

QUINAZOLIN-THF-AMINAS HALOGENADAS COMO INHIBIDORES DE PDE1**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de enzimas PDE1 y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos utilizando los compuestos de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones en su totalidad. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan por referencia a esta solicitud para describir más detalladamente el estado de la técnica al cual pertenece esta invención.

Los nucleótidos cíclicos que actúan como mensajeros secundarios (cN), el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) desempeñan una función importante en la cascada intracelular de transducción de señales, ya que regulan proteínas cinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfatasas de fosfoproteínas y/o canales catiónicos activados por cN. En

las neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP, y la fosforilación posterior de las proteínas implicadas en la regulación inmediata de la transmisión sináptica, así como también en la supervivencia y la diferenciación neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están reguladas estrictamente por la tasa de biosíntesis por acción de las ciclasas y por la tasa de degradación por acción de las fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que desactivan cAMP/cGMP mediante la hidrólisis catalítica del enlace de tipo éster en 3', con lo cual se forma el 5'-monofosfato inactivo. Debido a que las PDE proporcionan el único modo de degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan una función esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE garantizan la descomposición de los cN en un rango de concentraciones en todas las células, y sus diferentes mecanismos reguladores facilitan la integración y la intercomunicación con múltiples vías de señalización. Ciertas PDE se dirigen a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y definen microentornos para varios signalosomas de cN (Sharron H.

Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

Basándose en la especificidad por el sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) las PDE específicas para cAMP, las cuales incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas PDE5 y PDE9 específicas para cGMP y 3) las PDE de sustrato dual PDE1, PDE2, PDE3, así como también PDE10 y PDE11.

La familia PDE1, denominada previamente PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), es única en el sentido de que está regulada de un modo dependiente de Ca^{2+} por la calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro iones Ca^{2+} (para consultar un artículo de revisión, remítase a Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Por tanto, esta familia representa una conexión reguladora interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (localización en el cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Estos tienen promotores alternativos y originan múltiples proteínas mediante procesos de corte y empalme alternativos, que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades por el sustrato, actividades

específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se han identificado más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador aminoterminal que contiene dos dominios de unión a Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencia sus proteínas correspondientes y modula sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C presenta una actividad equivalente frente a cAMP y cGMP ($K_m \sim 1\text{-}3 \mu\text{M}$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (K_m para cGMP $\sim 1\text{-}3 \mu\text{M}$ y para cAMP $\sim 10\text{-}30 \mu\text{M}$).

Los subtipos PDE1 se encuentran en niveles elevados en el cerebro y se localizan especialmente en el núcleo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A), y esta localización se conserva en las diferentes especies (Amy Bernard *et al.* *Neuron* 2012, 73, 1083–1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas eferentes), y se utiliza como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 potencian los niveles de los cN que actúan como mensajeros secundarios, lo cual conduce a una excitabilidad neuronal mejorada.

Por lo tanto, PDE1 constituye una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelulares, preferentemente en el sistema nervioso, y los inhibidores de PDE1 pueden potenciar los niveles de los mensajeros secundarios cAMP/cGMP, lo cual conduce a la modulación de los procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades potenciadoras de la plasticidad neuronal, junto con la modulación de la transmisión sináptica, hacen que los inhibidores de PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de inhibidores de PDE1 en modelos con animales (para consultar artículos de revisión, remítase, p. ej., a Blokland *et al.* *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22(4), 349-354; y Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5(feb.), 21) ha sugerido que los inhibidores de PDE1 tienen potencial para el uso terapéutico en trastornos neurológicos tales como, p. ej., la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, y en trastornos psiquiátricos tales como, p. ej., el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de las piernas inquietas, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro

cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCAE). También existen solicitudes de patente que afirman que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que se pueden mitigar al potenciar la señalización de la progesterona, tales como una disfunción sexual femenina, p. ej., WO-2010065153.

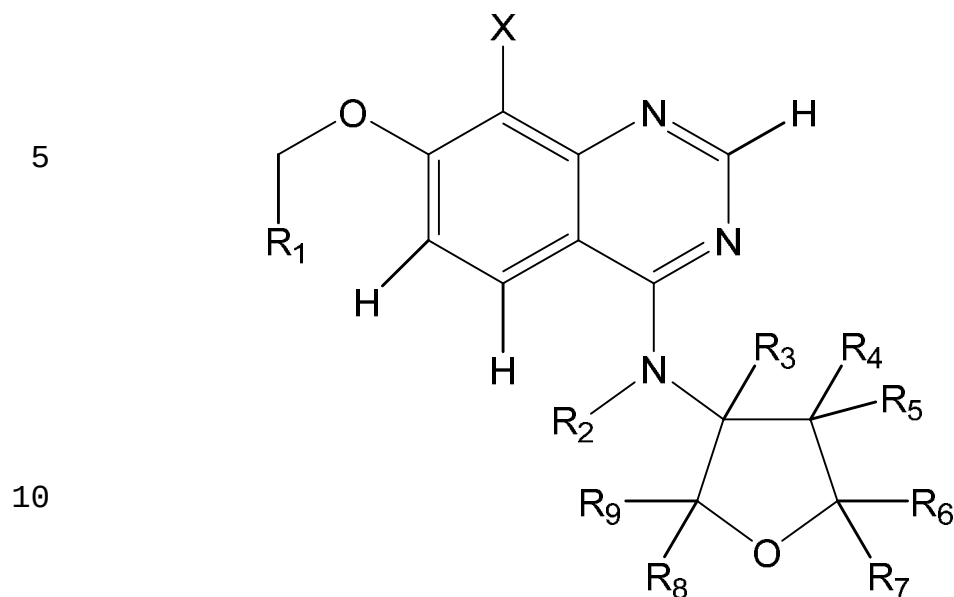
COMPENDIO DE LA INVENCION

Las enzimas PDE1 se expresan en el sistema nervioso central (SNC), lo cual hace que esta familia de genes sea una fuente atractiva de dianas nuevas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados en la actualidad para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, los cuales no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, se siguen necesitando métodos de tratamiento alternativos.

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que sean inhibidores de PDE1 y, como tales, sean útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. En una realización preferida, los compuestos son inhibidores de PDE1 selectivos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

X es halógeno, preferentemente flúor o cloro o bromo;

15 R_1 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo puede estar sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con flúor;

20 R_2 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_4 , donde el alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes;

R_3 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes;

R₄ y R₅, independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro, hidroxilo y alcoxilo;

R₆ y R₇, independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes;

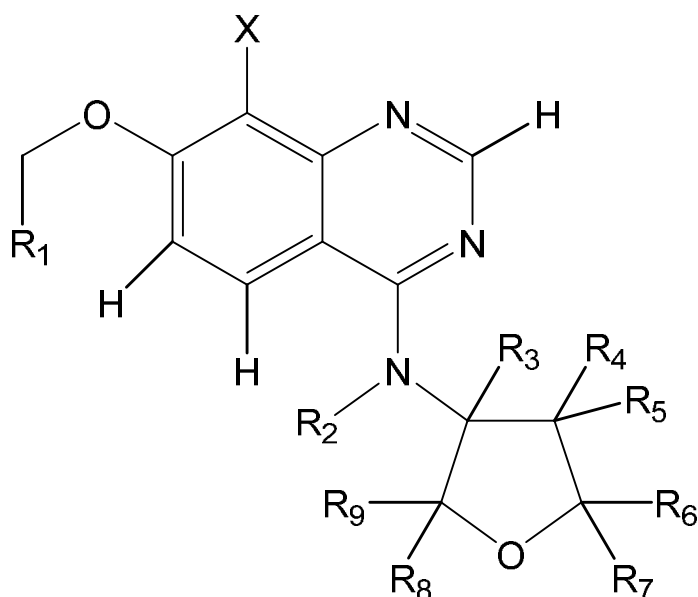
R₈ y R₉, independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el enantiómero y/o diastereoisómero correspondiente del Compuesto I, y formas polimórficas del Compuesto I, así como también formas tautoméricas del Compuesto I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

REALIZACIONES DE LA INVENCION

En una primera realización (R1), la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (Compuesto I)



Compuesto (I)

donde

R_1 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo puede estar sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con flúor;

R_2 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_4 ,

donde R_2 , cuando R_2 es un alquilo C_1-C_4 , puede formar un anillo alifático de cinco miembros saturado con R_9 ,

donde el alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, cloro y alcoxi de la forma $-OR_{10}$,

donde R_{10} es alquilo C_1-C_5 ;

R_3 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ,

5 donde el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, cloro y alcoxí de la forma $-OR_{10}$,

donde R_{10} es alquilo C_1-C_5 ;

10 R_4 y R_5 , independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, cloro, hidroxí y alcoxí de la forma $-OR_{10}$,

15 donde el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, cloro y alcoxí de la forma $-OR_{10}$,

donde R_{10} es alquilo C_1-C_5 ;

20 R_6 y R_7 , independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ,

donde el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR₁₀,

donde R₁₀ es alquilo C₁-C₅;

5 R₈ y R₉, independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C₁-C₆,

donde R₉, cuando R₉ es un alquilo C₁-C₆, puede formar un anillo alifático de cinco miembros saturado con R₂,

10 donde el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR₁₀,

donde R₁₀ es alquilo C₁-C₅;

15 y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el isómero óptico y/o enantiómero correspondiente del Compuesto I, y formas polimórficas del Compuesto I, así como también formas tautoméricas del Compuesto I.

En una realización (R2) de (R1), R₂ es H o -CH₃.

20 En una realización (R3) de cualquiera de las realizaciones (R1) y (R2), al menos uno de los grupos R₆ y R₇ es H.

En una realización (R4) de (R3), tanto R₆ como R₇ son H.

En una realización (R5) de (R1), al menos cuatro de los grupos R_3 - R_9 son H.

En una realización (R6) de (R1), cuando alguno de los grupos R_3 , R_4 o R_5 sea alquilo, entonces como máximo uno de ellos estará sustituido como máximo una vez con fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

En una realización (R7) de (R1), R_2 y R_9 forman un sistema anular alifático de cinco miembros saturado.

En una realización (R8) de (R1), R_1 está sustituido una vez con flúor.

En una realización (R9) de (R1), R_1 está sustituido dos veces con flúor.

En una realización (R10) de (R1), R_1 está sustituido tres veces con flúor.

En una realización (R11) de (R1), X es flúor.

En una realización (R12) de (R1), X es cloro.

En una realización (R13) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R12), el compuesto se selecciona del grupo de compuestos enumerados de la Tabla 1.

En una realización (R14) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R13), el compuesto es un inhibidor de PDE1A.

En una realización (R15) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R13), el compuesto es un inhibidor de PDE1B.

5 En una realización (R16) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R13), el compuesto es un inhibidor de PDE1C.

En una realización (R17), el compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) es para su uso como medicamento.

10 En una realización (R18), el compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) se utiliza en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

15 Realización (R19): Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

20 Realización (R20): Una composición farmacéutica de acuerdo con (R19) para su uso en un método de tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Realización (R21): Un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) para su uso en un método para el

tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Realización (R22): Un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) para preparar un medicamento para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Realización (R23): Un método para tratar un sujeto que padece un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16).

Realización (R24): Una composición farmacéutica de acuerdo con (R19) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.

Realización (R25): Un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.

Realización (R26): Un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16) para preparar un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.

Realización (R27): Un método para tratar un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo, donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R16).

En una realización (R28) de cualquiera de las realizaciones (R24)-(R27), el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCAE).

Realización (R29): El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, tal como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCAE), o una enfermedad cerebral tal como el síndrome de las piernas inquietas.

Realización (R30): En una realización (R30) de (R1), R_1 es H.

DEFINICIONES

ENZIMAS PDE1

La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 que son variantes de corte y empalme. Engloba tres subtipos: PDE1A, PDE1B y PDE1C, los cuales se dividen adicionalmente en varias isoformas. En el contexto de la presente invención, "PDE1" y "enzimas PDE1" son sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como también a sus isoformas.

SUSTITUYENTES

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se utilizan en el contexto de la presente invención, se emplean indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Las expresiones "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅" y "alquilo C₁-C₆" se refieren a un hidrocarburo saturado ramificado o de cadena lineal que contiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo y *n*-hexilo.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi saturado ramificado o de cadena lineal que contiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Los ejemplos de tales grupos

incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, *n*-butoxi, 2-metilpentoxi y *n*-hexiloxi.

El término "arilo" se refiere a un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halo(alquilo C₁-C₆) tal como se han definido anteriormente.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático mono- o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, el heteroarilo de esta invención es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, al cual se denomina en la presente "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros".

FORMAS ISOMÉRICAS

Cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos abarcará, a menos que se especifique lo contrario, cualquiera de los compuestos enantiomérica o diastereoméricamente puros, así como también mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

Por ejemplo, la referencia al compuesto 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina sin ninguna especificación adicional abarca la (*R*)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, la (*S*)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, así como también mezclas de los enantiómeros en cualquier proporción, incluida la mezcla racémica ($\pm$)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina.

En consecuencia, la referencia al compuesto 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina sin ninguna especificación adicional abarca las cuatro variantes estereoisoméricas, así como también sus mezclas en cualquier proporción, incluida la mezcla racémica.

Lo anterior también se aplica cuando los compuestos de la invención contengan más de dos centros quirales.

INHIBIDORES DE PDE1

En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad necesaria para alcanzar el nivel de CI_{50} de PDE1B es menor o igual a 5 micromolar, preferentemente menor de 4 micromolar, tal como menor o igual a 3 micromolar, más preferentemente menor o igual a 2, tal como menor o igual a 1 micromolar, en particular menor o igual a 500 nM. En realizaciones preferidas, la cantidad de inhibidor de PDE1 necesaria para alcanzar el nivel de CI_{50} de PDE1B es menor o igual a 400 nM, tal como menor o igual a 300 nM, menor o igual a 200 nM, menor o igual a 100 nM, o incluso menor o igual a 80 nM, tal como menor o igual a 50 nM, por ejemplo, menor o igual a 25 nM.

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

La presente invención también comprende sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Tales sales incluyen las sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también de ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen el ácido fórmico, acético,

tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilenosalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, los ácidos teofilinacéticos, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo, la 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

Es más, los compuestos de esta invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de esta invención.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ

En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y/o sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprenda la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir este efecto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como también del peso y el estado de salud general del sujeto. Se sobreentenderá que se puede determinar la dosis adecuada utilizando experimentos rutinarios, construyendo una matriz de valores y evaluando diferentes puntos de la matriz, lo cual se encuentra dentro de las competencias de un médico especializado.

En el presente contexto, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren al control y al cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que los términos incluyan toda la gama de tratamientos para una afección determinada que el paciente padezca, tales como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para ralentizar el avance de

la enfermedad, trastorno o afección, para paliar los síntomas y las complicaciones, y/o para prevenir la afección, donde la prevención se debe sobreentender como el control y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones. A pesar de ello, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos diferentes de la invención. El paciente que se ha de tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos que se describen en la Sección experimental de la presente y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis individuales

o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también con otros adyuvantes y excipientes conocidos cualesquiera de acuerdo con técnicas convencionales tales como las que se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye la vía bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se sobreentenderá que la vía dependerá del estado de salud general y la edad del sujeto que se ha de tratar, la naturaleza de la afección que se ha de tratar y el principio activo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando proceda, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o se pueden formular de modo que proporcionen

una liberación controlada del principio activo, tal como una liberación sostenida o prolongada, de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles, así como también polvos estériles que se han de reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usarlos. Otras formas de administración adecuadas incluyen, sin carácter limitante, supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos e implantes.

Las dosis orales típicas varían entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas también varían entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían además entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales se suelen administrar en una o más dosis, normalmente de una a tres dosis al día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el

estado de salud general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada, y las posibles enfermedades concomitantes que se deban tratar, así como también otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria mediante métodos con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica. A efectos ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para la administración oral puede contener de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas son del orden de la mitad de las dosis empleadas para la administración oral.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el proceso mencionado anteriormente es uno de los compuestos

específicos que se describen en la Sección experimental de la presente.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de una forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Anteriormente se han descrito ejemplos representativos de los ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa, o aceite de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deben estar debidamente tamponadas, cuando proceda, y en primer lugar se debe garantizar que el diluyente líquido sea isotónico añadiendo suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula (I) se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos

utilizando técnicas estándar con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilos inferiores de la celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, sin carácter limitante, almíbar, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma análoga, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en diversas formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria mediante métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada del principio activo y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para la administración oral pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, el preparado se puede comprimir, introducir en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet, o puede estar en forma de una pastilla o gragea. La cantidad de portador sólido variará considerablemente pero estará comprendida entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se utiliza un portador líquido, el preparado puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante métodos convencionales en la

técnica. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una prensa convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se pueden emplear otros adyuvantes o aditivos de uso común cualesquiera con tales fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los principios activos.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de enzimas PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y neurológicos asociados.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de este tipo, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o drogadicción en mamíferos, incluidos los seres humanos; donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo constituido por

la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; síndrome confusional; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, un trastorno de la lectura, del aprendizaje de las matemáticas o de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, por ejemplo, de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad de tipo paranoico y trastornos de la personalidad de tipo esquizoide; y donde la drogadicción es una adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como el único principio activo o combinados con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado. Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con uno o más fármacos diferentes que traten, prevengan, controlen, mejoren o reduzcan el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad utilizadas habitualmente con este fin, de forma simultánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto combinado que sea una forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en el que se administren uno o más fármacos adicionales en formas

farmacéuticas diferentes como parte de un régimen de tratamiento.

La presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero, incluido un ser humano, que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado entre un trastorno cognitivo o una disfunción motora, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención proporciona además un método para tratar una afección o un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, incluido un ser humano, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para inhibir PDE1.

Esta invención también proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, por ejemplo, de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, de tipo delirante o de tipo

depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoico y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona entre trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de forma ventajosa combinados con al menos un agente neuroléptico (que puede ser un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia. Las combinaciones, los usos y los métodos de tratamiento de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no consiguen responder de forma adecuada o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero que padece un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, donde el método

comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), ya sea solo o como una terapia combinada junto con al menos un agente neuroléptico.

5 La expresión "agente neuroléptico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a fármacos que ejercen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos que son agentes antipsicóticos, los cuales reducen la confusión, los delirios, las alucinaciones y la
10 agitación psicomotriz en pacientes con psicosis. Los agentes neurolépticos, que también se conocen como fármacos antipsicóticos y tranquilizantes importantes, incluyen, sin carácter limitante: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, las cuales se dividen adicionalmente
15 en derivados alifáticos, piperidinas y piperazinas, tioxantenos (p. ej., cisordinol), butirofenonas (p. ej., haloperidol), dibenzoxazepinas (p. ej., loxapina), dihidroindolonas (p. ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (p. ej., pimozida), y fármacos
20 antipsicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (p. ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

Los agentes neurolépticos particularmente preferidos para ser utilizados en la invención son sertindol,

olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

La presente invención proporciona además un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno cognitivo, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; síndrome confusional; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, un trastorno de la lectura, del aprendizaje de las matemáticas o de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Esta invención también proporciona un método para tratar una disfunción motora, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de

disfunciones motoras que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Huntington y la discinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina. Esta invención proporciona además un método para tratar una disfunción motora seleccionada entre la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención también proporciona un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios afectivos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, un episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio afectivo mixto o maníaco, un episodio afectivo hipomaniaco; un episodio depresivo con características típicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio afectivo de inicio en el puerperio; depresión tras un accidente cerebrovascular; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno

disfórico premenstrual; trastorno depresivo pospsicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como un trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno 5 bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se sobreentenderá que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno que comprende como síntoma una 10 deficiencia en la atención y/o la cognición en un mamífero, incluido un ser humano, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para tratar dicho trastorno.

Otros trastornos que se pueden tratar de acuerdo con 15 la presente invención son los trastornos obsesivo-compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos con tics.

La expresión "afección o trastorno neurodegenerativo", tal como se utiliza en la presente y a menos que se indique 20 lo contrario, se refiere a una afección o un trastorno que está provocado por la disfunción y/o la muerte de las neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede ver facilitado por la administración de un agente que prevenga la disfunción o

la muerte de las neuronas vulnerables a estos trastornos o afecciones y/o potencie la función de las neuronas dañadas o sanas de un modo tal que compense la pérdida de función provocada por la disfunción o la muerte de las neuronas vulnerables. La expresión "agente neurotrófico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una sustancia o un agente que posea algunas de estas propiedades o todas ellas.

Los ejemplos de afecciones y trastornos neurodegenerativos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con un traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con un accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con un infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con un ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con una intoxicación provocada por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, la afección o trastorno neurodegenerativo implica la

neurodegeneración de las neuronas espinosas medianas del núcleo estriado en un mamífero, incluido un ser humano.

En otra realización de la presente invención, la afección o trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de
5 Huntington.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente por referencia y en la misma medida en que si se indicara de forma
10 individual y específica que cada referencia se ha de incorporar por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente (en la mayor medida permitida por la ley).

Los títulos y los subtítulos se utilizan en la presente únicamente por conveniencia y no se deben
15 interpretar como limitantes de la invención de ningún modo.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos o del lenguaje ilustrativo (que incluye "por ejemplo", "p. ej." y "tal como") en la presente memoria descriptiva tiene por objeto únicamente esclarecer la invención y dicho uso no
20 supone ninguna limitación del alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

La mención y la incorporación de documentos de patente en la presente se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez,

patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del contenido mencionado en las reivindicaciones que se adjuntan a la presente, en la medida que lo permita la ley pertinente.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
1 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	50	9.9	28
1 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	250	65	260
2 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1100	300	1300
2 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	100	18	76
3	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-	1900	650	1800

	Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
5	Estereoisómero 1	metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina			
	3	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	420	87	260
10	Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	530	70	310
	3	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	600	120	410
15	Estereoisómero 3	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	790	310	200
	4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	190	45	33
20	Estereoisómero 4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	300	49	27
	5	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-	230	37	35

	Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
5	Estereoisómero 2	metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina			
	5 Estereoisómero 3	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1500	460	250
10	5 Estereoisómero 4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	450	58	36
	6 Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1800	330	140
15	6 Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	150	15	11
	7 Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	490	75	48
20	7 Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	200	23	11
	8	<i>cis</i> -4-(8-fluoro-7-	72	21	60

5

10

15

20

Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
Estereoisómero 1	metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol			
8 Estereoisómero 2	<i>cis</i> -4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	4034	2200	2500
9 Estereoisómero 1	<i>cis</i> -4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	156	40	23
9 Estereoisómero 2	<i>cis</i> -4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	2260	1200	550
10 Estereoisómero 1	<i>cis</i> -4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	147	49	11
10 Estereoisómero 2	<i>cis</i> -4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	10%	47%	210

	Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
5		il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol			
	11	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	292	65	33
10	11	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	152	31	15
	12	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	853	200	130
15	12	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	286	65	38
	12	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	145	21	14
20	12	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	76	7	4
	13	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-	2550	410	200

	Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
5	Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			
	13	Estereoisómero 2	207	34	17
10	Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			
	13	Estereoisómero 3	85	7	5
15	Estereoisómero 3	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			
	13	Estereoisómero 4	300	26	13
	Estereoisómero 4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			
20	Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	2642	510	200
	14	Estereoisómero 2	170	18	10
	Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina			

5

10

15

20

Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
14 Estereoisómero 3	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1532	490	200
14 Estereoisómero 4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	285	30	14
15 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	688	110	320
15 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	333	47	81
16 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1180	430	1200
16 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	315	81	230
17 Estereoisómero 3	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-	451	100	390

5

10

15

20

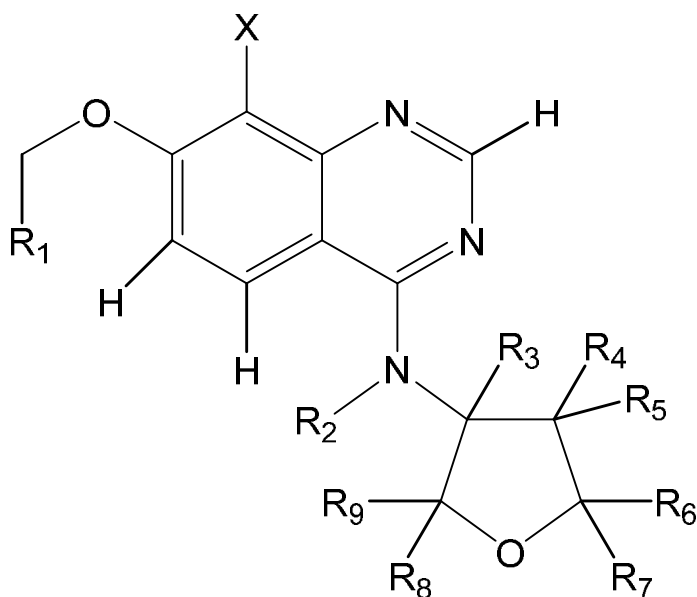
Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de PDE1A (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1C (nM)
	4-amina			
17 Estereoisómero 2	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	73	5	22
17 Estereoisómero 4	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	408	140	440
17 Estereoisómero 1	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	184	27	98
18 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	2467	550	1400
18 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1732	510	1100
18 Estereoisómero 3	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-	200	47	87

	Número del compuesto	Nombre del compuesto	CI ₅₀ de	CI ₅₀ de	CI ₅₀ de
			PDE1A (nM)	PDE1B (nM)	PDE1C (nM)
5		il)quinazolin-4-amina			
	18	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	515	60	120
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	229	32	86
10					
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	185	32	55
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	2487	420	1200
15					
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	97	10	34
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			
20					
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			
	19	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina			

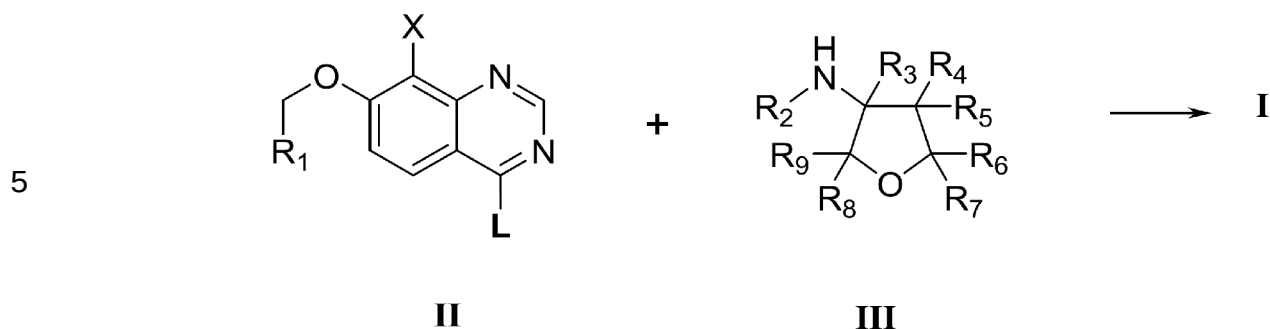
Tabla 1: Compuestos de la invención

SECCIÓN EXPERIMENTAL

PPREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION



Los compuestos de fórmula general I de la invención se pueden preparar tal como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, en los esquemas de reacción y la discusión que se presentan a continuación, R_1 - R_{10} y X son como se han definido anteriormente. El Esquema 1 siguiente representa una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula II y un derivado de 3-aminotetrahidrofurano de fórmula III para generar los compuestos quinazolin-THF-amínicos halogenados sustituidos de fórmula I.

Esquema 1

10 L es un grupo saliente, p. ej., Cl, Br, I, metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo. Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, opcionalmente en presencia de una base de tipo carbonato, en un rango de temperatura comprendido entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 200° C. Otros disolventes adecuados incluyen benceno, cloroformo,
 15 dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Como alternativa, se pueden emplear mezclas de disolventes tales como tolueno/2-propanol. Preferentemente, los reactivos se calientan a reflujo en DMSO o DMF durante un periodo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente
 20 24 horas, opcionalmente utilizando un horno de microondas.

La reacción representada en el Esquema 1 también se puede llevar a cabo de forma conveniente mediante un mecanismo catalizado por paladio. Normalmente, se calienta una mezcla de un compuesto de fórmula II, un compuesto de

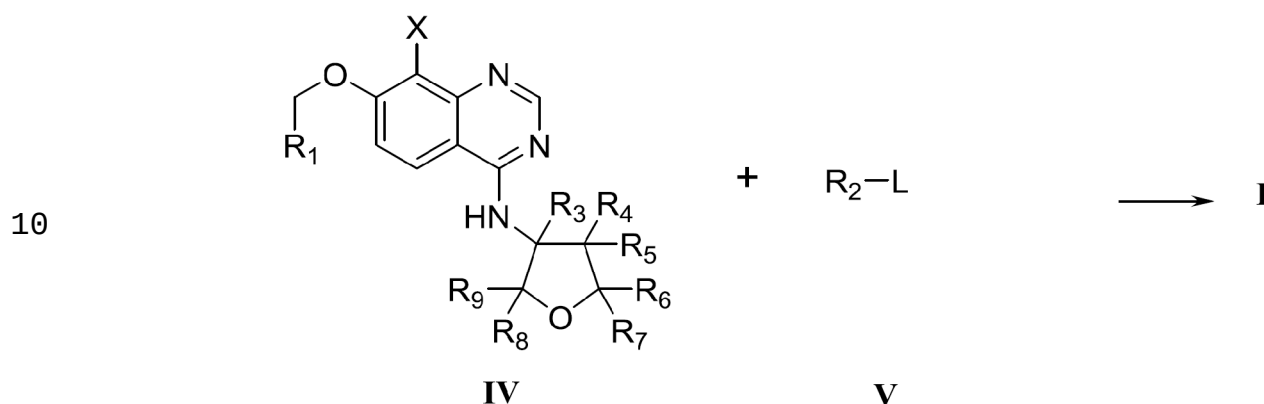
fórmula III y una fuente de paladio (II), tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en presencia de un ligando bifosfínico, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo "BINAP", y una base de tipo alcóxido, tal como *tert*-butóxido de sodio. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 7 h y después el producto se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Los materiales de partida de fórmula II, es decir, las quinazolinas, se comercializan o se pueden preparar como se describe en la bibliografía, p. ej., Dechantsreiter, Michael A. *et al.*, en la Solicitud Int. de PCT, 2013192345, 27 de diciembre de 2013, Armarego, Wilfred L. F. y Reece, Phillip A. *Australian Journal of Chemistry*, 34(7), 1561-6; 1981, o como se describe en esta solicitud de patente.

Los materiales de partida de fórmula III se comercializan o se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos en la bibliografía, p. ej., Wipf, Peter; Manojlovic, Marija D. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2011), 7, 824-830, Yoshimitsu, Y. *et al. Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(11), 3843-3846, Shiao, T. P. *et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2009), 19(4), 1110-1114.

Los compuestos de Fórmula **I**, en los que R^2 no es hidrógeno, se pueden preparar mediante la alquilación de un compuesto de fórmula **IV**, en el que R^2 es hidrógeno, con un haluro de alquilo de fórmula **V** tal como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



Esta reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como una base de tipo carbonato, p. ej., carbonato de potasio, o una base de tipo amina terciaria, p. ej., trietilamina o diisopropiletilamina, o una base fuerte, tal como hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C.

La invención descrita en la presente se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Métodos generales

Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron utilizando los métodos que se identifican a continuación.

Método 1: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 μm ; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 99:1 hasta 0:100 en 4.0 minutos y con una tasa de flujo de 0.8 mL/minuto.

Método 2: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 μm , 50x2.1 mm; temperatura de la columna: 40 °C; sistema de disolventes: A = agua/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 95:5 hasta 0:100 en 3.4 minutos y con una tasa de flujo de 0.8 mL/minuto.

Método 3: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 μm , 50x2.1 mm; temperatura de la columna: 40 °C; sistema de disolventes: A = agua/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B =

desde 99:1 hasta 0:100 en 3.4 minutos y con una tasa de flujo de 0.8 mL/minuto.

Método 4: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1100 con un detector de ELS. Columna: YMC ODS-AQ, 5 µm, 50x2.0 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = 0.1% de TFA en agua B = 0.05% de TFA en acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 99:1 hasta 5:95 en 3.5 minutos y con una tasa de flujo de 0.8 mL/minuto.

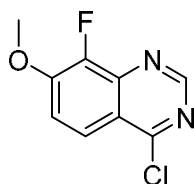
Método 5: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 90:10 hasta 0:100 en 4.0 minutos y con una tasa de flujo de 0.8 mL/min.

La purificación por LC-MS preparativa se llevó a cabo en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 80:20 hasta 0:100 en 7 minutos y con una tasa de flujo de 22.7

mL/minuto. La recolección de las fracciones se llevó a cabo mediante detección de MS de flujo dividido.

La SFC preparativa se llevó a cabo en un instrumento Thar 80. Unas condiciones ilustrativas pueden ser, sin carácter limitante: columna AD 250 X 30 mm con un tamaño de partícula de 20 μm ; temperatura de la columna: 38 $^{\circ}\text{C}$; fase móvil: CO_2 supercrítico/ EtOH (con un 0.2% de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) = 45/55.

Síntesis del intermedio I:



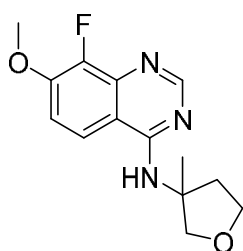
4-Cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina:

Paso 1: Se agitaron ácido 2-amino-3-fluoro-4-metoxibenzoico comercializado (CAS 1180497-45-3) (8 g, 43.21 mmol) y acetato de amonio (67 g, 864 mol) en trimetoximetano (250 mL) a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. La mezcla se filtró y se lavó con agua (3x20 mL), y el sólido blanco se secó al vacío para obtener 8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (8 g, 95%).

Paso 2: A una mezcla de 8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (4.0 g, 20.6 mmol) y diisopropiletilamina (11 g, 82 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió POCl_3 (6.32 g, 41.2

mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 20 °C y se vertió en agua helada (100 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3×100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3×10 mL) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 3 g de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (70%).

Ejemplo 1:



8-Fluoro-7-metoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Una mezcla de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (560 mg, 2.63 mmol), clorhidrato de (+/-)-3-metiltetrahidrofuran-3-amina (400 mg, 2.92 mmol) y K₂CO₃ (800 mg, 5.84 mmol) en DMSO (30 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La solución se vertió posteriormente sobre agua-hielo (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (3×10 mL), se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 320 mg de (+/-)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (44%).

La mezcla racémica (320 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: AY (250 mm * 30 mm, 5 µm)) y se numeró según el orden de elución:

10 *Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 140 mg*

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.66 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H),
15 1.75 (s, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 278.1 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.84 minutos.

 [α]_D²⁰ = 18 ° (*c* = 0.1 mg/mL, metanol).

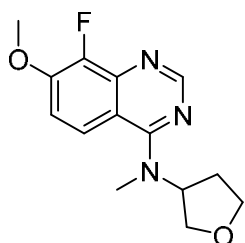
Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 160 mg

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.66 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.75 (s, 3H).

LC-MS: (m/z) 278.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.84 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ ($c = 0.1$ mg/mL, metanol).

Ejemplo 2:



8-Fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

10

Paso 1: Una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (440 mg, 2.06 mmol), tetrahidrofuran-3-amina (200 mg, 2.29 mmol) y diisopropiletilamina (600 mg, 4.58 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 500 mg de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (83%) como un sólido blanco.

15

Paso 2: A una solución de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (480 mg, 1.83 mmol) en THF (20 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (100 mg, 2.74 mmol) a 0 °C, a continuación

20

se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó agitar hasta temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (388 mg, 2.74 mmol) a 20 °C y la reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La solución se desactivó con NH₄Cl ac. sat. (2 mL) y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 230 mg de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (46%).

La mezcla de estereoisómeros (230 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: AD-H (250 mm * 30 mm, 5 µm)) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 75 mg

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (c, J = 7.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 278.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.78 minutos.

[α]_D²⁰ = -15 ° (c = 0.1 mg/mL, metanol).

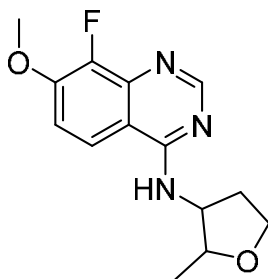
Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 80 mg

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (c, J = 7.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 278.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.79 minutos.

$[\alpha]^{20}_D = 16^\circ$ ($c = 0.1$ mg/mL, metanol).

Ejemplo 3



8-Fluoro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (500 mg, 2.35 mmol), clorhidrato de 2-metiltetrahidrofuran-3-amina (388 mg, 2.82 mmol) y diisopropiletilamina (607 mg, 4.70 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 600 mg de 8-fluoro-7-metoxi-N-(2-

metiltetrahidrofurano-3-il)quinazolin-4-amina como una mezcla de los cuatro estereoisómeros posibles (84%).

La mezcla de estereoisómeros (600 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: AD (250 mm * 30 mm, 5 μ m)) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 180 mg

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 6H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 278.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.84 minutos.

$[\alpha]^{20}_D = -23^\circ$ (c = 0.1 mg/mL, metanol).

Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 80 mg

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 5.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 5H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 278.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.82 minutos.

$[\alpha]^{20}_D = 22^\circ$ (c = 0.1 mg/mL, metanol).

Estereoisómero 3 (tercero eluido por SFC): 180 mg

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.64 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 5H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 278.1 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.81 minutos.

[α]_D²⁰ = -21 ° (*c* = 0.1 mg/mL, metanol).

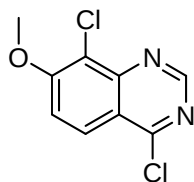
Estereoisómero 4 (cuarto eluido por SFC): 80 mg

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.66 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 6H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 278.1 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.85 minutos.

[α]_D²⁰ = 34 ° (*c* = 0.1 mg/mL, metanol).

Síntesis del intermedio II:



4,8-Dicloro-7-metoxiquinazolina

Paso 1: A la suspensión del ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico comercializado (CAS 33234-36-5) (19.5 g, 104

mmol) en ácido acético (100 mL) y H₂O (100 mL) a temperatura ambiente se añadió bromo (10.8 mL, 209 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante toda la noche. A continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3×200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3×300 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 23 g del ácido 6-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico (83%).

Paso 2: A una suspensión del ácido 6-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico (10 g, 38 mmol) en tolueno (200 mL) se añadieron azida de difenilfosforilo (12.2 mL, 56.6 mmol), trietilamina (15.8 mL, 113 mmol) y *tert*-butanol (18.0 mL, 188 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, agua y NaHCO₃ ac. sat., salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 12 g de (6-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo (95%).

Paso 3: A una solución helada de (6-bromo-2-cloro-3-

metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo (12 g, 37 mmol) en diclorometano (150 mL) se añadió ácido trifluoroacético (20 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La solución se concentró posteriormente y el residuo se diluyó con diclorometano, el pH se ajustó a 9 con NaHCO₃ ac. sat., se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 8.3 g de 6-bromo-2-cloro-3-metoxianilina (98%).

Paso 4: A una solución de 6-bromo-2-cloro-3-metoxianilina (8.3 g, 35 mmol) en metanol (300 mL) se añadieron 1,3-bis(difenilfosfino)propano (2.90 g, 7.02 mmol), Pd(AcO)₂ (1.58 g, 7.02 mmol) y trietilamina (4.89 mL, 35.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de CO (3 MPa) durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 5.0 g de 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (65%).

Paso 5: A una solución de 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (4.95 g, 23.0 mmol) en una mezcla

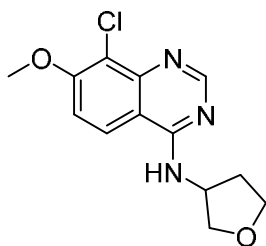
de THF (60 mL) y H₂O (30 mL) se añadió LiOH·H₂O (2.89 g, 68.8 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se
5 acidificó con KHSO₄ ac. hasta pH=3, se filtró y la masa retenida en el filtro se recogió, se lavó con agua y se secó para obtener 3.2 g de ácido 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoico (69%).

Paso 6: A una solución de ácido 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoico (700 mg, 3.47 mmol) en CH(OMe)₃ (40 mL) se
10 añadió acetato de amonio (5.35 g, 69.4 mmol). La mezcla se calentó posteriormente a 90 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y la masa retenida en el filtro se recogió, se lavó con agua
15 y se secó para obtener 630 mg de 8-cloro-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (86%).

Paso 7: A una solución helada de 8-cloro-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (630 mg, 2.99 mmol) en tolueno (15 mL) se añadieron gota a gota POCl₃ (0.56 mL, 6.0 mmol) y
20 diisopropiletilamina (2.08 mL, 12.0 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante toda la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre agua-hielo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2×30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y acetato de etilo para obtener 580 mg de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (85%).

Ejemplo 4:



8-Cloro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (650 mg, 2.84 mmol) en dimetilformamida (20 mL) se añadieron tetrahidrofuran-3-amina (297 mg, 3.41 mmol) y diisopropiletilamina (0.99 mL, 5.7 mmol). Se burbujeó N₂ en la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 100 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. La mezcla cruda se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 650 mg de 8-cloro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-

il)quinazolin-4-amina (82%).

La mezcla racémica (650 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: Chiral Pak AD, 5 μ m, Daicel Chemical Industries, Ltd, **250×30 mm de D.I.**) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 200 mg

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J =9.29 Hz, 1H), 7.38 (d, J =9.29 Hz, 1H), 3.99~4.07 (m, 5H), 3.77~3.89 (m, 2H), 2.32~2.42 (m, 1H), 2.04~2.14 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 280.1 (MH^+), t_R (minutos, método 2) = 1.58 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = +38.3^\circ$ ($c = 0.10$, metanol).

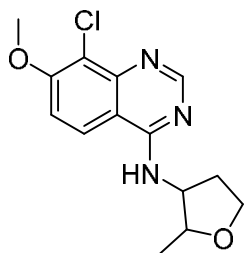
Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 200 mg

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J =9.29 Hz, 1H), 7.38 (d, J =9.05 Hz, 1H), 3.99~4.07 (m, 5H), 3.77~3.89 (m, 2H), 2.32~2.42 (m, 1H), 2.04~2.14 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 280.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.57 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$ ($c = 0.10$, metanol).

Ejemplo 5



8-Cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (450 mg, 1.96 mmol) en DMF (20 mL) se añadieron 2-metiltetrahidrofuran-3-amina (mezcla de los 4 estereoisómeros) (322 mg, 2.36 mmol) y diisopropiletilamina (1.03 mL, 5.89 mmol). Se burbujeó N₂ en la mezcla durante 5 minutos y después se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla cruda se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 450 mg de 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (78%) como una mezcla de los cuatro estereoisómeros posibles.

La mezcla de estereoisómeros (750 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: Chiral Pak AD, 5 µm, Daicel Chemical Industries, Ltd) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 131 mg

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52~4.57 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.97~4.02 (m, 2H), 2.41~2.50 (m, 1H), 1.97~2.04 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

5 **LC-MS:** (m/z) 294.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.93 minutos.

$[\alpha]_D^{20}$ = -59.3° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 97 mg

10 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.01~5.06 (m, 1H), 4.09~4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.72 (c, J = 8.0 Hz, 3H), 2.40~2.46 (m, 1H), 2.10~2.14 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

15 **LC-MS:** (m/z) 294.1 (MH^+), t_R (minutos, método 2) = 1.73 minutos.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.3° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 3 (tercero eluido por SFC): 37 mg

20 ^1H RMN (CD_3OD , varian 400): δ 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.00~5.05 (m, 1H), 4.10~4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.72 (c, J = 8.0 Hz, 3H), 2.41~2.46 (m, 1H), 2.09~2.14 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 294.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.73 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = +29.3^\circ$ (c = 0.10, metanol).

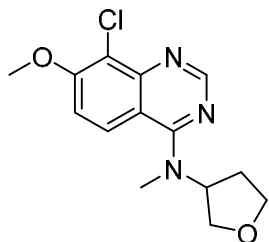
Estereoisómero 4 (cuarto eluido por SFC): 50 mg

$^1\text{H RMN}$ (H000269489 H20773-029-4A, MeOD, varian 400): δ 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.53~4.57 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97~4.02 (m, 3H), 2.43~2.48 (m, 1H), 1.99~2.04 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 294.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) = 1.77 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = +62.7^\circ$ (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 6



8-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Estereoisómero 1:

A una solución helada del estereoisómero 1 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (150 mg, 0.54 mmol) en una mezcla de THF (4 mL) y dimetilformamida (2 mL) se añadió NaH (32 mg, 0.81 mmol, al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0 °C durante

30 minutos. A continuación se añadió yoduro de metilo (100 mg, 0.70 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se desactivó con NH₄Cl sat. (ac.) (2 mL). La mezcla de reacción cruda se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 50/1) para obtener 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (estereoisómero 1).

23 mg (14%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.24~5.30 (m, 1H), 4.10~4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.94~3.98 (m, 2H), 3.73 (c, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.45~2.49 (m, 1H), 2.13~2.18 (m, 1H).

LC-MS: (*m/z*) 294.0 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 3) = 2.55 minutos.

[*a*]_D²⁰ = 19.3° (*c* = 0.10, CHCl₃).

8-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Estereoisómero 2

A una solución helada del estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (150 mg, 0.54 mmol) en una mezcla de THF (4 mL) y DMF (2 mL) se añadió NaH (32 mg, 0.81 mmol, al 60% en aceite mineral). La

reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió CH₃I (100 mg, 0.70 mmol) a 0 °C. Se dejó que la reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 3 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (ac.) (2 mL). A continuación se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 50/1) para obtener el estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina.

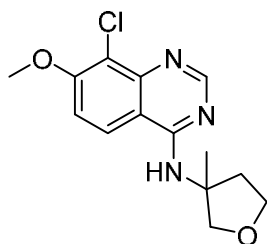
25 mg (16%).

¹H RMN (H000271637 H20773-033-2B, MeOD, varian 400): *d* 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 5.24~5.31 (m, 1H), 4.10~4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.94~3.98 (m, 2H), 3.73 (c, *J* =7.6Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.44~2.49 (m, 1H), 2.13~2.18 (m, 1H).

LC-MS: (*m/z*) 294.0 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 2.11 minutos.

[*a*]_D²⁰ = -7.7° (*c* = 0.10, CHCl₃).

Ejemplo 7



8-Cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (350 mg, 1.53 mmol) en DMSO (30 mL) se añadieron 3-metiltetrahidrofuran-3-amina (210 mg, 1.53 mmol) y NaHCO₃ (257 mg, 3.06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. A continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y la reacción se desactivó con H₂O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 200 mg de 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (45%).

La mezcla racémica (200 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: Chiralpak AD, 250×30 mm de D.I., 5 µm) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 43 mg

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93~3.99 (m, 3H), 2.56~2.62 (m, 1H), 2.13~2.20 (m, 1H), 1.67 (s, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 294.0 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 4) = 2.16 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = +8.3^\circ$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 39 mg

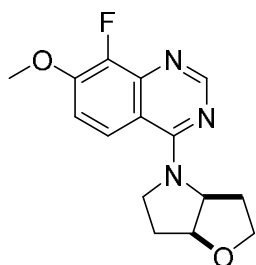
^1H RMN (CD_3OD , 400): δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H),
 5 4.04 (s, 3H), 3.93~3.99 (m, 3H), 2.56~2.62 (m, 1H),
 2.13~2.20 (m, 1H), 1.67 (s, 3H).

LC-MS: (m/z) 294.0 (MH^+), t_R (minutos, método 4) = 2.17 minutos.

$[\alpha]_D^{20} = -5.7^\circ$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

10

Ejemplo 8



15

Cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol:

Una mezcla de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (320 mg, 1.50 mmol), *cis*-hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol (200 mg, 1.77 mmol) y diisopropiletilamina (457 mg, 3.54 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. La solución se concentró al vacío, el residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con salmuera (3×10 mL), se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó

20

mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener *cis*-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol racémico (300 mg, 69%).

5 El racemato de *cis*-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (300 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: IC (250 mm * 30 mm, 10 µm)) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1:

10 100 mg (33%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.62 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H).

15 **LC-MS:** (m/z) 290.1 (MH⁺), *t*_R (minutos, método 1) = 1.81.

[α]_D²⁰ = +181.3° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

20 100 mg (33%).

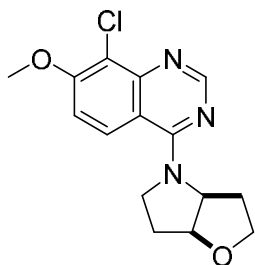
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.63 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H),

4.06 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 290.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.80.

5 [α]_D²⁰ = -202° (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 9



Cis-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol:

15 A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (350 mg, 1.53 mmol) en DMF (12 mL) se añadieron hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol (208 mg, 1.84 mmol) y diisopropiletilamina (0.54 mL, 3.0 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 2 min y se calentó a 100 °C durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío, se suspendió en acetato de etilo y se agitó durante 1 h a

20 temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener 4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol (400 mg, 99%).

El racemato de 4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (400 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: Chiral Cel OJ, 20 μ m, Daicel Chemical Industries, Ltd, 250×30 mm de D.I.) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1

106 mg, (26.5%)

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* =4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* =4.0 Hz, 1H), 4.14~4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.92~3.95 (m, 2H), 2.43~2.48 (m, 1H), 2.29~2.32 (m, 1H), 2.07~2.13 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 306.1 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.88.

[α]_D²⁰ = +280° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

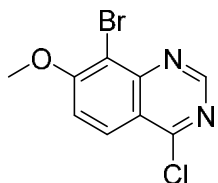
102 mg (25.5%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* =4.8 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* =4.0 Hz, 1H), 4.09~4.15 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.87~3.94 (m, 2H), 2.37~2.48 (m, 1H), 2.24~2.32 (m, 1H), 1.99~2.15 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 306.1 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.89.

$[\alpha]_D^{20} = -301^\circ$ ($c = 0.10$, metanol).

Intermedio III



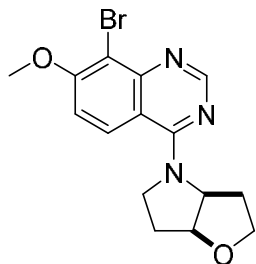
8-Bromo-4-cloro-7-metoxiquinazolina:

Paso 1: A una suspensión de ácido 2-amino-3-bromo-4-metoxibenzoico (CAS1180497-47-5) (5.50 g, 22.4 mmol) en trimetoximetano (100 mL) se añadió NH_4OAc (17.2 g, 224 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C , el sólido se separó por filtración, se lavó con H_2O (50 mL) y se secó al vacío para obtener 3.50 g de 8-bromo-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (61.4%).

Paso 2: A una solución helada de 8-bromo-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (3.50 g, 13.7 mmol) en tolueno anhidro (50 mL) se añadió diisopropiletilamina (7.09 g, 54.9 mmol) y POCl_3 (18 g, 0.12 mol) gota a gota. La mezcla se calentó a 100°C durante 12 h, después se enfrió hasta 25°C y se vertió sobre H_2O (100 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y

acetato de etilo para obtener 2.4 g de 8-bromo-4-cloro-7-metoxiquinazolina (64%).

Ejemplo 10



Cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol:

A una solución de 8-bromo-4-cloro-7-metoxiquinazolina (1.30 g, 4.75 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 mL) se añadieron hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol (860 mg, 7.60 mmol) y diisopropiletilamina (1.84 g, 14.3 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 min y se calentó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (50 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaHCO₃ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y acetato de etilo para

obtener 1.6 g de 4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (95%).

El racemato de *cis*-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (1.6 g) se purificó

5 mediante una separación por SFC (columna: AD, 250 mm * 50 mm, 10 µm) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1:

651 mg (39.3%).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.70 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.05 (s, 3 H), 3.94-3.91 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.16-2.15 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H).

15 **LC-MS:** (m/z) 350.0 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 2.02.

[α]_D²⁰ = +303° (c = 0.10, CHCl₃).

Estereoisómero 2:

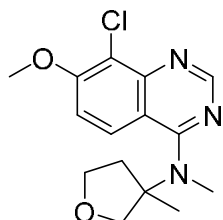
564 mg (35.2%).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.70 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 3 H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H).

LC-MS: (m/z) 350.0 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 2.02.

[α]_D²⁰ = -233° (c = 0.10, CHCl₃).

Ejemplo 11



8-Cloro-7-metoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

10

Estereoisómero 1

A una solución helada del estereoisómero 2 de (Ejemplo 7)

7) 8-cloro-7-metoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0.681 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (41 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió MeI (126 mg, 0.885 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol = 50/1, para obtener 156 mg del

15

20

estereoisómero 1 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (70.7%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.49 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.97 - 3.85 (m, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.47 - 2.41 (m, 1 H), 2.31 - 2.27 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.932.

[α]_D²⁰ = +20.33° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2

A una solución helada del estereoisómero 1 de (Ejemplo 7) 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0.681 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (41 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (126 mg, 0.885 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla de reacción y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol = 50/1, para obtener 141

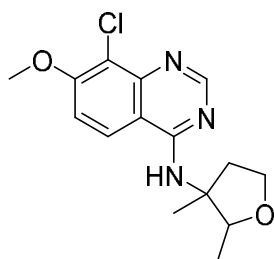
mg del estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (63.9%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.49 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.97 - 3.85 (m, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.47 - 2.44 (m, 1 H), 2.31 - 2.6 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.950.

[α]_D²⁰ = -26.33° (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 12



8-Cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina:

A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (1.8 g, 7.9 mmol) en DMSO (30 mL) se añadieron 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (905 mg, 7.86 mmol) y NaHCO₃ (660 mg, 7.86 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h y después se enfrió hasta 20 °C. Se añadió H₂O (30 mL) a la mezcla, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (50 mL), se secó y se purificó mediante

cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para obtener 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1.2 g, 50

5 La mezcla de los 4 estereoisómeros de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina (2.4 g) se purificó mediante SFC (columna: AD, 300 mm * 50 mm, 10 µm). Los estereoisómeros se numeraron según el orden de elución.

10 **Estereoisómero 1:**

400 mg (15.8%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.47 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.52 (c, *J*=6.4 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.02 - 3.96 (m, 1 H), 3.86 (c, *J*=8.4
15 Hz, 1 H), 2.61 - 2.55 (m, 1 H), 2.19 - 2.13 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.06 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 5) = 1.267.

[α]_D²⁰ = +20.00° (c = 0.10, metanol).

20 **Estereoisómero 2:**

300 mg (11.9%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.47 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.51 (c, *J*=6.4 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.02 - 3.97 (m, 1 H), 3.86 (c, *J*=8.4

Hz, 1 H), 2.61 - 2.55 (m, 1 H), 2.19 - 2.13 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.06 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH^+), t_R (minutos, método 5) = 1.272.

5 $[a]_D^{20} = -13.33^\circ$ (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 3:

600 mg (23.7%).

10 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.46 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 4.47 (c, $J=6.4$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.99 - 3.90 (m, 2 H), 2.71 - 2.66 (m, 1 H), 2.26 - 2.21 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.26 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH^+), t_R (minutos, método 5) = 1.295.

15 $[a]_D^{20} = -25.33^\circ$ (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 4:

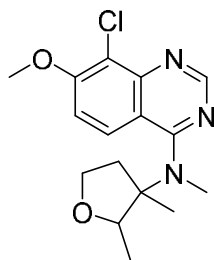
700 mg (27.7%).

20 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.46 (s, 1 H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 4.47 (c, $J=6.4$ Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.99 - 3.90 (m, 2 H), 2.71 - 2.66 (m, 1 H), 2.26 - 2.21 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.26 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH^+), t_R (minutos, método 5) = 1.30.

$[\alpha]_D^{20} = +43.67^\circ$ ($c = 0.10$, metanol).

Ejemplo 13



8-Cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina:

Estereoisómero 1:

A una solución helada del estereoisómero 1 del Ejemplo 12 (200 mg, 0.650 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (39 mg, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (120 mg, 0.845 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 1 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (118 mg, 57%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.54 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.07 - 4.04 (m, 1 H), 3.94 - 3.88 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 2.26 - 2.21 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 322.2 (MH⁺), t_R (minutos, método 5) = 1.46.

[α]_D²⁰ = -9.67° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

A una solución helada del estereoisómero 2 del Ejemplo (200 mg, 0.650 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (39 mg, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (120 mg, 0.845 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h y a continuación se añadió H₂O (5 mL). El THF se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 2 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (120 mg, 57%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.54 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.07 - 4.04 (m, 1 H), 3.94 - 3.88 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 2.25 - 2.21 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 0.96 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 322.2 (MH⁺), t_R (minutos, método 5) = 1.46.

[α]_D²⁰ = +5.33° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 3:

A una solución helada del estereoisómero 3 del Ejemplo 12 (200 mg, 0.650 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (39 mg, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se añadió MeI (120 mg, 0.845 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h y a continuación se añadió H₂O (5 mL). El THF se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 3 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (78 mg, 37%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): *d* 8.61 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.50 - 4.47 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.88 - 3.84 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.67 - 2.62 (m, 1 H), 2.32 - 2.26 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.39 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 322.2 (MH⁺), t_R (minutos, método 5) = 1.50.

[α]_D²⁰ = -49.33° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 4:

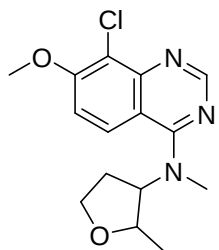
A una solución helada del estereoisómero 4 del Ejemplo 12 (200 mg, 0.650 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite) (39 mg, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (120 mg, 0.845 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. A continuación se añadió H₂O (5 mL) y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 4 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (92 mg, 44%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.62 (s, 1 H), 8.08 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.50 - 4.47 (m, 1 H) 4.10 (s, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.88 - 3.84 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.67 - 2.62 (m, 1 H), 2.32 - 2.26 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.39 (d, $J=7.6$ Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 322.2 (MH^+), t_R (minutos, método 5) = 1.50.

$[\alpha]_D^{20} = +33.33^\circ$ (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 14:



8-Cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Estereoisómero 1:

A una solución helada del estereoisómero 1 del Ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (250 mg, 0.851 mmol) en THF (10 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (61 mg, 1.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se añadió MeI (181 mg, 1.28 mmol) a 0 °C. Tras agitar a 30 °C durante 3 h, se añadió H_2O (5 mL) a la

mezcla. El THF se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 1 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (192 mg, 70.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.75 (s, 1 H), 7.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.82 - 4.76 (m, 1 H), 4.18 (c, *J*=6.4 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.05 - 4.02 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.54 - 2.49 (m, 1 H), 2.18 - 2.11 (m, 1 H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.96.

[α]_D²⁰ = -46.00° (c = 0.10, metanol). **Estereoisómero 2:**

A una solución helada del estereoisómero 2 del Ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (250 mg, 0.851 mmol) en THF (10 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (61 mg, 1.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (181 mg, 1.28 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 3 h antes de añadir H₂O

(5 mL). El THF se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (217 mg, 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.70 (s, 1 H), 7.95 (d, J =9.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J =9.6 Hz, 1 H), 5.47 - 5.42 (m, 1 H), 4.20 - 4.17 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 4.05 - 4.02 (m, 2 H), 3.73 (c, J =8.8 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.47 - 2.42 (m, 1 H), 2.33 - 2.30 (m, 1 H), 1.28 (d, J =6.4 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.94.

[α]_D²⁰ = -48.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 3:

A una solución helada del estereoisómero 3 del Ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (160 mg, 0.545 mmol) en THF (10 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (39 mg, 0.98 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MeI (116 mg, 0.817 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 30 °C durante 3 h y a continuación se añadió H₂O

(5 mL). El THF se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para obtener el estereoisómero 3 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

139 mg (81%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.70 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 5.47 - 5.42 (m, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 4.05 - 4.02 (m, 2 H), 3.75 - 3.73 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.47 - 2.42 (m, 1 H), 2.34 - 2.30 (m, 1 H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.96.

[α]_D²⁰ = +52.67° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 4:

A una solución helada del estereoisómero 4 del Ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (200 mg, 0.681 mmol) en THF (10 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (49 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (145 mg, 1.02 mmol).

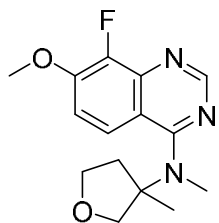
La reacción se agitó a 30 °C durante 3 h y a continuación se añadió H₂O (5 mL). El THF se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, con diclorometano/metanol = 50/1, para obtener 184 mg del estereoisómero 4 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (85%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.75 (s, 1 H), 7.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 4.82 - 4.76 (m, 1 H), 4.19 - 4.16 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.05 - 4.02 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.54 - 2.49 (m, 1 H), 2.18 - 2.11 (m, 1 H), 1.28 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

LC-MS: (m/z) 308.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.94.

[α]_D²⁰ = +35.33° (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 15



8-Fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Estereoisómero 1:

A una solución del estereoisómero 1 del Ejemplo 1 (8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (200 mg, 0.721 mmol) en THF (4 mL) se añadió una
5 suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (43 mg, 1.1 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 30 min, la reacción se calentó hasta 20 °C. Se añadió MeI (154 mg, 1.08 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl ac. sat. (0.5 mL) y se concentró al vacío. El
10 residuo se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando acetato de etilo, para obtener 150 mg del estereoisómero 1 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (70%).
15

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.71 (s, 3H).

20 **LC-MS:** (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.83.

$[\alpha]_D^{20}$ = +38.33° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

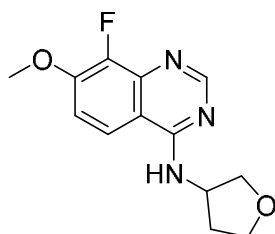
A una solución del estereoisómero 2 del Ejemplo 1 (8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (200 mg, 0.721 mmol) en THF (4 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (43 mg, 1.1 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min antes de calentarla hasta 20 °C. Se añadió MeI (154 mg, 1.08 mmol) y se continuó agitando durante 12 h. La solución se desactivó con NH₄Cl ac. sat. (1 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (3×8 mL), se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando acetato de etilo, para obtener 160 mg del estereoisómero 2 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (75%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00-3.88 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.71 (s, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.83.

$[\alpha]_D^{20}$ = -30.00° (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 16



8-Fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (400 mg, 1.88 mmol), tetrahidrofuran-3-amina (192 mg, 2.26 mmol) y diisopropiletilamina (486 mg, 3.76 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo para obtener 360 mg de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (72%).

El racemato de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (360 mg) se purificó mediante una separación por SFC (columna: AD-H (250 mm * 30 mm, 5 µm)) y se numeró de acuerdo con el orden de elución:

Estereoisómero 1:

150 mg (42%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.66 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.99-4.94 (m, 1 H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.99 (s, 3H),

3.97-3.96 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H),
2.05-2.00 (m, 2H).

LC-MS: (m/z) 264.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) =
1.72.

5 $[a]_D^{20} = +29.33^\circ$ (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

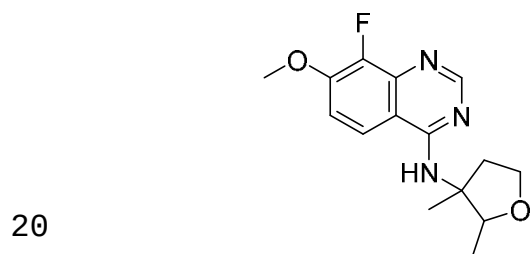
150 mg (42%).

10 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.48 (d, J =
8.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H),
4.99-4.94 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97-
3.96 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.05-
2.00 (m, 2H).

LC-MS: (m/z) 264.1 (MH^+), t_R (minutos, método 1) =
1.72.

15 $[a]_D^{20} = -34.67^\circ$ (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 17



**N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-
metoxiquinazolin-4-amina:**

A una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (1.00 g, 4.70 mmol) en DMSO (15 mL) se añadieron 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (541 mg, 4.70 mmol) y NaHCO₃ (395 mg, 4.70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h y después se enfrió hasta 25 °C. Se añadió H₂O (50 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2×50 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para obtener 700 mg de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina (51%).

La mezcla de los 4 estereoisómeros de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina (2.3 g) se purificó mediante SFC (columna: Chiral Pak AD, 5 µm, Daicel Chemical Industries, Ltd, 250 ×30 mm de D.I.).

Estereoisómero 3:

300 mg (13%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 3H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.88.

[α]_D²⁰ = -25.67° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 4:

5 300 mg (13%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 3H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10 **LC-MS:** (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.86.

[α]_D²⁰ = +27.33° (c = 0.10, metanol).

Tras la primera purificación por SFC, se obtuvo una mezcla de los estereoisómeros 1 y 2. Esta mezcla se sometió a una segunda purificación mediante cromatografía SFC (columna: Chiral Pak AS, 5 μm, Daicel Chemical Industries, Ltd 250×30 mm de D.I.) para obtener:

15

Estereoisómero 2

600 mg (26%).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.27 (c, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.90.

[α]_D²⁰ = +41.33° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 1:

5 600 mg (26%).

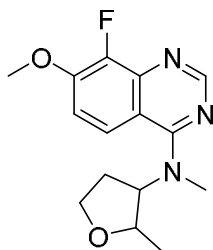
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.27 (c, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99-3.87 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10 **LC-MS:** (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.89.

[α]_D²⁰ = -23.67° (c = 0.10, metanol).

Ejemplo 18

15



8-Fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

20

Estereoisómero 1:

A una solución del estereoisómero 2 del Ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0.540 mmol) en THF

anhidro (5 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0.81 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió CH₃I (92 mg, 0.65 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C antes de añadir NH₄Cl ac. sat. (5 mL). La mezcla de reacción cruda se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo, para obtener 135 mg del estereoisómero 1 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (86%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.50-5.45 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 2) = 1.80.

$[\alpha]_D^{20}$ = +43.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

A una solución del estereoisómero 1 del Ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-

metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0.540 mmol) en THF (5 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0.81 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y a continuación se
 5 añadió yoduro de metilo (92 mg, 0.65 mmol). Se continuó agitando durante 2 h a 0 °C y a continuación se añadió NH₄Cl ac. sat. (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al
 10 vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo, para obtener 130 mg del estereoisómero 2 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (82.5%).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 8.67 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.83 (s a, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.50 (s a, 1H), 2.13 (s a, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 2) =
 20 1.82.

[α]_D²⁰ = -30.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 3:

A una solución del estereoisómero 3 del Ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-

metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0.540 mmol) en THF (5 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0.81 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (77 mg, 0.54 mmol) a 0 °C y se continuó agitando durante 2 h a 0 °C. La reacción se desactivó con NH₄Cl ac. sat. (5 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo, para obtener 110 mg del estereoisómero 3 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (110 mg 69.8%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.61 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 2) = 1.81.

$[\alpha]_D^{20}$ = -73.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 4:

A una solución del estereoisómero 4 del Ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0.541 mmol) en THF (5 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0.81 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación se añadió yoduro de metilo (92 mg, 0.65 mmol) y se continuó agitando durante 2 h a 0 °C. La reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (5 mL). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo, para obtener 120 mg del estereoisómero 4 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (76.2%).

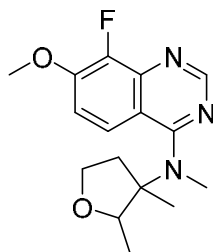
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 292.1 (MH⁺), t_R (minutos, método 2) = 1.82.

$[\alpha]_D^{20} = +90.33^\circ$ ($c = 0.10$, metanol).

Ejemplo 19

***N*-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina:**



Estereoisómero 1:

10 A una solución helada del estereoisómero 3 del Ejemplo 17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (200 mg, 0.687 mmol) en THF (10 mL) se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (55 mg, 1.4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C

15 durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (146 mg, 1.03 mmol). La reacción se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió H₂O (5 mL) y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL),

20 se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1, para obtener el estereoisómero 1 de *N*-(2,3-

dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-
metilquinazolin-4-amina.

127 mg (60.4%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.71 (dd, J =
9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.81 (c, J = 6.4 Hz,
1H), 4.06 (s, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H),
3.31 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.71
(s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 306.2 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) =
1.89.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 2:

A una solución helada del estereoisómero 2 del Ejemplo
17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-
metoxiquinazolin-4-amina) (200 mg, 0.687 mmol) en THF (10
mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite
mineral (55 mg, 1.3 mmol). La reacción se agitó a 0 °C
durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (146 mg,
1.03 mmol). La reacción se calentó posteriormente hasta 30
°C y se agitó durante 2 h. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla
y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con
diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se
lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se
concentraron al vacío. El producto crudo se purificó

mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1, para obtener el estereoisómero 2 de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

5 70 mg (33%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 306.2 (MH⁺), t_R (minutos, método 1) = 1.93.

$[\alpha]_D^{20}$ = +38.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 3:

15 A una solución helada del estereoisómero 4 del Ejemplo 17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (200 mg, 0.687 mmol) en THF (10 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (55 mg, 1.4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (146 mg, 1.03 mmol). La reacción se calentó posteriormente hasta 30 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla y se eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1, para obtener el estereoisómero 3 de *N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

103 mg (49.2%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 306.2 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.88.

[α]_D²⁰ = +13.00° (c = 0.10, metanol).

Estereoisómero 4:

A una solución helada del estereoisómero 1 del Ejemplo 17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (200 mg, 0.687 mmol) en THF (10 mL) se añadió una suspensión al 60% de NaH (55 mg, 1.4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (146 mg, 1.03 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara hasta 30 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla y se

eliminó el THF al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1, para obtener el estereoisómero 4 de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

73 mg (35%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

LC-MS: (m/z) 306.2 (MH⁺), *t_R* (minutos, método 1) = 1.90.

[α]_D²⁰ = -54.33° (*c* = 0.10, metanol).

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PDE1

Se realizaron ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C como se indica a continuación: los ensayos se llevaron a cabo en muestras de 60 μ L que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir un 20-25% del sustrato nucleotídico cíclico), un tampón (HEPES 50 mM, pH 7.6; MgCl₂ 10 mM; 0.02% de Tween20), 0.1 mg/mL de BSA, cAMP

marcado con tritio 15 nM y diferentes cantidades de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato nucleotídico cíclico y se dejó que las reacciones transcurrieran durante 1 h a temperatura ambiente antes de detenerlas mezclándolas con 20 μ L (0.2 mg) de microesferas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que las microesferas se asentaran durante 1 h en la oscuridad antes de realizar un conteo de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en la actividad relativa respecto a un control sin inhibir (100%) y los valores de CI_{50} se calcularon utilizando XlFit (modelo 205, IDBS).