (m, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 3.8 (m, 8 H) 5.6 (s, 1 H) 5.8 (t, J=4.5 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 29

1-(3-[(5-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl)pyrrolidin-2-one

Obtained (54%) from the title compound of Example 26 and dimethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 2.7 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.0 (s, 6 H) 3.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (q, J=6.3 Hz, 2 H) 6.0 (t, J=6.2 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

5 EXAMPLE 30

1-{3-[(2,2-Dimethyl-5-pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one

Obtained (45%) from the title compound of Example 26 and pyrrolidine following the experimental procedure described in Example 3.

10 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 1.9 (t, 2 H) 2.0 (m, 4 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 2.8 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (m, 6 H) 5.8 (t, J=6.3 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 31

15 **N⁵-Ethyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine**

Obtained (36%) from the title compound of Example 19 and ethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.5 (s, 4 H) 2.7 (t, J=5.5 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 3.8 (m, 6 H) 4.6 (t, J=5.2 Hz, 1 H) 5.8 (t, J=4.0 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 32

25 **N⁵-Ethyl-N⁵,2,2-trimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine**

Obtained (41%) from the title compound of Example 19 and ethyl(methyl)amine following the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.2 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.6 (t, 2 H) 2.5 (m, 4 H) 2.7 (m, 4 H) 3.0 (s, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 3.7 (m, 6 H) 5.9 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 33

N⁵-Isopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

35 Obtained (18%) from the title compound of Example 19 and diisopropylamine following the experimental procedure described in Example 3.

54

- 48 -

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.3 (d, J=6.0 Hz, 6 H) 1.7 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.5 (m, 4 H) 2.7 (m, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.7 (m, 7 H) 4.5 (m, 1 H) 5.8 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

5 EXAMPLE 34

1-[3-({5-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl)amino)propyl]pyrrolidin-2-one

Obtained (23%) from the title compound of Example 26 and (2-hydroxyethyl)amine

10 following the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (m, 4 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (m, 2 H) 3.8 (m, 2 H) 3.9 (m, 2 H) 5.1 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 6.0 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H)

15 EXAMPLE 35

1-(3-({5-(Ethylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl}amino)propyl)pyrrolidin-2-one

Obtained (32%) from the title compound of Example 26 and ethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

20 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.7 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (m, 4 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.6 (m, 4 H) 4.6 (t, J=4.3 Hz, 1 H) 5.8 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 36

25 **1-[3-({5-[Ethyl(methyl)amino]-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl}amino)propyl]pyrrolidin-2-one**

Obtained (66%) from the title compound of Example 26 and ethyl(methyl)amine following the experimental procedure described in Example 3.

30 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.2 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.6 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 2.7 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 3.0 (s, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (q, J=6.4 Hz, 2 H) 6.0 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

55

EXAMPLE 37

2-[[5-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-8-yl](2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol

- 5 Obtained (83%) from the title compound of Preparation 25 and 2-(2-morpholin-4-ylethylamino)ethanol following the experimental procedure described in Example 7.
- ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 2.6 (s, 4 H) 2.9 (s, 2 H) 3.0 (s, 6 H) 3.4 (s, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 4.0 (m, 6 H) 4.8 (s, 2 H) 8.5 (s, 1 H)

10 EXAMPLE 38

1-(3-[[5-(Isopropylamino)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-one

Obtained (56%) from the title compound of Example 26 and dimethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.3 (s, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (m, 4 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (m, 2 H) 4.4 (m, 2 H) 5.8 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 39

- 20 **2-[[5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl](2-morpholin-4-ylethyl)amino]ethanol**

Obtained (69%) from the title compound of Preparation 7 and 2-(2-morpholin-4-ylethylamino)ethanol following the experimental procedure described in Example 7.

- ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 2.6 (s, 4 H) 2.7 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.9 (s, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.7 (m, 4 H) 4.0 (m, 9 H) 8.6 (s, 1 H)
- 25

EXAMPLE 40

8-[(2-Hydroxyethyl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol

- 30 Obtained (46%) from the title compound of Example 39 following the experimental procedure described in Example 21.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.0 (s, 6 H) 1.6 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.6 (m, 4 H) 3.1 (s, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.7 (m, 6 H) 3.9 (s, 4 H) 4.1 (s, 4 H) 8.4 (s, 1 H)

56

- 50 -

EXAMPLE 41

N⁵-Cyclopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

Obtained (44%) from the title compound of Example 19 and cyclopropylamine following

5 the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 1.0 (m, 2 H) 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.5 (s, 4 H) 2.7 (m, 2 H) 2.9 (m, 1 H) 3.1 (s, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 4.9 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 5.8 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

10 EXAMPLE 42

N⁵-Cyclopentyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine

Obtained (23%) from the title compound of Example 19 and cyclopentylamine following the experimental procedure described in Example 3.

15 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.5 (m, 2 H) 1.7 (m, 6 H) 2.2 (m, 2 H) 2.4 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.5 (m, 4 H) 2.7 (m, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 4.5 (q, J=6.7 Hz, 1 H) 4.6 (m, 1 H) 5.8 (t, J=4.7 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 43

20 **N⁵-Ethyl-2,2-dimethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine**

Obtained (33%) from the title compound of Example 2 and ethylamine following the experimental procedure described in Example 3.

25 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.7 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 4.7 (t, J=4.5 Hz, 1 H) 4.9 (d, J=6.0 Hz, 2 H) 5.5 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.7 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.6 (d, J=4.7 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 8.7 (s, 1 H)

EXAMPLE 44

30 **N⁵-Isopropyl-2,2-dimethyl-N⁸-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine**

Obtained (36%) from the title compound of Example 2 and isopropylamine following the experimental procedure described in Example 3.

35 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.3 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 1.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 4.4 (m, 1 H) 4.5 (m, 1 H) 4.9 (d, J=6.0 Hz,

57

- 51 -

2 H) 5.4 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H) 7.3 (dd, $J=4.5, 3.4$ Hz, 1 H) 7.7 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 8.6 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 8.7 (s, 1 H)

EXAMPLE 45

5 **2-({2,2-Dimethyl-8-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-yl}amino)ethanol**

Obtained (44%) from the title compound of Example 2 and 2-aminoethanol following the experimental procedure described in Example 3.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (s, 2 H) 2.5 (s, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.8 (s, 2 H) 3.9 (s, 2 H) 4.9 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H) 5.2 (s, 1 H) 5.5 (s, 1 H) 7.3 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.8 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 8.6 (d, $J=4.1$ Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 8.7 (s, 1 H)

EXAMPLE 46

15 **N⁵-Cyclobutyl-2,2-dimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinoline-5,8-diamine**

Obtained (12%) from the title compound of Example 19 and cyclobutylamine following the experimental procedure described in Example 3.

LRMS: m/z 451 (M+1)⁺

20 EXAMPLE 47

1-(3-([2,2-Dimethyl-5-(methylamino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-yl]amino)propyl)pyrrolidin-2-one

The title compound of Preparation 33 (15 mg, 0.03 mmol) is suspended in toluene (2 ml) and aluminium trichloride (7.8 mg, 0.06 mmol) is added. This reaction mixture is heated under reflux for 1h. Once at room temperature, ethyl acetate is added and this organic phase is washed three times with water and then with brine. After drying over magnesium sulfate, the organic phase is filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction crude is passed through a silica-gel column eluting with CH₂Cl₂/MeOH 98:2, to yield 52 mg of the final compound. Yield= 49%.

30 ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (m, 4 H) 3.1 (m, $J=4.9$ Hz, 5 H) 3.4 (m, 4 H) 3.7 (q, $J=6.6$ Hz, 2 H) 4.7 (m, 1 H) 5.8 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)

EXAMPLE 48

35 **N⁵,2,2-trimethyl-N⁸-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,4-dihydro-2H-pyrano[4'',3'':4'5']pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-5,8-diamine**

58

- 52 -

- The title compound of example 40 (118 mg, 0.2 mmol) is suspended in toluene (30 ml) and aluminium chloride is added (125 mg, 0.9 mmol). This mixture is refluxed for 2h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is partitioned between ethyl acetate and saturated solution of ammonium chloride. After usual work-up, the reaction
- 5 crude is passed through a silica-gel column, eluting successively with dichloromethane, CH₂Cl₂/MeOH 99:1, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 and finally with CH₂Cl₂/MeOH 96:4. 30 mg of the desired final compound are isolated. Yield= 31%.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 6 H) 2.6 (s, 4 H) 2.7 (s, 2 H) 3.2 (s, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 3.3 (s, 2 H) 3.8 (s, 5 H) 4.3 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 8.6 (s, 1 H)

- 10 The following examples illustrate pharmaceutical compositions according to the present invention.

COMPOSITION EXAMPLES:

15 COMPOSITION EXAMPLE 1

Preparation of tablets

Formulation:

- | | |
|-----------------------------------|----------|
| Compound of the present invention | 5.0 mg |
| Lactose | 113.6 mg |
| 20 Microcrystalline cellulose | 28.4 mg |
| Light silicic anhydride | 1.5 mg |
| Magnesium stearate | 1.5 mg |

- Using a mixer machine, 15 g of the compound of the present invention are mixed with
- 25 340.8 g of lactose and 85.2 g of microcrystalline cellulose. The mixture is subjected to compression moulding using a roller compactor to give a flake-like compressed material. The flake-like compressed material is pulverised using a hammer mill, and the pulverised material is screened through a 20 mesh screen. A 4.5 g portion of light silicic anhydride and 4.5 g of magnesium stearate are added to the screened material and mixed. The
- 30 mixed product is subjected to a tablet making machine equipped with a die/punch system of 7.5 mm in diameter, thereby obtaining 3,000 tablets each having 150 mg in weight.

59

- 53 -

COMPOSITION EXAMPLE 2**Preparation of coated tablets****Formulation:**

	Compound of the present invention	5.0 mg
5	Lactose	95.2 mg
	Corn starch	40.8 mg
	Polyvinylpyrrolidone K25	7.5 mg
	Magnesium stearate	1.5 mg
	Hydroxypropylcellulose	2.3 mg
10	Polyethylene glycol 6000	0.4 mg
	Titanium dioxide	1.1 mg
	Purified talc	0.7 mg

Using a fluidised bed granulating machine, 15 g of the compound of the present invention
15 are mixed with 285.6 g of lactose and 122.4 g of corn starch. Separately, 22.5 g of
polyvinylpyrrolidone is dissolved in 127.5 g of water to prepare a binding solution. Using a
fluidised bed granulating machine, the binding solution is sprayed on the above mixture to
give granulates. A 4.5 g portion of magnesium stearate is added to the obtained
granulates and mixed. The obtained mixture is subjected to a tablet making machine
20 equipped with a die/punch biconcave system of 6.5 mm in diameter, thereby obtaining
3,000 tablets, each having 150 mg in weight.

Separately, a coating solution is prepared by suspending 6.9 g of hydroxypropylmethyl-
cellulose 2910, 1.2 g of polyethylene glycol 6000, 3.3 g of titanium dioxide and 2.1 g of
purified talc in 72.6 g of water. Using a High Coated, the 3,000 tablets prepared above are
25 coated with the coating solution to give film-coated tablets, each having 154.5 mg in
weight.

COMPOSITION EXAMPLE 3**Preparation of capsules****Formulation:**

30	Compound of the present invention	5.0 mg
	Lactose monohydrate	200 mg
	Colloidal silicon dioxide	2 mg
	Corn starch	20 mg
35	Magnesium stearate	4 mg

60

- 54 -

25 g of active compound, 1 Kg of lactose monohydrate, 10 g of colloidal silicon dioxide, 100 g of corn starch and 20 g of magnesium stearate are mixed. The mixture is sieved through a 60 mesh sieve, and then filled into 5,000 gelatine capsules.

5 COMPOSITION EXAMPLE 4

Preparation of a cream

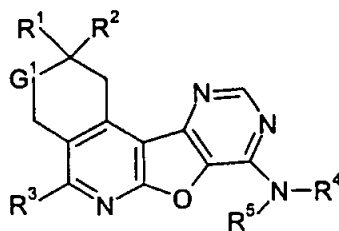
Formulation:

	Compound of the present invention	1 %
	Cetyl alcohol	3 %
10	Stearyl alcohol	4 %
	Gliceryl monostearate	4 %
	Sorbitan monostearate	0.8 %
	Sorbitan monostearate POE	0.8 %
	Liquid vaseline	5 %
15	Methylparaben	0.18 %
	Propylparaben	0.02 %
	Glycerine	15 %
	Purified water csp.	100 %

- 20 An oil-in-water emulsion cream is prepared with the ingredients listed above, using conventional methods.

CLAIMS

1. A pyridofuopyrimidine derivative of formula (I):



(I)

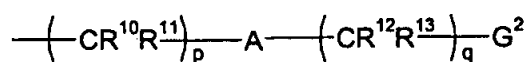
wherein

G¹ represents a group selected from -CR⁶R⁷- and -O- wherein R⁶ and R⁷ independently represent hydrogen atoms or C₁-₄ alkyl groups;

R¹ and R² are independently selected from hydrogen atoms and C₁-₄ alkyl groups;

R³ represents a group selected from C₁-₄ alkyl, C₁-₄ alkoxy, amino, hydroxy, mono-C₁-₄ alkylamino, di-C₁-₄ alkylamino, C₃-₈ cycloalkylamino, aryl, heteroaryl and saturated N-containing heterocyclyl groups which are bound to the pyridine ring through their nitrogen atom, all of them being optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen atoms and hydroxy, C₁-₄ alkyl, C₁-₄ alkoxy-C₁-₄ alkyl, aryl-C₁-₄ alkyl, -O(CO)OR⁸, C₁-₄ alkoxy, -(CO)NR⁸R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ and -SO₂NH₂ groups wherein R⁸ and R⁹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-₄ alkyl group;

R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms, C₁-₄ alkyl groups, hydroxyl-C₁-₄ alkyl groups and groups of formula (II):



(II)

wherein p and q are integers selected from 0, 1, 2 and 3; A is either a direct bond or a group selected from -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- and -SO₂-, wherein each R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ independently represents a hydrogen atom or a

C₁₋₄alkyl group and G² is a group selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups; wherein the group G² is optionally substituted by one or more substituents selected from group consisting of halogen atoms and C₁₋₄alkyl, hydroxy, oxo, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, aryl-C₁₋₄alkyl, -(CO)OR¹⁶, C₁₋₄alkoxy, -(CO)NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁸ and -SO₂NH₂ groups; wherein R¹⁶ and R¹⁷ each independently represent a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl group and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein G¹ represents a group selected from -C(CH₃)₂- and -O-.

3. A compound according to any preceding claim wherein both R¹ and R² are methyl groups;

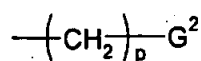
4. A compound according to any preceding claim wherein R³ represents a group selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, mono-C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₃₋₈cycloalkylamino, and saturated N-containing heterocyclyl groups which are bound to the pyridine ring through their nitrogen atom, all of them being optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen atoms and hydroxyl or C₁₋₄ alkyl groups.

5. A compound according to claim 4 wherein R³ represents a group selected from mono-C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₃₋₈cycloalkylamino, and saturated N-containing heterocyclyl groups bound through the nitrogen atom to the pyridine ring, all of them being unsubstituted or substituted by one hydroxyl group.

6. A compound according to any preceding claim wherein R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen atoms, 2-hydroxyethyl and 2-morpholin-4-ylethyl groups.

7. A compound according to claim 6 wherein R⁴ represents a hydrogen atom.

8. A compound according to any preceding claim wherein R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen atoms, hydroxyalkyl groups and groups of formula (II):



(II)

63

- 57 -

wherein p is an integer selected from 0, 1, 2 and 3; and G² is a group selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups which groups are optionally substituted one or more substituents selected from oxo groups and C₁₋₄alkoxy groups.

- 5 9. A compound according to claim 8 wherein G² is selected from the group consisting of phenyl, pyridine, morpholine and pyrrolidine, optionally substituted with one or more substituents selected from oxo groups and C₁₋₄alkoxy groups
- 10 10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 9 in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 15 11. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4, which method comprises administering to the said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 9 or a composition according to claim 10.
- 20 12. A method according to claim 11, wherein the pathological condition or disease is selected from asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.
- 25 13. A combination product comprising:
(i) a compound as defined in any one of claims 1 to 9; and
(ii) another compound selected from (a) steroids, (b) immunosuppressive agents, (c) T-cell receptor blockers and (d) antiinflammatory drugs
for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of the human or animal body.
- 30 14. A compound as defined in anyone of claims 1 to 9 for use as a medicament.
- 35 15. Use of a compound as defined in anyone of claims 1 to 9 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases or disorders susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4.
16. Use according to claim 15 wherein the disease is selected from the group consisting of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO[3',2':4,5]FURO[3,2-d]PIRIMIDINA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridofuropirimidina terapéuticamente útiles, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y son por tanto útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4.

Las fosfodiesterasas (PDE) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Se han identificado once familias diferentes de PDE hasta la fecha (PDE1 a PDE11) que difieren en la preferencia de sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad ante activadores e inhibidores endógenos y los genes que las codifican.

La familia de isoenzimas PDE4 exhibe una alta afinidad por AMP cíclico, pero tiene una débil afinidad por GMP cíclico. Los niveles aumentados de AMP cíclico causados por la inhibición de PDE4 están asociados a la supresión de la activación celular en un amplio intervalo de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Además, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de la citoquina factor de necrosis tumoral α (TNF α). Se describe la biología de PDE4 en varias revisiones recientes, por ejemplo M. D. Houslay, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. **2001**, 69, 249-315; J. E. Souness *et al.* Immunopharmacol. **2000** 47, 127-162; o M. Conti y S. L. Jin, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. **1999**, 63, 1-38.

A la vista de estos efectos fisiológicos, se han dado a conocer recientemente inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y de otras afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, WO03/097613, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke y J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs **1999**, 8, 1301-1325.

Están en desarrollo activo unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir selectivamente la fosfodiesterasa 4. Son ejemplos de estos compuestos cipamfilina, arofilina, cilomilast, roflumilast, mesopram y pumafentrina.

5 Los inventores han encontrado ahora que una nueva serie de derivados de pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina son inhibidores potentes y selectivos de PDE4, y por lo tanto útiles en el tratamiento o la prevención de estas afecciones patológicas, enfermedades y trastornos, en particular asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

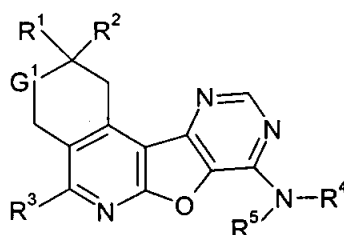
10

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden utilizarse en combinación con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueantes de receptor de
15 células T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados tanto a esteroides como a inmunosupresores.

Como otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores), los
20 compuestos de la invención pueden utilizarse también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Pueden utilizarse solos o en combinación con antiácidos y/o agentes antiseoretos en el tratamiento preventivo y/o curativo de
25 patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármaco, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Pueden utilizarse también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que el daño a las células o tejidos se produce mediante condiciones tales como anoxia o la
30 producción de un exceso de radicales libres. Son ejemplos de dichos efectos beneficiosos la protección de tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad de célula y tejido cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas al almacenamiento de órganos de trasplante o fluidos tales como sangre o esperma. Son también beneficiosos en la
35 reparación de tejidos y la curación de heridas.

En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorarse mediante la inhibición de PDE4; procedimientos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4, comprendiendo dichos procedimientos la administración a un sujeto necesitado de tratamiento de los compuestos de fórmula (I) y la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I):



(I)

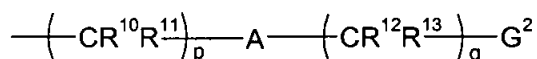
en la que:

G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- y -O- en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₄;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₄;

R³ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₄, alcoxi C₁₄, amino, hidroxil, monoalquil C₁₄-amino, dialquil C₁₄-amino, cicloalquil C₃₈-amino, arilo, heteroarilo y grupos heterocíclicos que contienen N saturados que están unidos al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos hidroxil, alquilo C₁₄, alcoxi C₁₄-alquilo C₁₄, arilalquilo C₁₄, -O(CO)O R⁸, alcoxi C₁₄, -(CO)NR⁸R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, representando independientemente cada R⁸ y R⁹ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₄, grupos hidroxilalquilo C₁₄ y grupos de fórmula (II):



(II)

en la que p y q son enteros seleccionados de 0, 1, 2 y 3; A es un enlace directo o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- y -SO₂-, representando independientemente cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ un átomo de hidrógeno o

67

un grupo alquilo C_{1-4} y siendo G^2 un grupo seleccionado de grupos arilo, heteroarilo, o heterociclilo; estando opcionalmente sustituido el grupo G^2 con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos C_{1-4} -alquilo, hidroxilo, oxo, C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , $-(CO)OR^{16}$, alcoxi C_{1-4} , $-(CO)NR^{16}R^{17}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{16}$ y $-SO_2NH_2$; representando independientemente cada R^{16} y R^{17} un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , y las sales y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son aún otros objetivos de la presente invención proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilo abarca radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son radicales "alquilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e isohexilo.

Cuando se cita que los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, se quieren incluir radicales alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados como se definen anteriormente en la presente memoria que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Uno de dichos grupos alquilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilo están a su vez no sustituidos. Los

68

grupos alquilo opcionalmente sustituidos preferidos están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) abarca
5 radicales que contienen oxi lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

10 Un grupo alcoxi está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxi están a su vez no sustituidos.

15 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilamino abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical -NH- divalente. Son radicales monoalquilamino más preferidos los radicales "monoalquilamino inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

25 Un grupo monoalquilamino contiene típicamente un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.
30 Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilamino están a su vez no sustituidos.

Los radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-
35 butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilamino abarca radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono unidos al mismo. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilamino contiene típicamente dos grupos alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo dialquilamino están a su vez no sustituidos.

Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propilamino), n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(isopropil)amino, isopropil(metil)amino, isopropil(etil)amino, di(n-butyl)amino, n-butyl(metil)amino, n-butyl(etil)amino, n-butyl(isopropil)amino, di(sec-butyl)amino, sec-butyl(metil)amino, sec-butyl(etil)amino, sec-butyl(n-propil)amino, sec-butyl(isopropil)amino, di(terc-butyl)amino, terc-butyl(metil)amino, terc-butyl(etil)amino, terc-butyl(n-propil)amino, terc-butyl(isopropil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(isopropil)amino, trifluorometil(n-butyl)amino, trifluorometil(sec-butyl)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(isopropil)amino, difluorometil(n-butyl)amino, difluorometil(sec-butyl)amino, difluorometil(terc-butyl)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(isopropil)amino, n-butyl(hidroximetil)amino, sec-butyl(hidroximetil)amino, terc-butyl(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino, hidroxietil(n-propil)amino, hidroxietil(isopropil)amino, n-butyl(hidroxietil)amino, sec-butyl(hidroxietil)amino, terc-butyl(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxietil)amino, hidroxietil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(isopropil)amino, n-butyl(hidroxipropil)amino, sec-butyl(hidroxipropil)amino, terc-butyl(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(trifluorometil)amino.

20

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical arilo abarca típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄ tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

5 Uno de dichos radicales arilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo, grupos alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro,
10 grupos ciano, grupos alquilo C₁-C₄, grupos alcoxi C₁-C₄ y grupos hidroxialquilo C₁-C₄. Cuando un radical arilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un grupo arilo están típicamente a su vez no sustituidos.

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heteroarilo abarca típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un
20 anillo contiene un heteroátomo.

 Uno de dichos radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente
25 átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₄ y grupos alcoxi C₁-C₄. Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un radical heteroarilo típicamente están a su vez no sustituidos..

30

 Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo,
35 quinazolinilo, quinolizininilo, cinolinilo, triazolilo, indolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo,

1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

Se prefieren oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienopiridinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heterocíclico abarca típicamente un sistema de anillo carbocíclico C₃-C₁₀ saturado o insaturado no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterocíclicos saturados. Un radical heterocíclico puede ser un anillo individual o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Un radical heterocíclico que contiene N es un radical heterocíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo carbocíclico está reemplazado por un átomo de nitrógeno.

Uno de dichos radicales heterocíclicos opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un radical heterocíclico están a su vez no sustituidos.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidrooxazolilo y 3-azatetrahidrofuranilo. Los radicales heterocíclicos preferidos se seleccionan de piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Cuando un radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, estando reemplazados los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los sustituyentes están típicamente a su vez no sustituidos.

10

Como se utiliza en la presente memoria, el término halógeno comprende átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

15

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales pueden utilizarse en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

20

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

25

30

Como se utiliza en la presente memoria, se forma un *N*-óxido a partir de aminas básicas terciarias o iminas presentes en la molécula utilizando un agente oxidante conveniente.

35

En una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), G^1 representa un grupo seleccionado de $-C(CH_3)_2-$ y $-O-$.

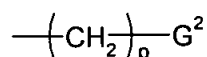
73

En otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ y R² son ambos grupos metilo.

En otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R³ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino y grupos heterociclilo que contienen N saturados que están unido al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos hidroxilo o C₁₋₄-alquilo. Se prefiere además que R³ represente un grupo seleccionado de monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino y grupos heterociclilo que contienen N saturados unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos o sustituidos con un grupo hidroxilo.

En otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁴ se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos 2-hidroxietilo y 2-morfolin-4-iletilo. Se prefiere además que R⁴ represente un átomo de hidrógeno.

En aún otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁵ se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos hidroxialquilo y grupos de fórmula (II):



(II)

en la que p es un entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3; y G² es un grupo seleccionado de grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos oxo y grupos alcoxi C₁₋₄. Se prefiere seleccionar a G² del grupo constituido por fenilo, piridina, morfolina y pirrolidina, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos oxo y grupos alcoxi C₁₋₄.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

5-Metoxi-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirrimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,

74

- 2,2-dimetil-8-[(piridin-3-il metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol,
- 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(piridin-3-il metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
- 5 2,2-dimetil-*N*-(piridin-3-il metil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
- N^5, N^5 , 2,2-tetrametil- N^8 -(piridin-3-il metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- N^5 -etil- N^5 , 2,2-trimetil- N^8 -(piridin-3-il metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-
- 10 [2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidro-2*H*-pirano [4'',3'':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8-amina,
- 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(piridin-3-il metil)-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8-amina,
- 15 *N*-(2,3-dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8-amina,
- 2-[(2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo-[3,2-*d*]pirimidin-8-il)-(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol,
- N^5, N^5 , 2,2-tetrametil- N^8 -(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidro-2*H*-pirano [4'',3'':4',5']pirido-
- 20 [3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-5,8-diamina,
- N^5, N^5 , 2,2-tetrametil- N^8 -(piridin-3-il metil)-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidine-5,8-diamina,
- N^8 -(2,3-dimetoxibencil)- N^5, N^5 , 2,2-tetrametil-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-5,8-diamina,
- 25 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-*N*-(piridin-3-il metil)-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8-amina,
- N^5, N^5 , 2,2-tetrametil- N^8 -(2-morfolin-4-iletil)- N^8 -(piridin-3-il metil)-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-5,8-diamina,
- N^8 -(3,4-dimetoxibencil)- N^5, N^5 , 2,2-tetrametil-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']-
- 30 pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-5,8-diamina,
- 5-metoksi-2,2-dimetil-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
- 1-{3-[(2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona,
- 35 2,2-dimetil-8-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol,

75

- 2-[(2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)(2-morfolin-4-iletíl)amino]etanol,
- 1-{3-[(5-metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona,
- 5 *N*-(2,3-dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
- 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
- 2,2-dimetil-*N*-(2-morfolin-4-iletíl)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido-
- 10 [4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
- N*⁵,*N*⁵,2,2-tetrametil-*N*⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- 2-[(2,2-dimetil-8-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5-il)amino]etanol,
- 15 2,2-dimetil-*N,N'*-bis(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- 1-(3-[(5-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil)pirrolidin-2-ona,
- 1-(3-[(2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil)pirrolidin-2-ona,
- 20 *N*⁵-etil-2,2-dimetil-*N*⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- N*⁵-etil-*N*⁵,2,2-trimetil-*N*⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- 25 *N*⁵-isopropil-2,2-dimetil-*N*⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
- 1-[3-[(5-[(2-hidroxietil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil]pirrolidin-2-ona,
- 1-(3-[(5-(etilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil)pirrolidin-2-ona,
- 30 1-[3-[(5-[etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil]pirrolidin-2-ona,
- 2-[(5-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]-furo[3,2-*d'*]pirimidin-8-il)-(2-morfolin-4-iletíl)amino]etanol,
- 35 1-(3-[(5-(isopropilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil)pirrolidin-2-ona,

76

- 2-[(5-metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)-(2-morfolin-4-iletel)amino]etanol,
8-[(2-hidroxietil)-(2-morfolin-4-iletel)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido-
[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol,
5 N⁵-ciclopropil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido-
[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
N⁵-ciclopentil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido-
[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
N⁵-etil-2,2-dimetil-N⁸-(piridin-3-il metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-
10 c]isoquinolin-5,8-diamina,
N⁵-isopropil-2,2-dimetil-N⁸-(piridin-3-il metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-
furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
2-({2,2-dimetil-8-[(piridin-3-il metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-
furo[2,3-c]isoquinolin-5-il}amino)etanol,
15 N⁵-ciclobutil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido
[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,
1-(3-{[2,2-dimetil-5-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-
c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona,
2,2-dimetil-8-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}-2,3,4,6-tetrahidropirimido-
20 [4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5(1*H*)-ona,
N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4'5']pirido-
[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-5,8-diamina.

Son de notable interés:

- 25 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(piridin-3-il metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-
furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-morfolin-4-iletel)-*N*-(piridin-3-il metil)-1,4-dihidro-2*H*-
pirano[4'',3'':4'5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8-amina,
30 2-[(2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-
c]isoquinolin-8-il)-(2-morfolin-4-iletel)amino]etanol,
2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-
furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina,
N⁵-etil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-
35 c]isoquinolin-5,8-diamina,

77

N⁵-isopropil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,

1-(3-{{5-(etilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona,

5 1-(3-{{5-(isopropilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona,

N⁵-isopropil-2,2-dimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,

10 N⁵-ciclobutil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido [4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Es también un objetivo de la presente invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente
15 memoria en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho
20 sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria. Es de particular relevancia el procedimiento cuando se aplica al tratamiento de una enfermedad seleccionada de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

25

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un producto de combinación que comprende:

- (i) un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria; y
- 30 (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T y (d) fármacos antiinflamatorios

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

35

78

Es también una realización de la presente invención un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria para uso como medicamento. El compuesto puede utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos susceptibles de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, en particular una enfermedad seleccionada del grupo constituido por asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

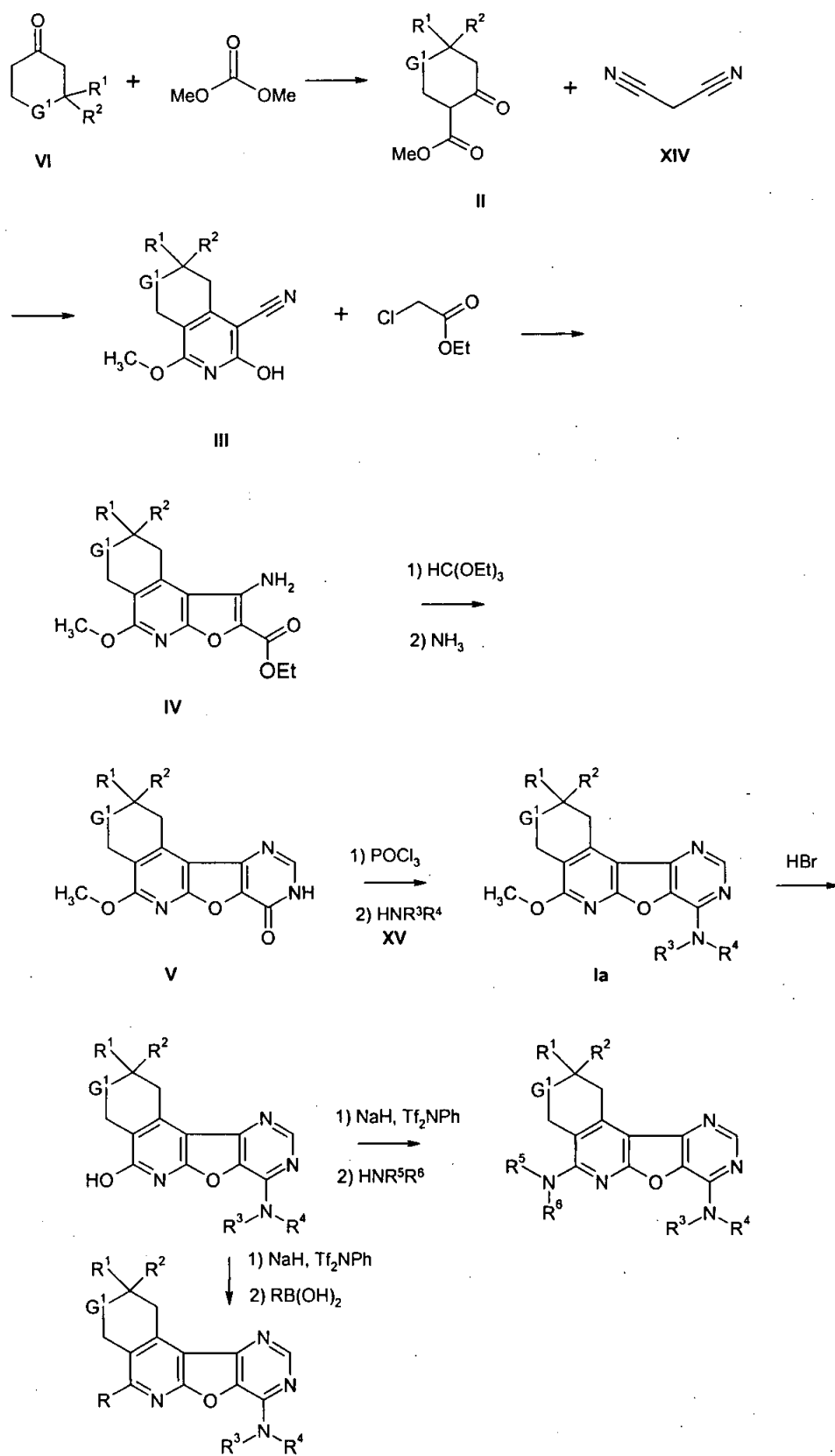
Según una ejecución adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno de los procedimientos descritos a continuación.

Los compuestos **Ia** en la que R^3 es un grupo amino monosustituido, disustituido o no sustituido pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 1.

15

79

Esquema 1



80

Se hace reaccionar una cetona de fórmula **VI**, en la que G^1 , R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente memoria, con carbonato de dialquilo, preferiblemente carbonato de dimetilo, en presencia de hidruro de sodio, proporcionando el heterociclo de fórmula **II**, según el procedimiento descrito por L.A. Paquette en J.Org.Chem., **1991**, 56, 6199. Las cetonas **VI** están comercialmente disponibles o se preparan según los procedimientos descritos en C. Ainsworth Org.Synth., **1959**, 39, 536, J.Cologne, A.Varagnat Bull.Soc.Chim.France, **1964**, 10, 2499-504, y E.M. Kosower, T.S.Sorensen, **1963**, 28, 687.

10 La reacción del compuesto **II** con malononitrilo **XIV** proporciona el derivado de piridina **III**, como se describe por J.L. van der Baan *et al.* en Tetrahedron, **1974**, 30, 2447-53.

15 La posterior ciclocondensación del compuesto **III** con 2-cloroacetato de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio proporciona el compuestos de fupiridina **IV**, según C.Peinador *et al.* J.Het.Chem., **1992**, 29, 1693 o C.Peinador *et al.* Bioorg.Med.Chem., **1998**, 6, 1911.

20 El derivado de piridotienopirimidina **V** se sintetiza mediante ciclación del intermedio **IV** con ortoformiato de trietilo y amoniaco, como se describe en C.Peinador *et al.* Bioorg.Med.Chem., **1998**, 6, 1911. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como *N,N*-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina, tal como trietilamina, y a una temperatura de 15°C a 40°C. La reacción
25 puede llevarse a cabo también en ausencia de disolvente.

Se sintetiza el correspondiente derivado cloroimina de **V** utilizando oxiclورو de fósforo como disolvente, y se hace reaccionar el intermedio resultante con una amina de fórmula **XV**, en la que R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en la presente
30 memoria, proporcionando el compuesto **1a**.

El compuesto **1a** se desmetila mediante calentamiento a 100°C en ácido bromhídrico, y la hidroxipiridina **1b** resultante conduce al compuesto final deseado **1c** mediante el triflato intermedio, que es sustituido con la amina HNR^5R^6 apropiada o, como
35 alternativa, con un alquilo, arilo o heteroarilo a través del correspondiente boronato utilizando el catalizador adecuado.

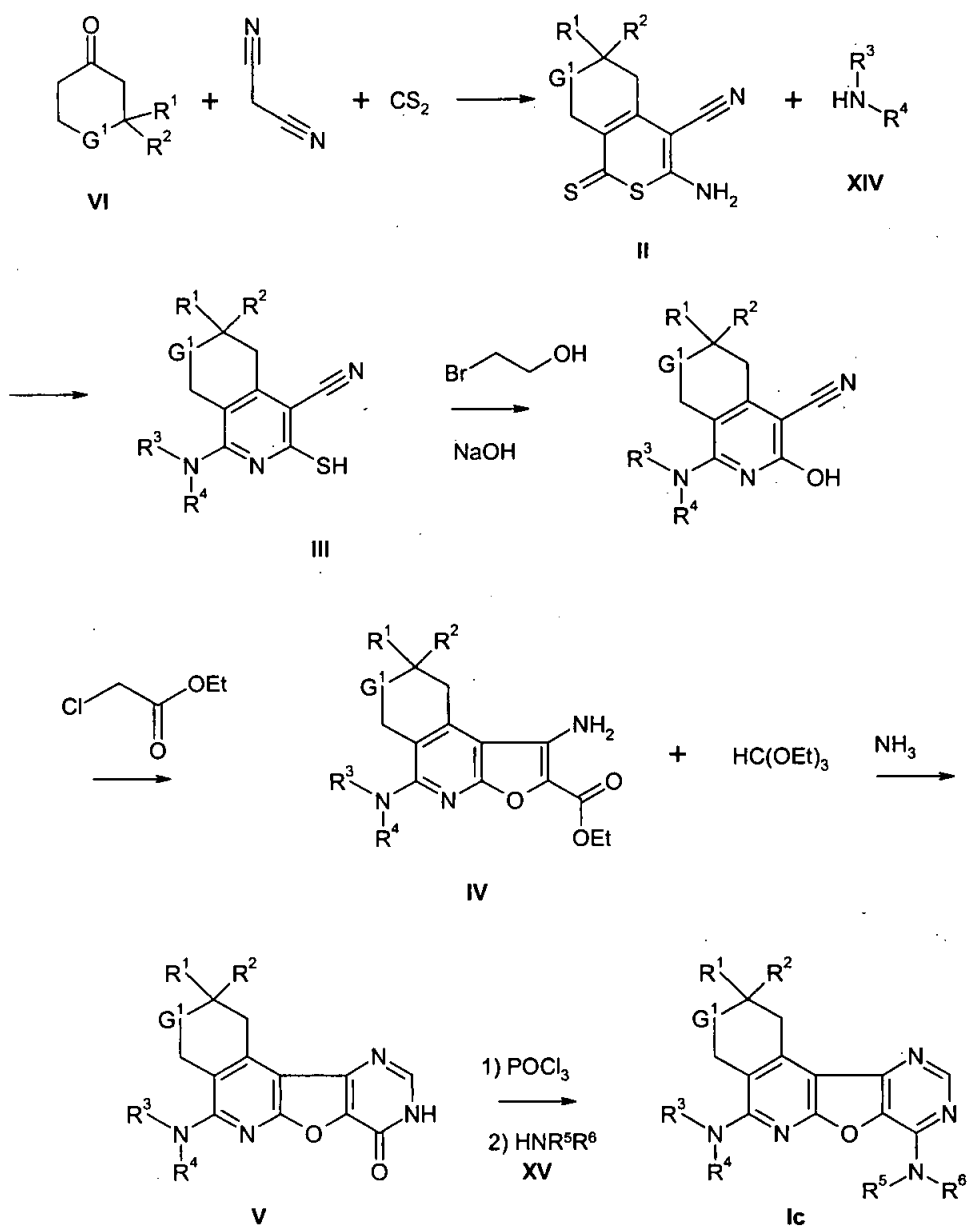
81

Cuando los grupos R', R'' y R¹ a R⁶ definidos son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procedimientos descritos anteriormente en la presente memoria, o son incompatibles con dichos procedimientos, pueden utilizarse grupos protectores convencionales según la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3ª edición, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección forme la última etapa en la síntesis de compuestos de fórmula I.

10 Según una ejecución adicional de la presente invención, los derivados de piridotienopirimidina de fórmula general (Ic) se preparan mediante el procedimiento descrito a continuación e ilustrado en el esquema 2.

82

Esquema 2



Se condensa una cetona de fórmula **VI**, en la que G^1 , R^1 y R^2 son como se
5 definen anteriormente en la presente memoria, con malononitrilo en presencia de
disulfuro de carbono, proporcionando el heterociclo de fórmula **II**, según el procedimiento
descrito por E.G. Paronikyan y A.S. Noravyan en Chem. Heterocycl. Compd. (NY), **1999**,
35(7), 799-803. Las cetonas **VI** están comercialmente disponibles o se preparan según
los procedimientos descritos en C. Ainsworth Org.Synth., **1959**, 39, 536, J.Cologne,
10 A.Varagniat Bull.Soc.Chim.France, **1964**, 10, 2499-504, y E.M. Kosower, T.S.Sorensen,
1963, 28, 687.

La reacción del compuesto II con una amina HNR^3R^4 de fórmula XIV, en la que R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, proporciona el derivado de piridina III, como se describe por K.Gewald *et al.* en J.Prakt.Chem., 1973, 315(4), 679-689.

5

El compuesto III se convierte en la correspondiente hidroxipiridina calentándolo con 2-bromoetanol en condiciones básicas.

La posterior ciclocondensación del compuesto III con 2-cloroacetato de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio proporciona el compuesto de fuopiridina IV, según C.Peinador *et al.* J.Het.Chem., 1992, 29, 1693 o C.Peinador *et al.* Bioorg.Med.Chem., 1998, 6, 1911.

El derivado de piridofuopirimidina V se sintetiza mediante la ciclación del intermedio IV con ortoformiato de trietilo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como *N,N*-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina, tal como trietilamina, y a una temperatura de 15°C a 40°C. La reacción puede llevarse a cabo también en ausencia de disolvente.

20

Se sintetiza el correspondiente derivado cloroimina de V utilizando oxiclورو de fósforo como disolvente, y se hace reaccionar el intermedio resultante con una amina de fórmula XV, en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente en la presente memoria, proporcionando el compuesto final deseado Ic.

25

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula Ia, Ib y Ic pueden ser sales de adición de ácido o sales de adición de base. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de base incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio y sales de base orgánica tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos.

35

84

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula anteriormente descrita (**Ia**, **Ib** and **Ic**) pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. Los isómeros individuales y mezclas de los isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

5

Los compuestos de fórmulas **VI**, **XIV**, **XV** y **XVI** con compuestos conocidos o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

10

Procedimiento de ensayo de PDE4

Los compuestos a ensayar se resuspendieron en DMSO a una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron a diferentes concentraciones variables de 10 μ M a 10 pM para calcular la CI_{50} . Se realizaron estas diluciones en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de ensayarse. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

20

Se vertieron 10 μ l de los compuestos diluidos en una placa de ensayo de "baja unión". Se añadieron 80 μ l de mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, y [3H]-AMPc 15 nM a cada pocillo. La reacción se inició añadiendo 10 μ l de una solución que contenía PDE4. La placa se incubó después con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 50 μ l de perlas SPA, y la reacción se dejó incubar durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad utilizando instrumentación estándar.

25

Se preparó la mezcla de reacción añadiendo 90 ml de H_2O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (Tris 500 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 83 mM, EGTA 17 mM), y 40 μ l de [3H]-AMPc 1 μ Ci/ μ l. Se preparó la solución de perlas SPA añadiendo 500 mg a 28 ml de H_2O para una concentración final de 20 mg/ml de perlas y sulfato de cinc 18 mM.

30

Los resultados se muestra en la Tabla 1.

35

85

TABLA 1

Ejemplo	CI ₅₀ PDE4 (nM)
3	5,3
14	10,0
20	0,8
23	8,9
31	2,0
33	0,2
35	1,6
38	0,2
44	0,2
46	0,7

5 Puede observarse en la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de piridofuropirimidina preferidos de la invención poseen un valor de CI₅₀ para la inhibición de PDE4 (determinado como se define anteriormente) de menos de 100 nM, preferiblemente de menos de 50 nM, y lo más preferiblemente de menos de 30 nM.

10 Los compuestos son también capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, TNF α . Por tanto, pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como aquellas enfermedades o afecciones en las que el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE4 podría ser beneficioso.

15 Estos estados patológicos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos de la formación ósea, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injerto, trastornos
20 gastrointestinales tales como enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, shock séptico, síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto y enfermedades cutáneas tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. Pueden utilizarse también como mejoradores de la función cerebrovascular así como en el tratamiento de otras enfermedades del SNC tales

86

como demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agentes nootrópicos.

Los compuestos de la presente invención son también beneficiosos cuando se administran en combinación con otros fármacos tales como esteroides y agentes
5 inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueantes de receptor de células T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los demás fármacos, previniendo así la aparición de efectos secundarios indeseados asociados tanto a esteroides como a inmunosupresores. Los compuestos de la invención han mostrado también su eficacia para bloquear, después de tratamiento
10 preventivo y/o curativo, los efectos erosivos y ulcerogénicos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes inflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

Pueden utilizarse solos o en combinación con antiácidos y/o fármacos
15 antiseoretos en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármaco, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico. Pueden utilizarse también en el tratamiento de situaciones patológicas cuando se produce daño a las células o tejidos mediante condiciones de tipo anoxia o la producción de un exceso de radicales libres.
20 Son ejemplos de dichos efectos beneficiosos la protección de tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad de célula y de tejido cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas al almacenamiento de órganos de transplante o fuidos tales como sangre o esperma. Son también beneficiosos en la reparación de tejidos y curación de heridas.

25

En consecuencia, los derivados de piridofuropirimidina de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, pueden utilizarse en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un
30 paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de piridotienopirimidina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridotienopirimidina de
35 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente

activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si ha de hacerse una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se configuran en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, 5 percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se*, y los excipientes reales utilizados dependen entre otras cosas del 10 procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos retardados, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas, 15 tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, que contienen todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones 20 incluyen aquellos diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

25 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación, por ejemplo, con sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación 30 con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden liofilizarse o no y que pueden estar disueltas en medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

35

Las composiciones para administración tópica pueden tomar la forma de

80

ungüentos, cremas o lociones, que contienen todas el compuesto de la invención: dichas preparaciones pueden realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

5 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 10-600 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

10 Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1 a 63)) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

15 Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300.

Los espectros de masas de baja resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD utilizando ionización IEP.

20 Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Perkin Elmer DSC-7.

Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 μm). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 ml), amoniac (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 ml), amoniac (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A): inicialmente de 0% a 25 95% de B en 20 min, y después 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Los cromatogramas de detección de diodos se recogieron a 210 nm.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

PREPARACIÓN 1

3,3-Dimetilciclohexanona

5

Se añade gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M a una suspensión de cianuro de cobre (I) (2,46g, 27,5 mmol) enfriada a 0°C. Una vez se completa la adición, se agita la mezcla de reacción durante 30 min más a 0°C y después se enfría a -78°C. Se añade después gota a gota una solución de 3-metil-2-ciclohexen-1-ona (1,0 g, 9,07 mmol) en etiléter (15 ml). Cuando se termina la adición, se agita la mezcla de reacción a entre -40°C y -20°C durante 2 horas. Finalmente, se añade cuidadosamente una solución acuosa de tampón fosfato (pH=7,2, 90 ml) para inactivar la reacción, seguido de una solución saturada de cloruro de amonio (35 ml). Se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente y se separan las dos fases. Se extrae dos veces la fase acuosa con etiléter y se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan los disolventes a vacío. Se obtienen 1,08 g del compuesto final deseado, en forma de un aceite naranja, suficientemente puro para utilizarse en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. Rendimiento = 94%.

20 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (s, 6H) 1,59 (m, 2H) 1,89 (m, 2H) 2,16 (s, 2H), 2,28 (t, J=6,62 Hz, 2H)

PREPARACIÓN 2

4,4-Dimetil-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo

25 Se suspende hidruro de sodio (al 60%, 1,95 g, 81,2 mmol) en THF (120 ml), se añade carbonato de dimetilo (17 ml, 198,0 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo. Se añade gota a gota 3,3-dimetilciclohexanona (5,0 g, 39,6 mmol, véase la preparación 1) en THF (60 ml) y se calienta a reflujo esta mezcla durante 2 h. Una vez a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción sobre una solución saturada de cloruro de amonio (125 ml). Después de sucesivas extracciones con etiléter, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 5,94 g del compuesto final en forma de un aceite, suficientemente puro para realizar la siguiente etapa sintética. Rendimiento= 81%.

35 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6 H), 1,4 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,1 (s, 2 H), 2,2 (m, 3 H), 3,8 (s, 3 H).

PREPARACIÓN 3

3-Hidroxi-1-metoxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

Se disuelve 4,4-dimetil-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (8,4 g, 45,5 mmol, véase la preparación 2) en una mezcla 1:1 de tolueno/metanol (2x30 ml) y se añaden
5 acetato de amonio (0,5 g, 6,8 mmol) y ácido acético (2,8 ml). Se calienta a reflujo durante una noche la mezcla de reacción y se evapora el disolvente a presión reducida. Se añade NaOH 1 N (120 ml) al residuo y se filtra el sólido precipitado y se lava con agua. Una vez secado, se obtienen 6,9 g del compuesto final. Rendimiento= 66%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,9 (s, 6H), 1,4 (t, J=6,6 Hz, 2H),
10 2,2 (s, 2 H), 2,3 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,7 (s, 3 H).

PREPARACIÓN 4

(4-Ciano-1-metoxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-iloxi)acetato de etilo

Se disuelve 3-hidroxi-1-metoxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-
15 carbonitrilo (6,9 g, 29,8 mmol, véase la preparación 3) en acetona (180 ml) y se añade carbonato de potasio (9,9 g, 71,6 mmol). Después de la adición gota a gota de bromoacetato de etilo (3,3 ml, 29,8 mmol) a temperatura ambiente, se calienta esta mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se redisuelve el residuo en agua/Et₂O. Después del procesamiento
20 habitual, se obtienen 8,4 g de la molécula final deseada en forma de un aceite. Rendimiento= 89%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6H), 1,3 (t, J=6,6 Hz, 3 H),
1,5 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,5 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,6 (s, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,2 (c, J=6,6 Hz, 2 H) 4,9 (s, 2H).

25

PREPARACIÓN 5

1-Amino-5-metoxi-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrofuro[2,3-c]isoquinolin-2-carboxilato de etilo

Se disuelve (4-ciano-1-metoxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-
30 iloxi)acetato de etilo (17,2 g, 54 mmol, véase la preparación 4) en etanol (350 ml) y se añade etóxido de sodio (17,5 ml, 54 mmol de una solución al 21% en peso en alcohol etílico desnaturalizado). Después 8 h de reflujo, se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre cloroformo y una solución saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con cloroformo.
35 Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. Una vez se

91

ha evaporado el disolvente, se obtienen 15,1g del compuesto final en forma de un sólido rosa pálido, suficientemente puro para realizar la siguiente etapa sintética.

Rendimiento= 88%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6H), 1,4 (t, J=6,6 Hz, 3 H),
5 1,6 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,6 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,8 (s, 2 H), 4,0 (s, 3 H), 4,3 (c, J=6,6 Hz, 2 H), 4,9 (s a, 2H).

PREPARACIÓN 6

5-Metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-ol

10 Se calienta a reflujo durante 6 h en ortoformiato de etilo 1-amino-5-metoxi-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrofuro[2,3-c]isoquinolin-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,3 mmol, véase la preparación 5). Después, se evapora el disolvente a presión reducida, se redisuelve el residuo en etanol (15 ml) y amoniaco concentrado (12 ml), y se calienta a reflujo durante 18 h. Después de evaporar el disolvente, se reparte el residuo entre agua
15 y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,82 g de un sólido amarronado, que se aclaran con diclorometano, proporcionando 0,2 g del producto final en forma de un sólido amarronado. Rendimiento = 20%.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6H), 1,6 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,6 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 4,0 (s, 3 H), 8,2 (s, 1H).

PREPARACIÓN 7

8-Cloro-2,2-dimetil-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolina

25 Se suspende 5-metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-ol (9,9 g, 32,7 mmol, véase la preparación 6) en oxiclورو de fósforo (40 ml) y se calienta a reflujo durante 3 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se procesa el residuo como habitualmente con acetato de etilo y agua. Se purifica el
30 producto de reacción bruto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 99:1, proporcionando 5,2 g del producto final deseado. Rendimiento= 50%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6H), 1,6 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,6 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 4,0 (s, 3 H), 8,9 (s, 1H).

35 PREPARACIÓN 8

1-Hidroxi-5-metilhexa-1,4-dien-3-ona

Se añadió etanol (0,25 ml) en una porción a una suspensión de hidruro de sodio (2,04 g, 50,9 mmol) en etiléter (100 ml). Una vez se enfria esta suspensión en un baño de hielo, se añade gota a gota una mezcla de óxido de mesitilo (5,0 g, 50,9 mmol) y formiato de etilo (6,17 ml, 76,4 mmol) en etiléter (20 ml). Se agita esta mezcla final a esta temperatura durante 6 h, y después se deja alcanzar la temperatura ambiente durante una noche. Se añade después etanol (1 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade agua (10 ml) en una porción y se separan dos fases. Se lava la fase orgánica dos veces con agua. Se combinan estas fases acuosas y se lavan con etiléter, después se acidifican con ácido clorhídrico 6 N (8,25 ml) y finalmente se extraen repetidamente con etiléter. Se lavan las fases orgánicas recogidas con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 5,10 g del compuesto deseado en forma de un aceite naranja, suficientemente puro para realizar la siguiente etapa sintética. Rendimiento= 79%.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,9 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

PREPARACIÓN 9

2,2-Dimetil-2,3-dihidropiran-4-ona

Se calienta a 100°C durante 3 h una suspensión de 1-hidroxi-5-metilhexa-1,4-dien-3-ona (0,5 g, 3,96 mmol, véase la preparación 8), sulfato de mercurio (0,05 g, 0,17 mmol) y ácido sulfúrico al 10% (5 ml). Se vierte la mezcla resultante sobre un baño de hielo y se alcaliniza con NaOH 2 N a pH=11. Después de la extracción con etiléter, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando 0,2 g del producto final deseado. La extracción adicional con etiléter de la fase acuosa acidificada proporciona 0,3 mg más del producto final. Rendimiento= 60%.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 6H), 2,5 (s, 2H), 5,4 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

PREPARACIÓN 10

2,2-Dimetiltetrahidropiran-4-ona

Se hidrogena el compuesto resultante de la preparación 9 (0,5 g, 3,96 mmol) a 207 kPa en un aparato Parr utilizando Pd al 10% sobre carbón (0,05 g) como catalizador y una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y ácido acético (0,5 ml) como disolvente hasta que se completa la reacción. Se filtra después el catalizador y se lava la fase líquida con

bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando 0,35 g del compuesto final deseado en forma de un aceite amarillento. Rendimiento= 69%.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,3 (s, 6H), 2,4 (s, 2H), 2,45 (t, 2H), 4,05 (t, 2H).

PREPARACIÓN 11

6-Amino-3,3-dimetil-8-tioxo-4,8-dihidro-1H,3H-tiopirano[3,4-c]piran-5-carbonitrilo

Se disuelve 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ona (5,0 g, 32,0 mmol, véase la preparación 10) en metanol (4,7 ml) y se añade disulfuro de carbono (4,7 ml, 48,8 mmol) en una porción. Se añade en porciones malononitrilo (2,6 g, 39,0 mmol) y, finalmente, trietilamina (1,95 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Se forma un precipitado naranja, que se filtra (3,90 g) y es consistente con el compuesto deseado. De la fase líquida se aislaron 0,89 g más de 6-amino-3,3-dimetil-8-tioxo-4,8-dihidro-1H,3H-tiopirano[3,4-c]pirano-5-carbonitrilo mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂ y a continuación con la mezcla de disolventes CH₂Cl₂: MeOH 98:2. Rendimiento= 48%.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 2,62 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 7,91 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 12

6-Mercapto-3,3-dimetil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

Se suspende el producto resultante de la preparación 11 (3,9 g, 15,45 mmol) en etanol (17 ml) y se añade morfolina (77,3 mmol). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después, se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente y se deja la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 2 horas. Se filtra el sólido formado y se lava dos veces con etanol. Después de secar, se obtienen 3,12 g del compuesto final en forma de un sólido oscuro, suficientemente puro para realizar la siguiente etapa. Rendimiento= 66%.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 2,75 (s, 2 H), 3,3 (m, 4 H), 3,75 (m, 4H), 4,5 (s, 2H).

PREPARACIÓN 13

3,3-Dimetil-8-morfolin-4-il-6-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

94

- Se suspende 6-mercapto-3,3-dimetil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-5-carbonitrilo (2,8 g, 7,2 mmol, véase la preparación 12) en una mezcla de NaOH 1N (7,2 ml) y metanol (20 ml) y se añade 2-bromoetanol (513 μ l, 7,2 mmol). Se agita esta mezcla de reacción durante una noche y se evapora el metanol a presión reducida. Se resuspende el residuo en NaOH 1N (55 ml), etanol (55 ml) y metilglicol (55 ml) y se calienta a 135°C durante 5 h. Se acidifica la solución de reacción a pH= 2 con HCl 2N y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida. Se obtienen 1,8 g del compuesto final en forma de un sólido. Rendimiento= 88%
- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,2 (s, 6 H), 2,5 (m, 2 H), 2,7 (s, 2 H), 3,2 (m, 4 H) 3,7 (m, 4 H), 4,4 (m, 2 H).

PREPARACIÓN 14

- 2-(5-Ciano-3,3-dimetil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-6-iloxi)-
15 acetato de etilo**

- Se disuelve 3,3-dimetil-8-morfolin-4-il-6-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-5-carbonitrilo (1,9 g, 6,6 mmol, véase la preparación 13) en acetona (35 ml). Se añaden carbonato de potasio (908 mg, 6,6 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (726 μ l, 6,6 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción en 150 ml de agua con hielo. Se filtra el sólido insoluble y se seca. Se obtienen 1,98 g del compuesto final. Rendimiento = 80%.
- 20 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,3 (s, 6 H), 2,8 (s, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,8 (m, 4 H), 4,2 (c, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,9 (s, 2 H).

25 PREPARACIÓN 15

- 1-Amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo**

- Se suspende 2-(5-ciano-3,3-dimetil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-6-iloxi)acetato de etilo (1,7 g, 4,6 mmol, véase la preparación 14) en DMF (20 ml) y se añade carbonato de cesio (3,0 g, 9,3 mmol). Se calienta a 120°C esta mezcla de reacción durante 4 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lava sucesivamente la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida.
- 35 Se obtienen 980 mg del compuesto final. Rendimiento = 56%.

95

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (m, 9 H), 3,0 (s, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,8 (m, 4 H), 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 4,7 (s, 2 H), 5,1 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 16

5 1-[[*(1E)*-Etoximetilen]amino]-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo (980 mg, 2,6 mmol, véase la preparación 15) en ortoformiato de trietilo (10 ml) y se calienta a reflujo durante 6 h. Se evapora el
10 disolvente a presión reducida y se aclara el residuo con etanol. Se filtra el sólido insoluble, se lava con etiléter y se seca. Se obtienen 650 mg del compuesto final. Rendimiento= 58%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (m, 9 H), 1,5 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,0 (s, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,8 (m, 4 H), 4,3 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 4,4 (c, J=7,0 Hz, 2 H),
15 4,7 (s, 2 H), 7,9 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 17

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8(9*H*)-ona

Se suspende 1-[[*(1E)*-etoximetilen]amino]-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo (650 mg, 1,5 mmol, véase la preparación 16) en etanol (10 ml), y se añade amoníaco concentrado (8 ml). Después de calentar a reflujo durante 5 h, se termina la reacción. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se deja durante una noche a +5°C. Se filtra el sólido
20 precipitado, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 454 mg del compuesto final. Rendimiento= 85%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 3,2 (m, J=8,2 Hz, 6 H), 3,8 (m, 4 H), 4,7 (s, 2 H), 8,2 (s, 1 H).

30 PREPARACIÓN 18

8-Cloro-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]-furo[3,2-*d*]pirimidina

Se suspende 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2*H*-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8(9*H*)-ona (454 mg, 1,3 mmol, véase la preparación 17) en oxícloruro de fósforo (2 ml) y se calienta a reflujo durante 90 min. Se evapora el
35 disolvente a presión reducida y se procesa el residuo con agua y cloroformo como

habitualmente. Se obtienen 460 mg del compuesto final en forma de un sólido. Rendimiento = 96%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 3,4 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,9 (m, 4 H), 4,8 (s, 2 H), 8,9 (s, 1 H).

5

PREPARACIÓN 19

6-Mercapto-3,3-dimetil-8-dimetilamino-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

Se suspende el producto resultante de la preparación 11 (5,0 g, 19,9 mmol) en etanol (5 ml) y se añade dimetilamina (solución 5,6 M en etanol, 20,2 ml, 113 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 85°C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después, se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. Se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice que se eluye primero con CH₂Cl₂/MeOH 98:2 y después con CH₂Cl₂/MeOH 95:5. Se obtienen 1,9 g del compuesto final. Rendimiento= 36%.

15

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,7 (s, 2 H), 3,0 (s, 6 H), 4,6 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 20

3,3-Dimetil-8-dimetilamino-6-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

Se suspende 6-mercapto-3,3-dimetil-8-dimetilamino-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (1,9 g, 7,2 mmol, véase la preparación 19) en una mezcla de NaOH 1N (7,2 ml) y metanol (20 ml) y se añade 2-bromoetanol (511 µl, 7,2 mmol). Se agita esta mezcla de reacción durante una noche y se evapora el metanol a presión reducida. Se resuspende el residuo en NaOH 1 N (55 ml), etanol (55 ml) y metilglicol (55 ml) y se calienta a 135°C durante 5 h. Se acidifica la solución de reacción a pH= 2 con HCl 2 N y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida. Se obtienen 1,8 g del compuesto final en forma de un sólido. Rendimiento = 100%.

30

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,7 (s, 2 H), 3,1 (s, 6 H), 4,5 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 21

2-(5-Ciano-3,3-dimetil-8-dimetilamino-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-iloxi)-acetato de etilo

35

97

Se disuelve 3,3-dimetil-8-dimetilamino-6-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-pirano[3,4-
c]piridin-5-carbonitrilo (1,8 g, 7,2 mmol, véase la preparación 20) en acetona (35 ml). Se
añaden carbonato de potasio (995 mg, 7,2 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (796 μ l, 7,2
mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Se vierte la mezcla de
5 reacción en 150 ml de agua con hielo. Se filtra el sólido insoluble y se seca. Se obtienen
1,8 g del compuesto final. Rendimiento= 75%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (t, 3 H), 1,3 (s, 6H), 2,8 (s, 2
H), 3,0 (s, 6 H), 4,2 (c, 2H), 4,6 (s, 2 H), 4,9 (s, 2H).

10 PREPARACIÓN 22

1-Amino-8,8-dimetil-5-dimetilamino-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se suspende 2-(5-ciano-3,3-dimetil-8-dimetilamino-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-
c]piridin-6-iloxi)acetato de etilo (1,8 g, 5,4 mmol, véase la preparación 21) en DMF (40
15 ml), y se añade carbonato de cesio (3,5 g, 10,8 mmol). Se calienta esta mezcla de
reacción a 120°C durante 3 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el
residuo entre agua y cloroformo. Se neutraliza la fase acuosa con HCl 2 N y se extrae
tres veces con cloroformo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera,
se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida.
20 Se pasa el producto de reacción bruto a través de una columna de gel de sílice, eluyendo
primero con diclorometano y después con CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Se obtienen 1,3 g del
compuesto final. Rendimiento = 74%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (m, 9 H), 2,9 (s, 6 H), 3,0 (s, 2
H), 4,4 (c, 2 H), 4,7 (s, 2H), 5,1 (s a, 2H)

25

PREPARACIÓN 23

1-[[*(1E)*-Etoximetilen]amino]-8,8-dimetil-5-dimetilamino-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-dimetilamino-8,9-dihidro-6*H*-furo[2,3-
30 *b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,0 mmol, véase la preparación 22) en
ortoformiato de trietilo (15 ml), y se calienta a reflujo durante 6 h. Se evapora el disolvente
a presión reducida y el residuo es suficientemente puro para realizar la siguiente etapa
sintética (véase la preparación 24).

EMBR: m/z 390 (M+1)⁺

35

98

PREPARACIÓN 24

2,2-Dimetil-5-dimetilamino-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8(9H)-one

Se suspende 1-[[*(1E)*-etoximetilen]amino]-8,8-dimetil-5-dimetilamino-8,9-dihidro-
5 6H-furo[2,3-*b*]pirano[4,3-*d*]piridin-2-carboxilato de etilo (1,6 g, 4,0 mmol, véase la
preparación 23) en etanol (20 ml) y se añade amoníaco concentrado (16 ml). Después de
calentar a reflujo durante 5 h, se termina la reacción. Se enfría la mezcla de reacción a
temperatura ambiente y se deja después durante una noche a +5°C. Ya que no se
observa precipitado, se evapora el disolvente a presión. Se procesa el residuo con
10 acetato de etilo y agua. Se obtiene 1,0 g del compuesto final. Rendimiento= 85%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 3,0 (s, 6 H), 3,2 (s, 2 H), 4,7
(s, 2 H), 8,2 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 25

8-Cloro-2,2-dimetil-5-dimetilamino-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]-furo[3,2-d]pyrimidina

Se suspende 2,2-dimetil-5-dimetilamino-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido-
[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-8(9H)-ona (1,0 g, 3,4 mmol, véase la preparación 24) en
oxicloruro de fósforo (10 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se evapora el disolvente a
20 presión reducida y se procesa el residuo con agua y cloroformo como es habitual. Se
pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH
98:2, proporcionando 736 mg del compuesto final en forma de un sólido. Rendimiento=
65%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 3,1 (s, 6 H), 3,3 (s, 2
25 H), 4,8 (s, 2 H), 8,9 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 26

3-Amino-6,6-dimetil-1-tioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-isotiocromen-4-carbonitrilo

Se disuelve 2,2-dimetilciclohexanona (1,15 g, 9,07 mmol, véase la preparación
30 1) en metanol (1,10 ml) y se añade disulfuro de carbono (1,10 ml, 18,2 mmol) en una
porción. Se añade en porciones malononitrilo (0,60 g, 9,07 mmol) y, finalmente, se añade
triethylamina (0,44 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48
h. Se evapora el disolvente a vacío y se aislaron 0,84 g de 2-(3,3-
dimetilciclohexiliden)malononitrilo mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero
35 con CH₂Cl₂ y a continuación con la mezcla de disolventes. Se disolvió este compuesto
intermedio en metanol (0,56 ml) y se añadieron disulfuro de carbono (2 equivalentes) y

trietilamina (0,35 eq.). Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, se filtra un sólido y se lava con metanol. Pesa 0,45 g y su ^1H -RMN es consistente con el producto final. De la fase metanólica, se aislaron otros 0,5 g del compuesto final mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH_2Cl_2 : MeOH 95:5. Rendimiento global = 42%.

5 ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,76 (t, $J=6,62$ Hz, 2H), 5,67 (s, 2H).

PREPARACIÓN 27

3-Mercapto-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

10 Se suspende el producto resultante de la preparación 26 (0,94g, 3,75 mmol) en etanol (4,5 ml) y se añade morfolina (1,86 ml, 21,4 mmol). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después, se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente y se deja la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 2 horas. Se filtra el sólido formado y se lava dos veces con etanol. Después de
15 secar, se obtienen 0,35 g del compuesto final en forma de un sólido oscuro, suficientemente puro para realizar la siguiente etapa. Rendimiento= 31%.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 (s, 6H), 1,5 (t, $J=6,99$ Hz, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,47 (t, $J=6,99$, 2H), 2,6 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H).

20 PREPARACIÓN 28

6,6-Dimetil-1-morfolin-4-il-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

Se suspende 3-mercapto-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (3,0 g, 9,8 mmol, véase la preparación 27) en una mezcla de NaOH 1 N (9,8 ml) y metanol (30 ml) y se añade 2-bromoetanol (691 μl , 9,8 mmol). Se agita esta mezcla
25 de reacción durante una noche y se evapora el metanol a presión reducida. Se resuspende el residuo en NaOH 1 N (75 ml), etanol (75 ml) y metilglicol (75 ml), y se calienta a 135°C durante 5 h. Se neutraliza la solución de reacción con HCl 2 N y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se evapora a presión reducida. Se obtienen 2,7 g del compuesto final en forma
30 de un sólido. Rendimiento= 97%.

EMBR: m/z 288 ($M+1$) $^+$

PREPARACIÓN 29

(4-Ciano-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-iloxi)acetato de
35 etilo

Se disuelve 6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (2,7 g, 9,4 mmol, véase la preparación 28) en acetona (55 ml). Se añaden carbonato de potasio (1,3 mg, 9,4 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (1,0 ml, 9,4 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo primero con diclorometano y después con CH₂Cl₂/MeOH 98:2, proporcionando 2,7 g del compuesto final en forma de un sólido marrón. Rendimiento= 75%.

EMBR: m/z 374 (M+1)⁺

10 PREPARACIÓN 30

1-Amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidrofuro[2,3-c]isoquinolin-2-carboxilato de etilo

Se suspende (4-ciano-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-iloxi)acetato de etilo (3,2 g, 8,6 mmol, véase la preparación 29) en DMF (65 ml) y se añade carbonato de cesio (5,6 g, 17,2 mmol). Se calienta esta mezcla de reacción a 120°C durante 5 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y cloroformo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 3,2 g del compuesto final. Rendimiento = 100%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6H), 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,5 (t, 2 H), 2,6 (t, 2H), 3,0 (s, 2H), 3,2 (m, 4 H), 3,8 (m, 4 H), 4,2 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 4,9 (s, 2 H).

25 PREPARACIÓN 31

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidrofuro[2,3-c]isoquinolin-2-carboxilato de etilo (3,2 g, 8,6 mmol, véase la preparación 30) en ortoformiato de trietilo (30 ml), y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 6 h. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se suspende el residuo en etanol (40 ml) y amoniaco concentrado (30 ml), y se calienta a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa tres veces. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se pasa el residuo a través de una

10)

columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 95:5, proporcionando 899 mg del compuesto final en forma de un sólido amarillo. Rendimiento= 75%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (s, 6H), 1,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,4 (m, 4 H), 3,9 (m, 4H), 8,2 (s, 1 H).

5

PREPARACIÓN 32

8-Cloro-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolina

Se suspende 2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-
10 [2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona (899 mg, 2,5 mmol, véase la preparación 31) en oxidloruro de
fósforo (2 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se evaporan los disolventes a presión
reducida y se procesa el residuo con agua y cloroformo como habitualmente. Se pasa el
residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 98:2,
15 proporcionando 290 mg del compuesto final en forma de un sólido amarillo. Rendimiento= 75%.

460 mg del compuesto final. Rendimiento = 31%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,7 (t, 2H), 2,8
(t, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,4 (m, 4 H), 3,9 (m, 4H), 8,15 (s, 1 H).

20 PREPARACIÓN 33

1-[3-({5-[Bencil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il}amino)propil]pirrolidin-2-ona

Se añade gota a gota 2,2-dimetil-8-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil}amino}-2,3,4,6-
tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5(1H)-ona (162 mg, 0,40 mmol, véase el
25 ejemplo 26) disuelta en THF (2 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al
60% en aceite mineral, 15,8 mg, 0,40 mmol) en THF (10 ml). Después, se añade N-
fenilbistrifluorometanosulfonamida (141 mg, 0,40 mmol) y se agita la mezcla de reacción
durante 1 hora. Se añade después bencil(metil)amina (510 µl, 4,0 mmol) y se agita la
reacción durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se redisuelve
30 el residuo en acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la
fase acuosa con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca
sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante
cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Se obtienen 130 mg del
compuesto final. Rendimiento= 64%.

35 EMBR: m/z 513 (M+1)⁺

102

PREPARACIÓN 34

8-[Bencil(metil)amino]-6-mercapto-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

Se suspende el producto resultante de la preparación 11 (2,3 g, 9,1 mmol) en etanol (8 ml) y se añade bencilmetilamina (7,1 ml, 54,6 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 90°C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 48 h. Después, se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo primero con CH₂Cl₂/MeOH 98:2 y después con CH₂Cl₂/MeOH 95:5. Se obtienen 1,2 g del compuesto final. Rendimiento= 39%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 1,6 (s a, 1 H), 2,8 (s, 2 H), 3,0 (s, 3 H), 4,5 (s, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 7,4 (m, 5 H).

PREPARACIÓN 35

8-[Bencil(metil)amino]-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

Se suspende 8-[bencil(metil)amino]-6-mercapto-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (1,0 g, 3,0 mmol, véase la preparación 34) en una mezcla de NaOH 1 N (3 ml) y metanol (10 ml) y se añade 2-bromoetanol (209 µl, 3 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche y se evapora el metanol a presión reducida. Se resuspende el residuo en NaOH 1 N (20 ml), etanol (20 ml) y metilglicol (20 ml) y se calienta a 135°C durante una noche. Se diluye la solución de reacción con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida. Se obtienen 0,9 g del compuesto final en forma de un sólido suficientemente puro para realizar la siguiente etapa sintética. Rendimiento= 95%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,8 (s, 3 H), 3,0 (s, 2 H), 4,5 (s, 4 H), 7,3 (m, 5 H).

PREPARACIÓN 36

2-{8-[Bencil(metil)amino]-5-ciano-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-iloxi}acetato de etilo

Se disuelve 8-[bencil(metil)amino]-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (0,9 g, 2,9 mmol, véase la preparación 35) en acetona (35 ml). Se añaden carbonato de potasio (402 mg, 2,9 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (321 µl, 2,9 mmol) y se calienta a reflujo la mezcla durante 3 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se redisuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava esta fase orgánica

103

dos veces con una solución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 1,2 g del compuesto final en forma de aceite, suficientemente puro para realizar la etapa sintética siguiente. Rendimiento= 100%.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,25 (t, 3 H), 1,3 (s, 6 H), 2,8 (s, 3 H), 2,9 (s, 2 H), 4,1 (c, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,7 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,3 (m, 5 H).

PREPARACIÓN 37

- 10 **1-Amino-8,8-dimetil-5-[bencil(metil)amino]-8,9-dihidro-6H-furo[2,3-b]pirano[4,3-d]piridin-2-carboxilato de etilo**

- Se suspende 2-[8-[bencil(metil)amino]-5-ciano-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-iloxi]acetato de etilo (1,2 g, 2,9 mmol, véase la preparación 36) en DMF (20 ml) y se añade carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol). Se calienta esta mezcla de reacción a 120°C durante 4 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el
15 residuo entre una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución saturada de cloruro de amonio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 861 mg del compuesto final en forma de un sólido. Rendimiento= 72%.

- 20 ^1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 1,42 (t, 3 H), 2,8 (s, 3 H), 2,9 (s, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 4,4 (c, 2 H), 4,8 (s, 2 H), 5,1 (s a, 2 H), 7,3 (m, 5 H).

PREPARACIÓN 38

- 25 **2,2-Dimetil-5-[bencil(metil)amino]-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]-furo[3,2-d]pirimidin-8(9H)-ona**

- Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-[bencil(metil)amino]-8,9-dihidro-6H-furo[2,3-b]pirano[4,3-d]piridin-2-carboxilato de etilo (861 mg, 2,1 mmol, véase la preparación 37) en ortoformiato de trietilo (10 ml) y se calienta a reflujo durante 4 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en etanol (15 ml) y se añade
30 amoniaco concentrado (10 ml). Después de calentar a reflujo durante 18 h, se termina la reacción. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se deja durante una noche a +5°C. Ya que no se observa precipitado, se evapora el disolvente a presión. Se procesa el residuo con acetato de etilo y agua. Se obtienen 592 mg del compuesto final. Rendimiento = 72%.

- 35 ^1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 2,8 (s, 1 H), 3,0 (s, 3 H), 3,3 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,8 (s, 2 H), 7,3 (m, 5 H), 8,2 (s, 1 H).

104

PREPARACIÓN 39

8-Cloro-2,2-dimetil-5-[bencil(metil)amino]-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina

- Se suspende 2,2-dimetil-5-[bencil(metil)amino]-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']-
5 pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8(9H)-ona (592 mg, 1,5 mmol, véase la preparación 38)
en oxidloruro de fósforo (5 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se evapora el disolvente
a presión reducida y se procesa el residuo con agua y acetato de etilo como
habitualmente. Se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con
CH₂Cl₂/MeOH 98:2, proporcionando 321 mg del compuesto final en forma de un sólido.
10 Rendimiento= 52%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 3,0 (s, 3 H), 3,4 (s,
2H), 4,6 (s, 2H), 4,8 (s, 2 H), 7,3 (m 5H), 8,9 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 40

- 15 **N⁵-Bencil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']-
pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-5,8-diamina**

- Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-[bencil(metil)amino]-1,4-dihidro-2H-
pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0,4 mmol, véase la
preparación 39) en etanol (5 ml), y se añade 2-morfolin-4-iletilamina (240 µl, 0,9 mmol).
20 Se calienta la mezcla de reacción a 85°C durante 48 h. Se evapora el disolvente a
presión reducida y se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo
primero con diclorometano y después sucesivamente con las mezclas de CH₂Cl₂/MeOH
99:1 y 98:2. Se obtienen 118 mg del compuesto final. Rendimiento= 64%.

EMBR: m/z 502 (M+1)⁺

25

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

- 30 **5-Metoxi-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-
c]isoquinolin-8-amina**

- Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-
furo[2,3-c]isoquinolina (60,0 mg, 0,2 mmol, véase la preparación 7) en etanol (5 ml) y se
añade piridin-3-ilmetilamina (0,1 ml, 1,1 mmol). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción
durante dos días. Se evapora el disolvente a presión reducida y se pasa el residuo a
35 través de una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 99:1. Se obtienen 60
mg del producto deseado final en forma de un sólido. Rendimiento= 81%.

105

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6H), 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 4,1 (s, 3 H), 4,90 (d, J= 6,5, 2H), 5,5 (t, J=6,6 Hz, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,7 (m, 2H).

5 EJEMPLO 2

2,2-Dimetil-8-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol

Se disuelve 5-metoxi-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina (140 mg, 0,36 mmol, véase el ejemplo 1) en ácido bromhídrico (5 ml, 48% en peso en agua) y se calienta la mezcla a 100°C durante 3 h. Una vez a temperatura ambiente, se neutraliza la mezcla de reacción con NaOH 6 N, precipitando un sólido, que se filtra y se seca. Se obtienen 0,13 g del compuesto final. Rendimiento = 96%.

EMBR: m/z 376 (M+1)⁺

15

EJEMPLO 3

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina

Se añade gota a gota 2,2-dimetil-8-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol (25 mg, 0,07 mmol, véase el ejemplo 2) disuelto en DMF (2 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,7 mg, 6,7 mmol) en DMF (2 ml). Después, se añade N-fenilbistrifluorometanosulfonamida (2,4 mg, 0,07 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora (se vuelve roja). Se añade después morfolina (0,01 ml, 0,13 mmol) y se agita la reacción durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se redissuelve el residuo en cloroformo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Se obtienen 20 mg del compuesto final. Rendimiento= 67%.

¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (m, 4 H), 3,9 (m, 4 H), 4,9 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 5,5 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 7,3 (dd, J=7,9, 5,0 Hz, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 8,6 (dd, J=5,0, 1,7 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 8,7 (d, J=2,1 Hz, 1 H).

35

EJEMPLO 4

2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina

Obtenida (al 68%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 y pirrolidina
5 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,0 (m, 4 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,7 (m, 4 H), 4,9 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 5,4 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,7 (dd, J=7,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,5 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H).

10

EJEMPLO 5

N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 41%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 y dimetilamina
15 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

EMBR: m/z 403 (M+1)⁺

EJEMPLO 6

N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

20

Obtenida (al 34%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 y etilmetilamina
siguiendo el procedimiento del título descrito en el ejemplo 3.

EMBR: m/z 417 (M+1)⁺

25 EJEMPLO 7

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-amina

30

Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2H-pirano [4'',3'':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina (70 mg, 0,2 mmol, véase la preparación 18) en etanol (5 ml) y se añade 2-morfolin-4-iletilamina (123 µl, 0,9 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 85°C durante 48 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo primero con diclorometano y después sucesivamente con las mezclas CH₂Cl₂/MeOH 99:1 y 98:2. Se obtienen 50 mg del compuesto final. Rendimiento= 57%.

104

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,4 (m, 4 H), 2,5 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 2,6 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,3 (s, 2 H), 3,6 (m, 4 H), 3,8 (m, 4 H), 4,7 (s, 2 H), 8,4 (s, 1 H).

5 EJEMPLO 8

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-amina

Obtenida (al 22%) a partir del compuesto del título de la preparación 18 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 3,2 (m, 4 H), 3,3 (s, 2 H), 3,8 (m, 4 H), 4,7 (s, 2 H), 4,8 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,3 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 8,6 (m, 2 H).

EJEMPLO 9

15 **N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-amina**

Obtenida (al 67%) a partir del compuesto del título de la preparación 18 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 3,2 (m, 4 H), 3,3 (s, 2 H), 3,8 (m, 4 H), 3,8 (s, 6 H), 4,7 (s, 2 H), 4,8 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 6,9 (dd, J=7,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 8,4 (s, 1 H), 8,4 (s a, 1 H).

EJEMPLO 10

25 **2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']pirido[3',2':4,5]furo-[3,2-d]pirimidin-8-il)-(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol**

Obtenica (al 57%) a partir del compuesto del título de la preparación 18 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,6 (m, 2 H), 3,2 (s, 4 H), 3,3 (s, 2 H), 3,5 (s, 4 H), 3,7 (m, 9 H), 4,0 (s, 4 H), 4,7 (s, 2 H), 4,9 (m, 2 H), 8,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 11

N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-5,8-diamina

35 Obtenida (al 58%) a partir del compuesto del título de la preparación 25 y 2-morfolin-4-iletilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,4 (s, 4 H), 2,6 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 2,9 (s, 6 H), 3,2 (s, 2 H), 3,6 (m, 6 H), 4,7 (s, 2 H), 7,8 (m, 1 H), 8,4 (s, 1 H)

EJEMPLO 12

5 **N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-5,8-diamina**

Obtenida (al 57%) a partir del compuesto del título de la preparación 25 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,9 (s, 6 H), 3,2 (s, 2 H), 4,7 (s, 2 H), 4,7 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 7,3 (dd, J=7,8, 4,3 Hz, 1 H), 7,7 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,4 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,5 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

EJEMPLO 13

15 **N⁸-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-5,8-diamina**

Obtenida (al 70%) a partir del compuesto del título de la preparación 25 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,9 (s, 6 H), 3,2 (s, 2 H), 3,8 (s, 6 H), 4,7 (s, 2 H), 4,7 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 6,8 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 8,3 (m, 1 H), 8,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 14

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletíl)-N-(piridin-3-ilmetil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-amina

25 Obtenida (al 32%) a partir del compuesto del título de la preparación 18 y (2-morfolin-4-iletíl)piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6, fumarato) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,4 (s, 2 H), 2,6 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,5 (m, 4 H), 3,7 (m, 4 H), 3,9 (s, 2 H), 4,5 (s, 4 H), 4,7 (s, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,6 (s, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7,7 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,5 (m, 2 H), 8,5 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=1,9 Hz, 1 H).

EJEMPLO 15

35 **N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3''':4',5']pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-5,8-diamina**

29

Obtenida (al 39%) a partir del compuesto del título de la preparación 25 y (2-morfolin-4-iletil)piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,3 (s, 6 H), 2,4 (s, 4 H), 2,6 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,9 (s, 6 H), 3,5 (m, 4 H), 3,9 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,7 (s, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,6 (s, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7,7 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,5 (m, 2 H), 8,6 (d, J=1,6 Hz, 1 H).

EJEMPLO 16

N⁸-(3,4-Dimetoxibencil)-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-5,8-diamina

Obtenida (al 60%) a partir del compuesto del título de la preparación 45 y 3,4-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 3,0 (s, 6 H), 3,4 (s, 2 H), 3,9 (m, J=2,2 Hz, 6 H), 4,8 (m, 4 H), 5,4 (m, 1 H), 6,8 (m, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 17

5-Metoxi-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina

Obtenida (al 84%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 y 2-morfolin-4-iletilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,5 (m, 4 H), 2,7 (m, 4 H), 3,2 (s, 2 H), 3,8 (m, 6 H), 4,1 (s, 3 H), 5,9 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 18

1-{3-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]-isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]furo[2,3-*c*]isoquinolina (90 mg, 0,2 mmol, véase la preparación 32) en etanol (5 ml) y se añade 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (169 µl, 1,2 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 85°C durante 48 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se pasa el residuo a través de una columna de gel de sílice, eluyendo primero con diclorometano y después sucesivamente con las mezclas de CH₂Cl₂/MeOH 99:1 y 98:2. Se obtienen 40 mg del compuesto final. Rendimiento= 34%.

110

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (m, 2 H), 1,9 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,5 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (m, 4 H), 3,4 (t, J=7,0 Hz, 4 H), 3,7 (m, 2 H), 3,9 (m, 4 H), 6,2 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

5 EJEMPLO 19

2,2-Dimetil-8-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol

Se disuelve 5-metoxi-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-amina (1,1 g, 2,7 mmol, véase el ejemplo 17) en ácido
10 bromhídrico (48% en peso), y se calienta la mezcla a 100°C durante 3 h. Una vez a temperatura ambiente, se neutraliza la mezcla de reacción con NaOH 5N, precipitando un sólido, que se filtra y se seca. Se obtienen 0,98 g del compuesto final. Rendimiento= 93%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H), 1,6 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 2,5 (s,
15 4 H), 2,6 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,1 (s, 4 H), 3,6 (m, 6 H), 8,0 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 10,1 (s, 1 H).

EJEMPLO 20

2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)-(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

Obtenido (al 16%) a partir del compuesto del título de la preparación 32 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR: m/z 511 (M+1)⁺

25

EJEMPLO 21

1-{3-[(5-Metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

Obtenida (al 71%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el
30 ejemplo 1.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,5 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 2,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (m, J=6,3, 6,3, 6,3 Hz, 2 H), 4,1 (s, 3 H), 6,2 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

35

111

EJEMPLO 22

***N*-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina**

Obtenida (al 85%) a partir del compuesto del título de la preparación 32 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 2,7 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (m, 4 H), 3,9 (m, 7 H), 3,9 (m, *J*=5,2 Hz, 3 H), 4,9 (m, *J*=6,5, 6,5 Hz, 2 H), 5,7 (m, 1 H), 6,9 (dd, *J*=7,1, 7,5 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 8,7 (s, 1 H).

EJEMPLO 23

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina

Obtenida (al 35%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y morfolina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (m, 2 H), 2,5 (s, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (m, 4 H), 3,8 (m, 6 H), 3,9 (m, 4 H), 5,9 (t, *J*=4,8 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 24

2,2-Dimetil-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina

Obtenida (al 31%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y pirrolidina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 2,0 (m, 4 H), 2,5 (s, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,7 (m, 6 H), 3,8 (m, 4 H), 5,8 (t, *J*=4,8 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 25

***N*⁵,*N*⁵,2,2-Tetrametil-*N*⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-*c*]isoquinolin-5,8-diamina**

Obtenida (al 43%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y dimetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (m, 2 H), 2,5 (s, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 3,0 (s, 6 H), 3,2 (s, 2 H), 3,8 (m, 6 H), 5,9 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

112

EJEMPLO 26

2,2-Dimetil-8-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]-2,3,4,6-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5(1H)-ona

Se disuelve 1-{3-[(5-metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-
5 [2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona (0,9 g, 2,1 mmol, véase el ejemplo 21)
en ácido bromhídrico (al 48% en peso en agua) y se calienta la mezcla a 100°C durante 3
h. Una vez a temperatura ambiente, se neutraliza la mezcla de reacción con NaOH 8 N,
precipitando un sólido. Se añade dimetilformamida a esta solución acuosa hasta que se
disuelve completamente el sólido. Se extrae esta solución acuosa cuatro veces con
10 cloroformo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y
se filtra. Se evapora el disolvente a presión reducida y se aclara el residuo con etiléter,
filtrando el sólido resultante. Se obtienen 880 g del compuesto final. Rendimiento = 100%.

EMBR: m/z 410 (M+1)⁺

15 EJEMPLO 27

2-({2,2-Dimetil-8-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-c]isoquinolin-5-il)amino)etanol

Obtenido (al 18%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y 2-aminoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,5 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,6 (m, 4 H), 2,7 (s, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,8 (m, 8 H), 3,9 (m, 2 H), 5,1 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 5,8 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 28

25 **2,2-Dimetil-N,N'-bis(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina**

Obtenida (al 35%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y 2-morfolin-4-iletilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,4 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,5 (m, 8 H), 2,7 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,8 (m, 8 H), 5,6 (s, 1 H), 5,8 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 29

35 **1-(3-[[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]propil)pirrolidin-2-ona**

Obtenida (al 54%) a partir del compuesto del título del ejemplo 26 y dimetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 2,7 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 3,0 (s, 6 H), 3,2 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (c, J=6,3 Hz, 2 H), 6,0 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 30

1-{3-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propil}pirrolidin-2-ona

Obtenida (al 45%) a partir del compuesto del título del ejemplo 26 y pirrolidina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,6 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 1,9 (t, 2 H), 2,0 (m, 4 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (m, 6 H), 5,8 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 31

N⁵-Etil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 36%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,4 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 2,5 (s, 4 H), 2,7 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,8 (m, 6 H), 4,6 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 5,8 (t, J=4,0 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 32

N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 41%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y etil(metil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,2 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,6 (t, 2 H), 2,5 (m, 4 H), 2,7 (m, 4 H), 3,0 (s, 3 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 3,7 (m, 6 H), 5,9 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 33

N⁵-Isopropil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

119

Obtenida (al 18%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y diisopropilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,3 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 2,4 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,5 (m, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,7 (m, 7 H), 4,5 (m, 1 H), 5,8 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 34

1-[3-({5-[(2-Hidroxietil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propil]pirrolidin-2-ona

Obtenida (al 23%) a partir del compuesto del título del ejemplo 26 y (2-hidroxietil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (m, 4 H), 3,1 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 5,1 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 6,0 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H)

EJEMPLO 35

1-[3-({5-(Etilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propil]pirrolidin-2-ona

Obtenida (al 32%) a partir del compuesto del título del ejemplo 26 y etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,3 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,7 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (m, 4 H), 3,1 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,6 (m, 4 H), 4,6 (t, J=4,3 Hz, 1 H), 5,8 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 36

1-[3-({5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propil]pirrolidin-2-ona

Obtenida (al 66%) a partir del compuesto del título del ejemplo 26 y etil(metil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,2 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,6 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 2,7 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 3,0 (s, 3 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (c, J=6,4 Hz, 2 H), 6,0 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

115

EJEMPLO 37

2-[[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4',5']pirido[3',2':4,5]-furo[3,2-d]pirimidin-8-il]-(2-morfolin-4-iletíl)amino]etanol

Obtenido (al 83%) a partir del compuesto del título de la preparación 25 y 2-(2-morfolin-4-iletíl)amino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 2,6 (s, 4 H), 2,9 (s, 2 H), 3,0 (s, 6 H), 3,4 (s, 2 H), 3,8 (m, 4 H), 4,0 (m, 6 H), 4,8 (s, 2 H), 8,5 (s, 1 H).

EJEMPLO 38

1-(3-{[5-(Isopropilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona

Obtenida (al 56%) a partir del compuesto del título del ejemplo 26 y dimetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,3 (s, 6 H), 1,7 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (m, 4 H), 3,1 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (m, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 5,8 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 39

2-[[5-Metoxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il]-(2-morfolin-4-iletíl)amino]etanol

Obtenido (al 69%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 y 2-(2-morfolin-4-iletíl)amino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 7.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 2,6 (s, 4 H), 2,7 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,9 (s, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,7 (m, 4 H), 4,0 (m, 9 H), 8,6 (s, 1 H).

EJEMPLO 40

8-[(2-Hidroxietil)-(2-morfolin-4-iletíl)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido-[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-ol

Obtenido (al 46%) a partir del compuesto del título del ejemplo 39 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 21.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H), 1,6 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 2,6 (m, 4 H), 3,1 (s, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,7 (m, 6 H), 3,9 (s, 4 H), 4,1 (s, 4 H), 8,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 41

N⁵-Ciclopropil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 44%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y
5 ciclopropilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,6 (m, 2 H), 1,0 (m, 2 H), 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,4 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,5 (s, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (s, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,8 (m, 4 H), 4,9 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 5,8 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

10

EJEMPLO 42

N⁵-Ciclopentil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 23%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y
15 ciclopentilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,5 (m, 2 H), 1,7 (m, 6 H), 2,2 (m, 2 H), 2,4 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,5 (m, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,8 (m, 4 H), 4,5 (c, J=6,7 Hz, 1 H), 4,6 (m, 1 H), 5,8 (t, J=4,7 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

20 EJEMPLO 43

N⁵-Etil-2,2-dimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 33%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 y etilamina
siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,3 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,7 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,4 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 4,7 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 4,9 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 5,5 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,7 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H).

30 EJEMPLO 44

N⁵-Isopropil-2,2-dimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo-[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 36%) a partir del compuesto del título de ejemplo 2 e
isopropilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

35 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,3 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,4 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 4,4 (m, 1 H), 4,5 (m, 1 H), 4,9

117

(d, $J=6,0$ Hz, 2 H), 5,4 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,3 (dd, $J=4,5, 3,4$ Hz, 1 H), 7,7 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 8,6 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H).

EJEMPLO 45

5 2-({2,2-Dimetil-8-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-5-il)amino)etanol

Obtenido (al 44%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 y 2-aminoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (s, 2 H), 2,5 (s, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,8 (s, 2 H), 3,9 (s, 2 H), 4,9 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 5,2 (s, 1 H), 5,5 (s, 1 H), 7,3 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,8 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 8,6 (d, $J=4,1$ Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H).

EJEMPLO 46

15 N⁵-Ciclobutil-2,2-dimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-furo[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Obtenida (al 12%) a partir del compuesto del título del ejemplo 19 y ciclobutilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

EMBR: m/z 451 ($M+1$)⁺

20

EJEMPLO 47

1-(3-{[2,2-Dimetil-5-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]furo[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propil)pirrolidin-2-ona

Se suspende el compuesto del título de la preparación 93 (15 mg, 0,03 mmol) en tolueno (2 ml) y se añade tricloruro de aluminio (7,8 mg, 0,06 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Una vez a temperatura ambiente, se añade acetato de etilo y se lava esta fase orgánica tres veces con agua y después con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtra la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Se pasa la mezcla de reacción bruta a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2, proporcionando 52 mg del compuesto final. Rendimiento= 49%.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H), 1,7 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (m, 4 H), 3,1 (m, $J=4,9$ Hz, 5 H), 3,4 (m, 4 H), 3,7 (c, $J=6,6$ Hz, 2 H), 4,7 (m, 1 H), 5,8 (t, $J=6,6$ Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

35

118

EJEMPLO 48

N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidro-2H-pirano[4'',3'':4'5']pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-5,8-diamina

Se suspende el compuesto del título del ejemplo 40 (118 mg, 0,2 mmol) en tolueno (30 ml) y se añade cloruro de aluminio (125 mg, 0,9 mmol). Se calienta a reflujo esta mezcla durante 2 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. Después del procesamiento habitual, se pasa el producto de reacción bruto a través de una columna de gel de sílice, eluyendo sucesivamente con diclorometano, CH₂Cl₂/MeOH 99:1, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 y finalmente con CH₂Cl₂/MeOH 96:4. Se aíslan 30 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 31%.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (s, 6 H), 2,6 (s, 4 H), 2,7 (s, 2 H), 3,2 (s, 3 H), 3,2 (s, 2 H), 3,3 (s, 2 H), 3,8 (s, 5 H), 4,3 (m, 1 H), 4,6 (s, 2 H), 8,6 (s, 1 H).

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Preparación de comprimidos

Formulación:

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido de silicio ligero	1,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Utilizando un mezclador, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión utilizando un compactador de rodillo, proporcionando un material comprimido de tipo escama. El material comprimido de tipo escama se pulveriza utilizando un molino de martillos, y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añade una porción de 4,5 g de anhídrido de silicio ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezcla. El producto mezclado se

somete a una máquina de formación de comprimidos equipada con un sistema de troquel/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo así 3.000 comprimidos de 150 mg de peso cada uno.

5 EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Preparación de comprimidos recubiertos

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
10	Almidón de maíz	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
15	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

Utilizando una máquina granuladora en lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de
20 maíz. Separadamente, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglutinante. Utilizando una máquina granuladora en lecho fluidizado, la solución aglutinante se pulveriza sobre la mezcla, proporcionando granulados. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina preparadora de
25 comprimidos equipada con un sistema biconcavo de troquel/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniéndose así 3.000 comprimidos, cada uno de 150 mg de peso.

Separadamente, se prepara una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y
30 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Utilizando un dispositivo High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados anteriormente con la solución de recubrimiento, proporcionando comprimidos recubiertos con película de 154,5 mg de peso cada uno.

120

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

Preparación de cápsulas

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
5	Lactosa monohidratada	200 mg
	Dióxido de silicio coloidal	2 mg
	Almidón de maíz	20 mg
	Estearato de magnesio	4 mg

- 10 Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60, y después se rellenan 5.000 cápsulas de gelatina.

15 EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4

Preparación de una crema

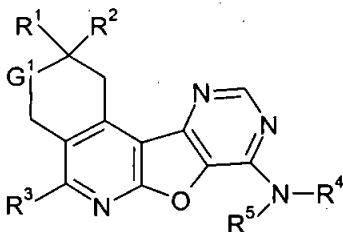
Formulación:

	Compuesto de la presente invención	1 %
	Alcohol cetílico	3 %
20	Alcohol estearílico	4 %
	Monoestearato de glicerilo	4 %
	Monoestearato de sorbitán	0,8 %
	Monoestearato de sorbitán POE	0,8 %
	Vaselina líquida	5 %
25	Metilparabén	0,18 %
	Propilparabén	0,02 %
	Glicerina	15 %
	Agua purificada hasta	100 %

- 30 Se prepara una emulsión de aceite en agua con los ingredientes enumerados anteriormente, utilizando procedimientos convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridofuopirimidina de fórmula (I):



(I)

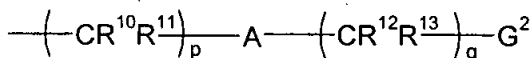
en la que:

G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- y -O- en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R³ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, hidroxí, monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino, arilo, heteroarilo y grupos heterocíclicos que contienen N saturados que están unidos al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, -O(CO)O.R⁸, alcoxi C₁₋₄, -(CO)NR⁸R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, representando independientemente cada R⁸ y R⁹ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄, grupos hidroxilalquilo C₁₋₄ y grupos de fórmula (II):



(II)

en la que p y q son enteros seleccionados de 0, 1, 2 y 3; A es un enlace directo o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- y -SO₂-, representando independientemente cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y siendo G² un grupo seleccionado de grupos arilo, heteroarilo, o heterociclilo; estando opcionalmente sustituido el grupo G² con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos C₁₋₄ alquilo, hidroxí, oxo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, -(CO)OR¹⁶, alcoxi C₁₋₄, -(CO)NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; representando independientemente cada R¹⁶ y R¹⁷ un

átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, y las sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que G¹ representa un grupo seleccionado de -C(CH₃)₂- y -O-.

3. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que tanto R¹ como R² son grupos metilo.

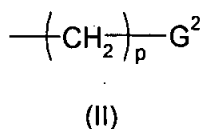
4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R³ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino y grupos heterocíclicos que contienen N saturados que están unidos al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos hidroxilo o C₁₋₄ alquilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ representa un grupo seleccionado de monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino y grupos heterocíclicos que contienen N saturados unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo piridina, estando todos ellos no sustituidos o sustituidos con un grupo hidroxilo.

6. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R⁴ se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos 2-hidroxietilo y 2-morfolin-4-iletilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

8. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R⁵ se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos hidroxialquilo y grupos de fórmula (II):



123

en la que p es un entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3; y G² es un grupo seleccionado de grupos arilo, heteroarilo o heterocicilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos oxo y grupos alcoxi C₁₋₄.

5

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que G² se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridina, morfolina y pirrolidina, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos oxo y grupos alcoxi C₁₋₄

10

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

11. Un procedimiento para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición como se define en la reivindicación 10.

20

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

25

13. Un producto de combinación que comprende:

(i) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y

(ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T y (d) fármacos antiinflamatorios

30

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

35

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.

15. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos susceptibles de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

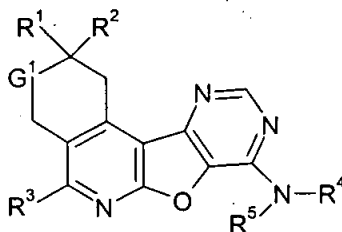
5

16. Uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

1285

RESUMEN

La presente invención da a conocer un derivado de piridofuopirimidina de fórmula (I):



(I)

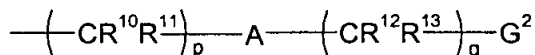
en la que:

G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- y -O- en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R³ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, hidroxil, monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino, arilo, heteroarilo y grupos heterocíclicos que contienen N saturados que están unidos al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, -O(CO)O R⁸, alcoxi C₁₋₄, -(CO)NR⁸R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, representando independientemente cada R⁸ y R⁹ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄, grupos hidroxilalquilo C₁₋₄ y grupos de fórmula (II):



(II)

en la que p y q son enteros seleccionados de 0, 1, 2 y 3; A es un enlace directo o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- y -SO₂-, representando independientemente cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y siendo G² un grupo seleccionado de grupos arilo, heteroarilo, o heterociclilo; estando opcionalmente sustituido el grupo G² con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

átomos de halógeno y grupos C₁₋₄ alquilo, hidroxí, oxo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, -(CO)OR¹⁶, alcoxi C₁₋₄, -(CO)NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; representando independientemente cada R¹⁶ y R¹⁷ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

5 y las sales y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

127

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
LONDON WC1R 5LX
GRANDE BRETAGNE

27 JUN 2007

Action by

Date of mailing (day/month/year)	25.06.2007
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference N.98812-RCS		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/007218	International filing date (day/month/year) 21.07.2006	Priority date (day/month/year) 27.07.2005
Applicant LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Rossi, Cinzia Tel. +31 70 340-3322 
---	---

128

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference N.98812-RCS	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2006/007218	International filing date (day/month/year) 21.07.2006	Priority date (day/month/year) 27.07.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D491/22		
Applicant LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2007-05-24	Date of completion of this report 25.06.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Diederien, Jeroen Telephone No. +31 70 340-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/007218

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-54 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/007218

130

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 11,12

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11,12 (with respect to industrial application) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

131

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/007218

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10,13-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III.

Claims 11,12 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1 : WO 02/087513 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PITTS,
WILLIAM; BARBOSA, JOSEPH; GUO, JU) 7 November 2002 (2002-11-07)

Document D1 is considered to be the closest prior art. The said document discloses compounds for use as PDE7/PDE4 inhibitors. The compounds of D1 are very different from the compounds of the present application. The only thing the compounds share with the compounds of the present application is the condensed pyrimidine, with a possible amine on the 4-position.

The problem to be solved by the applicant was to provide alternative compounds for use as PDE4 inhibitors.

Starting from Document D1, it would not be obvious to condense the pyrimidine with a condensed pyridofuran as there is no incentive in D1 or elsewhere to do so.

It is therefore considered that the subject-matter of claims 1-16 is inventive over the prior art.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/22 C07D491/14 A61K31/519 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/087513 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PITTS, WILLIAM; BARBOSA, JOSEPH; GUO, JU) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document	1,10,11, 13,15
A	EP 1 277 738 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD; LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARC) 22 January 2003 (2003-01-22) the whole document	1,10,11, 13,15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

2 October 2006

Date of mailing of the International search report

10/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/007218

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/007218

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02087513	A	07-11-2002	CA 2443835 A1	07-11-2002
			CA 2444436 A1	07-11-2002
			EP 1383743 A2	28-01-2004
			EP 1383506 A2	28-01-2004
			HU 0400718 A2	28-07-2004
			HU 0400828 A2	28-07-2004
			JP 2005506304 T	03-03-2005
			JP 2004532233 T	21-10-2004
			WO 02088079 A2	07-11-2002
			WO 02088080 A2	07-11-2002
EP 1277738	A	22-01-2003	AU 5261001 A	12-11-2001
			CA 2407593 A1	08-11-2001
			CN 1426398 A	25-06-2003
			CN 1629145 A	22-06-2005
			WO 0183456 A1	08-11-2001
			JP 3649395 B2	18-05-2005

Copy for (DO-EP) 31
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/007218

136

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SRINIVASAN, R, C
J.A. Kemp & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 16 March 2007 (16.03.2007)	
Applicant's or agent's file reference N.98812-RCS	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/007218	International filing date (day/month/year) 21 July 2006 (21.07.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Ronda del General Mitre 151 E-08022 Barcelona Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. Ronda del General Mitre 151 E-08022 Barcelona Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

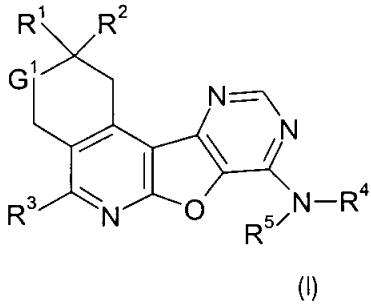
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tolu Catherine
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 75 Telephone No. +41 22 338 99 58

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-7418		(51) Int Cl: C07D 491/022 ; A61K 31/519	
22) Fecha de solicitud: 25-01-2008		(71) Solicitante(s) LABRATORIOS ALMIRALL S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad P2005051840	(32) Fecha 27/07/2005	(33) País ES
		(72) Inventor(es) JOAN TARTAVULL MOLL LUIS MIQUEL PAGES SANTACANA	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/02/2008		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/02/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 21/07/2006		N° publicación: WO 2007/017078 A1	
No. de solicitud PCT/EP2006/007218			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO[3',2':4,5]FURO[3,2-d]PIRIMIDINA			

Reivindicación(es):

1. Un derivado de piridofupirimidina de fórmula (I):



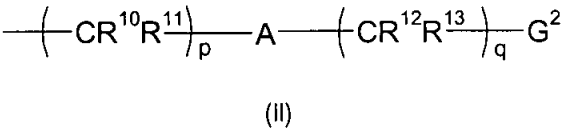
en la que:

G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- y -O- en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

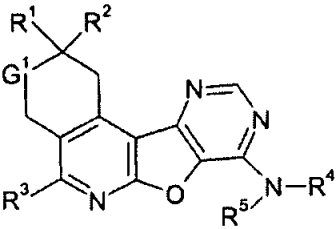
R³ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, hidroxí, monoalquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino, arilo, heteroarilo y grupos heterocíclicos que contienen N saturados que están unidos al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, -O(CO)O R⁸, alcoxi C₁₋₄, -(CO)NR⁸R⁹, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, representando independientemente cada R⁸ y R⁹ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄, grupos hidroxilalquilo C₁₋₄ y grupos de fórmula (II):

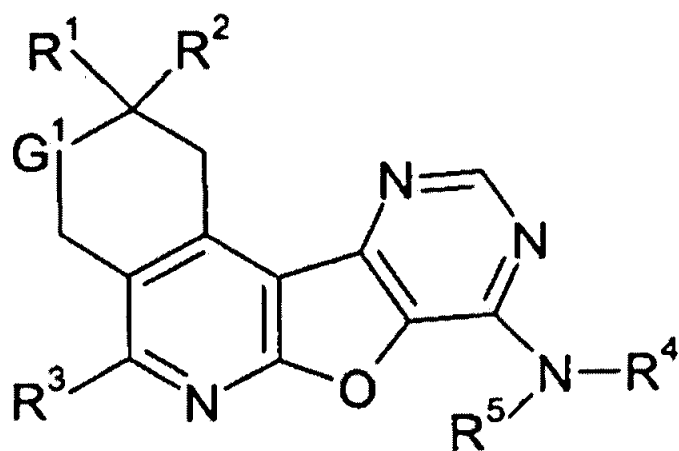


en la que p y q son enteros seleccionados de 0, 1, 2 y 3; A es un enlace directo o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -S-, -SO- y -SO₂-, representando independientemente cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y siendo G² un grupo seleccionado de grupos arilo, heteroarilo, o heterocíclico; estando opcionalmente sustituido el grupo G² con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos C₁₋₄ alquilo, hidroxí, oxo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, -(CO)OR¹⁶, alcoxi C₁₋₄, -(CO)NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; representando independientemente cada R¹⁶ y R¹⁷ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, y las sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

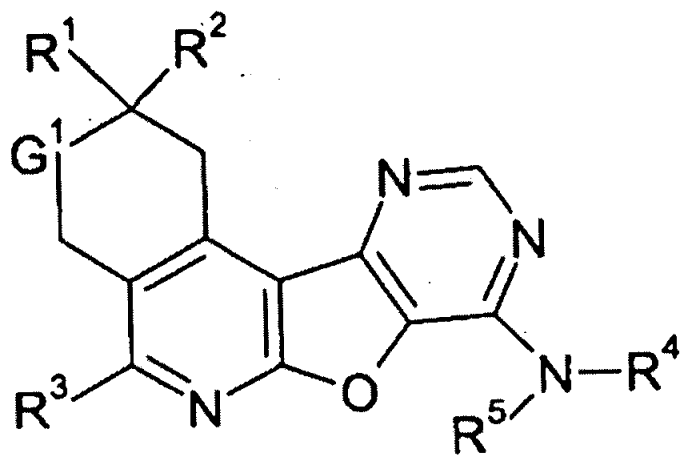
(I)



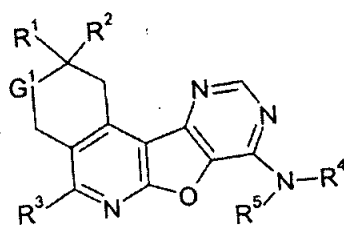
(I)



(I)



(I)



c) Administración del Archivo técnico de las Historias Vehiculares

La Administración de los Expedientes organizados de la Serie Documental Historias Vehiculares continúa en la Secretaría de Tránsito y Transporte Municipal. Mientras ejecuta el objeto contractual, nos comprometemos a llevar el control de préstamo de documentos al funcionario que para efectos de la administración de documentos asigne la Secretaría de Tránsito Municipal.

En todo caso, capacitaremos de manera personalizada al funcionario asignado por la Secretaría de Tránsito en todos los procesos durante la ejecución del contrato y a los demás funcionarios que manipulen por razón de su función estos expedientes.

La consulta de la documentación activa e inactiva se realizará de acuerdo con los niveles de acceso previamente establecidos (formato de firmas autorizadas) por LA SECRETARIA DE TRANSITO Y TRANSPORTE.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,690
A : ENERO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007418- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 17:00:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

***** CONSIGNACION *****

SITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808481	08/01/2008	56,858,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

ONSABLE : _____

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

, 06734-841-005-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007418- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 17:00:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

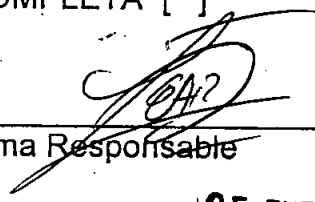
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

25 ENE. 2008

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATORIOS ALMIRALL, SA.

REFERENCIA	Radicación No.	8 7418
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/007218
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1603

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 FEB. 2008,
adpall