(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 728 079**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014** **PCT/EP2014/078475**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15091805**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014** **E 14827431 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019** **EP 3083607**

(54) Título: **Quinazolin-THF-aminas como inhibidores de PDE1**

(30) Prioridad:

19.12.2013 DK 201300707
06.05.2014 DK 201400249

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2019

(73) Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

(72) Inventor/es:

KEHLER, JAN;
RASMUSSEN, LARS KYHN y
LANGGÅRD, MORTEN

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 728 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Quinazolin-THF-aminas como inhibidores de PDE1

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones en su totalidad y describen más completamente el estado de la técnica a que pertenece esta invención.

Los nucleótidos cíclicos (cN) como segundo mensajero, adenosin-monofosfato cíclico (cAMP) y guanosin-monofosfato cíclico (cGMP) juegan un papel principal en la cascada de transducción de señal intracelular, regulando las proteína quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (Proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteína fosfatasas, y/o canales catiónicos regulados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP y cGMP y posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de transmisión sináptica además de en la diferenciación y supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están reguladas de forma estricta mediante la velocidad de biosíntesis por ciclasas y mediante la velocidad de degradación por fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP mediante hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, que forma el 5'-monofosfato inactivo. Como las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE juegan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los cN sobre un espectro de concentraciones en todas las células, y sus mecanismos reguladores variados proporcionan la integración y comunicación cruzada con miríadas de rutas de señalización. Las PDE particulares se dirigen a compartimientos discretos en las células donde controlan el nivel de cN y esculpen microentornos para una variedad de señalosomas cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. Physiol Rev 2011, 91:651-690).

En la base de especificidad del sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: 1) las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas selectivas de cGMP PDE5 y PDE9, y 3) las PDE de sustrato dual, PDE1, PDE2, PDE3, además de PDE10 y PDE11.

La PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE) nombrada anteriormente, PDE1 es única en que está regulada de forma dependiente con Ca^{2+} por medio de la calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro Ca^{2+} (para revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, y Jackie D. Corbin. Physiol Rev 2011, 91:651-690). Por consiguiente, esta familia representa una unión reguladora interesante entre nucleótidos cíclicos y Ca^{2+} intracelular. La familia de PDE1 se codifica por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (posición en el cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante unión alternativa que difiere en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Más de 10 isoformas humanas están identificadas. Sus pesos moleculares varían de 58 a 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión a Ca^{2+}/CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C tiene igual actividad hacia cAMP y cGMP (Km ≈ 1-3 μM), mientras los subtipos PDE1A y PDE1B tienen una preferencia por cGMP (Km para cGMP ≈ 1-3 μM y para cAMP ≈ 10-30 μM).

Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y situados especialmente en el estriado (PDE1B), hipocampo (PDE1A) y corteza (PDE1A) y esta localización se conserva en la especie (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 de salida), y se usan como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 mejoran los niveles de los cN como segundo mensajero que lleva a la excitabilidad neuronal mejorada.

Por consiguiente, PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de rutas de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden mejorar los niveles de los segundos mensajeros cAMP/cGMP llevando a la modulación de procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos, y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de la mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen a los inhibidores de PDE1 buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas condiciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de los inhibidores de PDE1 en modelos animales (para revisiones véase p.ej. 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 el potencial para el uso terapéutico de los inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, como p.ej. enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos como p.ej. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), síndrome de las piernas inquietas, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo

asociado con esquizofrenia (CIAS). Ha habido también solicitudes de patente que reivindican que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la mejora de señalización con progesterona tal como la disfunción sexual femenina.

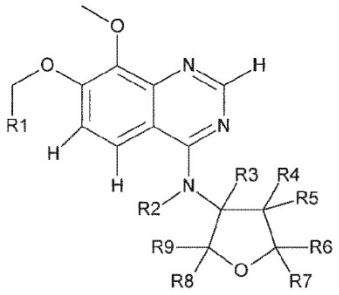
Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados habituales para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, que no son eficaces en todos los pacientes. Por tanto, continúa una necesidad de métodos alternativos del tratamiento.

Compendio de la invención

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

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de PDE1, y como tal son 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)

En donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1 a C_3;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3, en donde el alquilo C_1-C_3 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo y cicloalquilo C_3-C_6,

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo,

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxi, metoxi y etoxi,

R_5, R_6 y R_7 son H,

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo y ciclopropilo

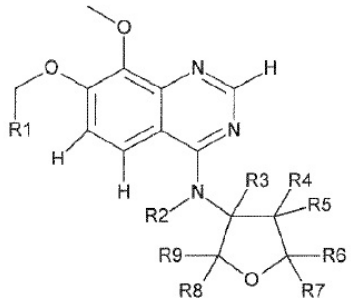
R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo

Y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto I, mezclas racémicas del compuesto I, o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico del compuesto I, y formas polimórficas del compuesto I además de formas tautoméricas del compuesto I.

Descripción detallada de la invención

Realizaciones de la invención

En una primera realización (E1) la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (Compuesto I)



Compuesto (I)

En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3

En donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con fenilo o cicloalquilo C_3-C_6;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, metoxi y etoxi y;

R_5, R_6 y R_7 son H

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo y ciclopropilo

R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo

Y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto I, mezclas racémicas del compuesto I, o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico del compuesto I, y formas polimórficas del compuesto I además de formas tautoméricas del compuesto I. En una realización (E2) de (E1) R_2 es H.

En una realización (E3) de (E1) R_2 es CH_3.

En una realización (E4) de (E3) R_2 está sustituida con fenilo o ciclopropilo.

En una realización (E5) de (E1) R_1 es metilo.

En una realización (E6) de cualquiera de (E1) a (E5) el compuesto es un inhibidor de PDE1.

En una realización (E7) de cualquiera de (E1) a (E6) el compuesto se selecciona de los compuestos de la Tabla 1

En una realización (E8) de cualquiera de (E1) a (E7) el compuesto es para usar como un medicamento.

En una realización (E9) de cualquiera de (E1) a (E7) el compuesto es para usar en el tratamiento de THDA, esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

La realización (E10) es el uso del compuesto de cualquiera de (E1) a (E7) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de THDA esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

Definiciones

Enzimas PDE1

La familia de isozima PDE1 incluye numerosas isoformas PDE1 variantes por corte y empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C que 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 además de a sus isoformas.

Sustituyentes

Como se usa en el contexto de la presente invención, los términos “halo” y “halógeno” se usan de forma intercambiable y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos “alquilo C_1-C_3”, “alquilo C_1-C_4”, “alquilo C_1-C_5” y “alquilo C_1-C_6” se refieren a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos grupos

incluyen, aunque no están limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo y n-hexilo.

El término “cicloalquilo C_3-C_6” típicamente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión “alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no están limitados a, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi.

El término “arilo” se refiere a un anillo fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalquilo (C_1-C_6) como se define anteriormente.

El término “heteroarilo” es un anillo aromático monociclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos, preferiblemente, 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no están limitados a, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)-triazolilo, (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo y oxazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el heteroarilo de esta invención es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el anillo comprende 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos, denominados en la presente memoria como “heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros”.

Formas isoméricas

Donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos cubrirá, a menos que se especifique otra cosa, al compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente puro además de mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier relación.

Por ejemplo la referencia al compuesto 7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina sin ninguna especificación adicional cubre (R)-7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, (S)-7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina además de mezclas de los enantiómeros en cualquier relación, incluyendo la mezcla racémica (±)7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina.

De forma correspondiente, la referencia al compuesto 7,8-dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina sin ninguna especificación adicional cubre las cuatro variantes estereoisoméricas además de mezclas de las mismas en cualquier relación, incluyendo la mezcla racémica.

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

Inhibidores de PDE1

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

Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención también comprende sales de los compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos además de ácidos orgánicos.

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos 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, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilinacéticos, además de las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Ejemplos adicionales de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 2, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas además de solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Cantidad terapéuticamente efectiva

En el presente contexto, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como “cantidad terapéuticamente efectiva”. Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión además del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que determinar una dosis apropiada puede conseguirse usando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, que está todo dentro de las capacidades normales de un médico entrenado.

En el presente contexto, el término “tratamiento” y “que trata” significa la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una condición, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya todo el espectro de tratamientos para una condición dada de la que el paciente está sufriendo, tal como administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, aliviar o alivio de los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o condición además de prevenir la condición, en donde la prevención se va a entender como la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Composiciones farmacéuticas

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis o bien individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables además de cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier ruta adecuada tal como rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la ruta dependerá de la condición general y edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la condición a tratar y el ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólida tal como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Donde sea apropiado, las composiciones pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, inyectables, acuosas y no acuosas, estériles, además de polvos estériles a reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. Otras formas de administración adecuadas incluyen, aunque no están limitadas a, supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

Las dosificaciones orales típicas oscilan de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan además de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan además de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se administran normalmente en una o más dosificaciones, típicamente, una a tres dosificaciones por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la condición tratada y cualquier enfermedad simultánea a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones pueden presentarse además en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por propósitos ilustrativos, una forma de dosificación 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 rutas parenterales tal como intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, las dosis típicas están en el orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

La presente invención también proporciona un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y al menos un vehículo 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 descritos en la Sección experimental en la presente memoria.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como las sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. 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 dichas sales se preparan de una manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describen anteriormente.

Para la administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de los compuestos de fórmula (I) en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas disoluciones acuosas se tamponarían de forma adecuada si fuera necesario y el diluyente líquido primero se volvería isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula (I) pueden incorporarse fácilmente en medios acuosos estériles conocidos que usan técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, disoluciones acuosas estériles y varios disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa. Ejemplos de vehículos líquidos incluyen, aunque no están limitados a, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como 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 vehículo farmacéuticamente aceptable se administran entonces fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuada para las rutas descritas de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si un vehículo sólido se usa para la administración oral, la preparación puede hacerse en comprimidos, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o granulado o puede estar en forma de una pastilla o pastilla para chupar. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero oscilará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo usado normalmente para dichos propósitos tales como colorantes, aromas, conservantes, etc. pueden usarse con tal que sean compatibles con los ingredientes activos.

Tratamiento de trastornos

Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima PDE1 y como tal son útiles para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados.

La invención proporciona por consiguiente un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, además de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o adicción a drogas en mamíferos que incluyen humanos; en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de hiperactividad/déficit de atención; y disminución cognitiva relacionada con la edad; y en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o el tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cánnabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastorno de la personalidad del tipo paranoide; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide; y en donde la adicción a drogas es una adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento de enfermedades o condiciones para los que los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos son más seguros o más efectivos que cualquier fármaco solo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, mediante una ruta y en una cantidad usada normalmente así, a la vez o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los que contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación con forma de dosificación unitaria o como un kit o protocolo de tratamiento en donde uno o más fármacos adicionales se administran en formas de dosificación separadas como parte de un régimen de tratamiento.

La presente invención describe un método para tratar un mamífero, que incluye un humano, que sufre un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno cognitivo o trastorno del movimiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención describe además un método para tratar un trastorno o condición neurodegenerativa en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) efectiva en la inhibición de PDE1.

Esta invención también describe un método para tratar a un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de trastornos psiquiátricos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, aunque no están limitados a, Trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cánnabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastorno de la personalidad del tipo paranoide; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo; y trastorno por ansiedad generalizada.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse ventajosamente en combinación con al menos un agente neuroléptico (que puede ser un agente anti-psicótico típico o atípico) para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la invención pueden proporcionar además ventajas en el tratamiento de pacientes que no respondieron de forma adecuada o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

La presente invención por consiguiente describe un método de tratamiento de un mamífero que sufre de un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o bien solo o como terapia de combinación junto con al menos un agente neuroléptico.

El término “agente neuroléptico” como se usa en la presente memoria se refiere a fármacos, que tienen el efecto en la cognición y el comportamiento de fármacos de agentes anti-psicóticos que reducen la confusión, delirios, alucinaciones y agitación psicomotriz en pacientes con psicosis. También conocidos como tranquilizantes mayores y fármacos anti-psicóticos, los agentes neurolépticos incluyen, aunque no están limitados a: fármacos anti-psicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, divididos además en los compuestos 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 anti-psicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (p.ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

Los agentes neurolépticos particularmente preferidos para usar en la invención son sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

La presente invención describe además un método para tratar a un sujeto que sufre de un trastorno cognitivo, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de trastornos cognitivos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, aunque no están limitados a, enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con SIDA; delirio, trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de hiperactividad/déficit de atención; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Esta invención también describe un método para tratar un trastorno del movimiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de trastornos del movimiento que pueden tratarse según la presente invención incluyen, aunque no están limitados a, enfermedad de Huntington y disquinesia asociada con terapia agonista de la dopamina. Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno del movimiento seleccionado de enfermedad de Parkinson y síndrome de las piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención también describe un método de tratamiento de un trastorno del estado anímico, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de trastornos del estado anímico y episodios de estado de ánimo que pueden tratarse según la presente invención incluyen, aunque no están limitados a, episodio depresivo mayor del tipo suave, moderado o grave, un episodio maniaco y del estado anímico mezclado, un episodio del estado anímico hipomaniaco; un episodio depresivo con unas características típicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del estado anímico con comienzo en el postparto; depresión después de un ictus; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno del estado anímico es un trastorno psiquiátrico.

Esta invención describe además un método para tratar un trastorno que comprende como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición en un mamífero, que incluye un humano, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) efectivo en el tratamiento de dicho trastorno.

Otros trastornos que pueden tratarse según la presente invención son trastornos obsesivos/compulsivos, síndrome de Tourette y otros trastornos de tíc.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, un “trastorno o condición neurodegenerativa” se refiere a un trastorno o condición que está provocada por la disfunción y/o muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y condiciones puede facilitarse mediante la administración de un agente que previene la disfunción o muerte de neuronas en riesgo en estos trastornos o condiciones y/o mejora la función de neuronas dañadas o sanas de una forma para compensar la pérdida de función provocada por la disfunción o muerte de neuronas en riesgo. El término “agente neurotrófico” como se usa en la presente memoria se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas o todas estas propiedades.

Ejemplos de trastornos y condiciones neurodegenerativas que pueden tratarse según la presente invención incluyen, aunque no están limitados a enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con el SIDA, y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con ictus, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con envenenamiento con neurotoxinas; y atrofia multi-sistema.

En una realización de la presente invención, el trastorno o condición neurodegenerativa implica neurodegeneración de neuronas espinales medias estriatales en un mamífero, que incluye un humano.

En una realización adicional de la presente invención, el trastorno o condición neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington.

Todas las referencias, que incluyen las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan por tanto por referencia en su totalidad y en el mismo grado que si se indicara individualmente

y específicamente que cada referencia se incorporaba por referencia y se presentaran en su totalidad (al máximo grado permitido por ley).

Los encabezados y sub-encabezados se usan en la presente memoria solo por conveniencia, y no estarían construidos como limitantes de la invención de ninguna manera.

El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (que incluye “por ejemplo”, “p.ej.” y “como tal”) en la presente memoria pretende meramente iluminar mejor la invención.

La citación e incorporación de documentos de patente en la presente memoria se hace solo por conveniencia, y no refleja ninguna vista de la validez, patentabilidad y aplicabilidad de dichos documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del tema enumerados en las reivindicaciones añadidas al mismo, como se permite por la ley aplicable.

Compuestos de la invención

Compuesto número	Compuesto	PDE1C CI_{50} (nM)	PDE1B CI_{50} (nM)	PDE1A CI_{50} (nm)
1	7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	590	230	1200
1 estereoisómero 1	7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	280	54	280
1 Estereoisómero 2	7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1200	600	1900
2	Trans-N-(-2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	1300	260	2400
3 Estereoisómero 1	7,8-Dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	3000	1200	2500
3 Estereoisómero 2	7,8-Dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	310	94	490
3 Estereoisómero 3	7,8-Dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	390	100	890
3 Estereoisómero 4	7,8-Dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	270	120	580
4	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	140	84	360
4 Estereoisómero 1	(R)-7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	140	80	370
4 Estereoisómero 2	(S)-7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	140	80	1400
5	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-	130	33	130

	7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina			
5 Estereoisómero 1	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	1100	300	590
5 Estereoisómero 2	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	400	87	240
5 Estereoisómero 3	N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	67	6	33
5 Estereoisómero 4	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	140	15	77
6	7,8-Dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	160	62	150
6 Estereoisómero 1	7,8-Dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	400	110	290
6 Estereoisómero 2	7,8-Dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	110	37	140
7	(S)-7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	n.d.	n.d.	n.d.
8	(S)-N-Etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-4-amina	510	250	480
9	(S)-7,8-Dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	540	180	280
10	(S)-N-Bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-4-amina	1400	360	820
11	(S)-N-(Ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1600	420	850
12	(R)-7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	n.d.	n.d.	n.d.
13	(R)-N-Etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1500	600	1200
14	(R)-7,8-Dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	360	180	270

15	(R)-N-(ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	2100	820	2500
16	(R)-N-Bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1600	410	1200
17	Trans-7,8-dimetoxi-N-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1300	520	2200
18	Trans-4-((7,8-Dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol	2600	1300	2300
19	Cis-4-((7,8-Dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol	n.d.	840	4600
20 Estereoisómero 1	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina	33	5	19
20 Estereoisómero 2	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina	27	4	26
20 Estereoisómero 3	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina	890	190	440
20 Estereoisómero 4	N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina	170	39	120
21 Estereoisómero 1	N-(2,2-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	2800	780	1500
21 Estereoisómero 2	N-(2,2-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	1600	260	1300
22 Estereoisómero 1	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	79	28	110
22 Estereoisómero 2	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	55	35	210
22 Estereoisómero 3	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1500	430	1100
22 Estereoisómero 4	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	780	1100	1500

23 Estereoisómero 1	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	500	70	240
23 Estereoisómero 2	7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	170	55	160
24	N-(3-Etiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	n.d.	n.d.	n.d.
25	N-(2-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina	1300	260	2400

Tabla 1: Compuestos de la invención; n.d. significa “no determinado”

Sección experimental

Preparación de los compuestos de la invención

Métodos generales

Los datos de LC-MS analítica se obtuvieron usando uno de los métodos identificados a continuación.

Método 1: Se usó un UPLC-MS Waters Acquity. Columna: UPLC BEH C18 Acquity 1,7 µm; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 60ºC; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: elución por gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.

Método 2: Se usó un UPLC-MS Waters Acquity. Columna: UPLC BEH C18 Acquity 1,7 µm; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 60ºC; Sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: elución por gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.

Método 3: Se usó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: TC-C18 Agilent 5 µm; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 50ºC; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución por gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.

Método 4: Se usó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: TC-C18 Agilent 5 µm; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 50ºC; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución por gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.

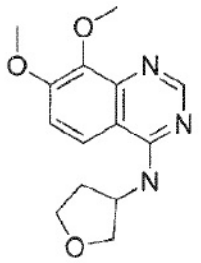
Método 5: Se usó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: ShieldRP18 XBridge, 5 µm, 50x2,1 mm; Temperatura de la columna: 40ºC; Sistema disolvente: A = agua/NH_3*H_2O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: elución por gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.

Método 6: Se usó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: ShieldRP18 XBridge, 5 µm, 50x2,1 mm; Temperatura de la columna: 40ºC; Sistema disolvente: A = agua/NH_3*H_2O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: elución por gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.

La purificación con LC-MS preparativa se realizó en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 x 20 mm YMC ODS-A con 5 µm de tamaño de partícula; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: elución por gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con un caudal de 22,7 mL/minutos. La recogida de la fracción se realizó por detección MS de flujo de división.

La SFC preparativa se realizó en un instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, aunque no estar limitadas a: Columna AD 250 x 30 mm con tamaño de partícula de 20 µm; Temperatura de la columna: 38ºC, Fase móvil: CO_2 supercrítico/EtOH (0,2% de NH_3H_2O) = 45/55.

Ejemplo 1



7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (1,5 g, 6,7 mmoles) en DMF (30 mL) se añadió tetrahidrofuran-3-amina (698 mg, 8,01 mmoles), DIPEA (2,3 mL, 13 mmoles). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. La reacción se calentó entonces a 100ºC durante 2 h. La mezcla en bruto se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL) para dar 7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 1,4 g (76%).

El racemato de 7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 1,4 g se purificó por separación de SFC y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluyendo por SFC): 388 mg,

LC-MS (m/z) 276,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,82.

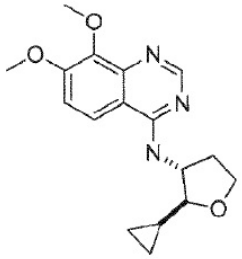
$[\alpha]^{20}_D$ = -32 (c = 0,10 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 2 (segundo eluyendo por SFC): 413 mg

LC-MS (m/z) 276,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,81.

$[\alpha]^{20}_D$ = 23 (c = 0,10 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 2

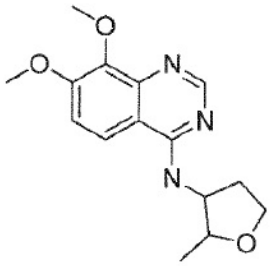


Trans-N-(-2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina:

4-Cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) y trans-2-ciclopropil-tetrahidrofuran-3-amina (170 mg, 1,34 mmoles) se mezclaron en isopropanol (10 ml) y DIPEA (230 mg, 0,311 ml, 1,78 mmoles). La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 40 min a 160ºC. Después de enfriar a TA durante un par de horas se recogió un precipitado blanco y se secó toda la noche a 40ºC. Se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar trans-N-(-2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina 80 mg (29%).

LC-MS (m/z) 316,0 (MH+), t_R (minutos, método 2) = 0,36.

Ejemplo 3



7,8-Dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-metiltetrahidrofuran-3-amina (9,6 g, 45 mmoles), 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (5,0 g, 22 mmoles) en DMF (200 mL) se añadió DIPEA (14,4 g, 111 mmoles). La mezcla se agitó a 120ºC toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar 1,2 g (19%) de 7,8-dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina como un sólido blanco.

Una mezcla de todos los estereoisómeros posibles de 7,8-dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (1,43 g, 4,90 mmoles) se purificó por separación de SFC y se numeró según su orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluyendo por SFC): 213 mg,

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+).

$[\alpha]^{20}_{D}$ = 21 (c = 0,1 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 2 (segundo eluyendo por SFC): 141 mg,

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+).

$[\alpha]^{20}_{D}$ = -24 (c = 0,1 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 3 (tercero eluyendo por SFC): 58 mg,

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+).

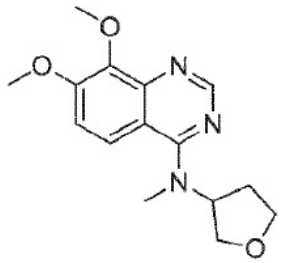
$[\alpha]^{20}_{D}$ = 65 (c = 0,1 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 4 (cuarto eluyendo por SFC): 132 mg,

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+).

$[\alpha]^{20}_{D}$ = -54 (c = 0,1 mg/mL, MeOH)

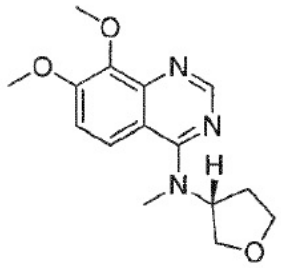
Ejemplo 4



7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) y N-metiltetrahidrofuran-3-amina (180 mg, 1,78 mmoles) se mezclaron en isopropanol (10 ml) y DIPEA (575 mg, 0,78 ml, 4,5 mmoles). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 30 min a 150ºC. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida usando un gradiente de acetato de etilo y acetato de etilo + 5% de metanol para proporcionar 7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 140 mg (54%).

LC-MS (m/z) 290,3 (MH+), t_R (minutos, método 1) = 0,34.

Estereoisómero 1



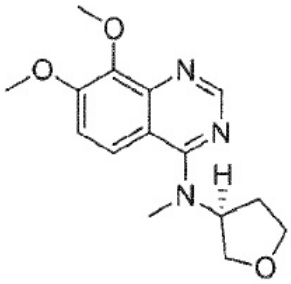
(R)-7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (390 mg, 1,42 mmoles) en THF (20 mL) se añadió NaH (283 mg, 7,08 mmoles, 60%) a 0ºC, y la mezcla se agitó a 0ºC durante 10 min. A la disolución se añadió yoduro de metilo (1,0 g, 7,1 mmoles) a 0ºC. La reacción se dejó calentar a 20ºC y se agitó durante 2 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL), y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10 a 2/1) para dar (R)-7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 400 mg (97%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+), t_R (minutos, método 6) = 1,753.

$[\alpha]^{20}_D$ = 19 (c = 0,1 mg/mL, $CHCl_3$)

Estereoisómero 2

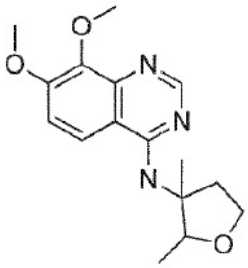


(S)-7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (420 mg, 1,52 mmoles) en THF (20 mL) se añadió NaH (305 mg, 7,63 mmoles, 60%) a 0ºC. La reacción se agitó a 0ºC durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (1,08 g, 7,63 mmoles) a 0ºC y la mezcla se dejó calentar a 20ºC y se agitó durante 2 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL), y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (etilacetato eluido/éter de petróleo = 1/10 a 2/1) para dar (S)-7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 410 mg (93%) como un sólido blanco. LC-MS (m/z) 290,1 (MH+), t_R (minutos, método 6) = 1,767.

$[\alpha]^{20}_D$ = -21 (c = 0,1 mg/mL, $CHCl_3$)

Ejemplo 5



N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina: Una mezcla de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (8,4 g, 37 mmoles), 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (4,0 g, 35 mmoles) y $NaHCO_3$ (2,6 g, 31 mmoles) en DMSO (120 mL) se agitó a 100ºC durante 12 horas. La disolución se vertió en agua helada (200 mL), se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para dar N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina 4,0 g (43%) como un sólido blanco.

Una mezcla de todos los posibles estereoisómeros de N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina 6,0 g se purificó por separación de SFC y se numeró según su orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluyendo por SFC): 536 mg,

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,98.

$[\alpha]^{20}_D$ = 25 (c = 0,10 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 2 (segundo eluyendo por SFC): 546 mg,

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,98.

$[\alpha]^{20}_D$ = -14 (c = 0,10 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 3 (tercero eluyendo por SFC): 920 mg,

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 2,00.

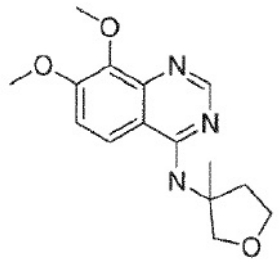
$[\alpha]^{20}_D$ = 22 (c = 0,10 mg/mL, MeOH)

Estereoisómero 4 (cuarto eluyendo por SFC): 999 mg,

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 2,00.

$[\alpha]^{20}_D$ = -20 (c = 0,1 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 6



7,8-Dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: 4-Cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) y 3-metiltetrahidrofuran-3-amina (90 mg, 0,890 mmoles) se mezclaron en isopropanol (10 mL) y DIPEA (345 mg, 466 µl, 2,67 mmoles). La reacción se calentó durante 2 horas a 170ºC en un horno microondas. La conversión no se completa como se juzgó por LCMS. Se añadió entonces 3-metiltetrahidrofuran-3-amina (90 mg, 0,89 mmoles) y la mezcla se calentó durante 40 min a 170ºC en un horno microondas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida usando un gradiente de acetato de etilo y heptano proporcionando 7,8-dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 63 mg, (23%).

LC-MS (m/z) 290,2 (MH+), t_R (minutos, método 2) = 0,33.

7,8-Dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (900 mg, 0,35 mmoles) se purificó por separación de SFC. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar

Estereoisómero 1 (primero eluyendo por SFC): 400 mg (44%)

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 1,945, % ee = 98,9%.

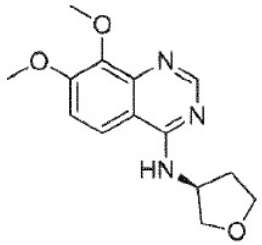
$[\alpha]^{20}_D$ = 11,67 (c = 0,1 mg/mL, MeOH).

Estereoisómero 2 (Segundo eluyendo por SFC): 400 mg (44%)

LC-MS (m/z) 290,1 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 1,951, % ee = 97,7%.

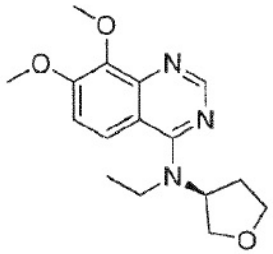
$[\alpha]^{20}_D$ = -12,00 (c = 0,1 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 7



(S)-7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: Una disolución de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (1,5 g, 6,7 mmoles), hidrocloruro de (S)-tetrahidrofuran-3-amina (1,00 g, 8,00 mmoles) y DIPEA (3,44 g, 26,7 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a 100ºC durante 3 horas. La disolución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con salmuera (3x50 mL). La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 1,2 g (67%) como un sólido blanco.

Ejemplo 8

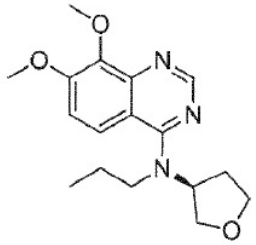


(S)-N-Etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de (S)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,73 mmoles) en THF (2 mL) se añadió NaH (60%, 58 mg, 2,4 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 10 min. Se añadió yodoetano (135 mg, 0,87 mmoles) a 0ºC y la reacción se calentó a 20ºC y se agitó 12 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL), y se concentró al vació. El residuo se diluyó con etilacetato (50 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (etilacetato eluido/éter de petróleo = 1/10 a 2/1) para dar (S)-N-etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 58 mg (26%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 304,2 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 1,984.

Ejemplo 9



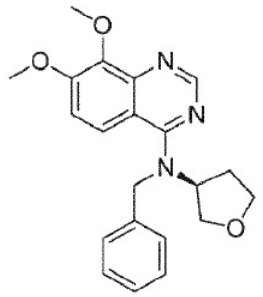
(S)-7,8-Dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de (S)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,73 mmoles) en THF (2 mL) se añadió NaH (60%, 58 mg, 2,4 mmoles) a 0ºC, se agitó a 0ºC durante 10 min. Se añadió 1-yodopropano (148 mg, 0,87 mmoles) a la mezcla de reacción a 0ºC, después se agitó a 20ºC durante 12 horas. La reacción se desactivó con

NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativo para dar (S)-7,8-dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 40 mg (17%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 318,2 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 2,176.

Ejemplo 10

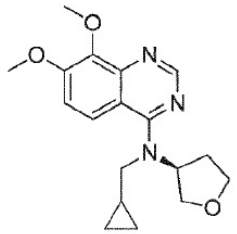


(S)-N-Bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución de (S)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,73 mmoles) en THF (2 mL) se añadió NaH (58 mg, 2,4 mmoles, 60%) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 10 min. Se añadió bromuro de bencilo (150 mg, 0,87 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 20ºC durante 12 horas. La reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL), y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EA (50 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para dar la (S)-N-bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 60 mg (23%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 366,2 (MH+), t_R (minutos, método 4) = 1,640.

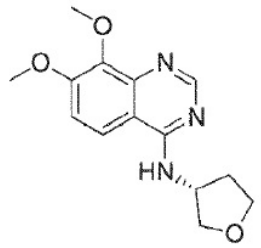
Ejemplo 11



(S)-N-(Ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

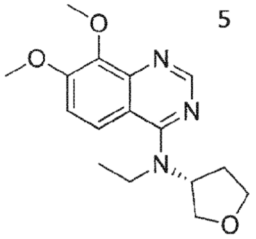
A una disolución de (S)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,36 mmoles) en DMF (3 mL) se añadió NaH (100 mg, 2,5 mmoles, 60%) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 20 min. Se añadió (bromometil)ciclopropano (58 mg, 0,44 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 20ºC durante 12 horas. La reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL), y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó como salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativo para dar la (S)-N-(ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 30 mg (25%) como un sólido blanco. LC-MS (m/z) 330,0 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 1,834.

Ejemplo 12



(R)-7,8-Dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: Una disolución de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (1,5 g, 6,7 mmoles), hidrocloruro de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (1,00 g, 8,00 mmoles) y DIPEA (3,44 g, 26,7 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a 100ºC durante 3 horas. La disolución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (300 mL), se lavó con salmuera (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 1,2 g (67%) como un sólido blanco.

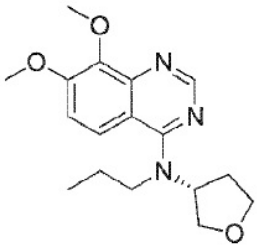
Ejemplo 13



(R)-N-Etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: A una disolución de (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,36 mmoles) en THF (5 mL) se añadió NaH 60% (44 mg, 1,82 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 10 min. A la disolución se añadió yodoetano (283 mg, 1,82 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 20ºC durante 12 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL), y se concentró al vacío. El resido se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10 a 2/1) para dar el (R)-N-etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 36 mg (32%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+), t_R (minutos, método 5) = 1,720.

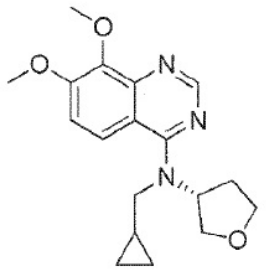
Ejemplo 14



(R)-7,8-Dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: A una disolución de (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,36 mmoles) en THF (5 mL) se añadió NaH al 60% (44 mg, 1,82 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 10 min. Después se añadió 1-yodopropano (309 mg, 1,82 mmoles) a la disolución a 0ºC, la reacción se agitó a 20ºC durante 12 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10 a 2/1) para dar (R)-7,8-dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 41 mg (35%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 318,1 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 1,779.

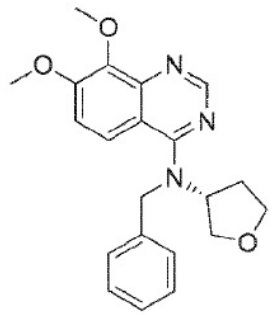
Ejemplo 15



(R)-N-(Ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: A una disolución de (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,36 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió NaH al 60% (44 mg, 1,82 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 20 min. Después se añadió (bromometil)ciclopropano (246 mg, 1,82 mmoles) a la disolución a 0ºC, después se agitó a 20ºC durante 12 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC preparativo para dar (R)-N-(ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 36 mg (32%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 330,1 (MH+), t_R (minutos, método 3) = 1,816.

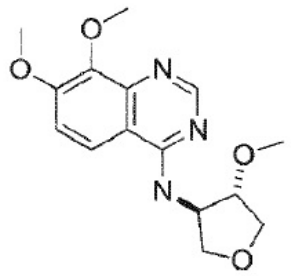
Ejemplo 16



(R)-N-bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina: a una disolución de (R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahdirofuran-3-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,36 mmoles) en THF (5 mL) se añadió NaH al 60% (73 mg, 1,82 mmoles) a 0ºC, después se agitó a 0ºC durante 10 min. Después se añadió bromuro de bencilo (311 mg, 1,82 mmoles) a la disolución a 0ºC, después se agitó a 20ºC durante 12 horas. La disolución se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (0,3 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10 a 1/1) para dar (R)-N-bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 52 mg (45%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 366,2 (MH+), t_R (minutos, método 4) = 1,705.

Ejemplo 17

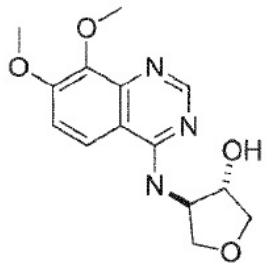


Trans-7,8-dimetoxi-N-(4-metoxitetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Se mezclaron 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) e hidrocloruro de trans-4-metoxitetrahidrofuran-3-amina (164 mg, 1,07 mmoles) en isopropanol (4 mL) y DIPEA (1270 µl, 7,27 mmoles). La reacción se calentó durante 40 min a 160ºC bajo radiación de microondas. La reacción se vertió en H_2O (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. Se purificó por cromatografía rápida usando un gradiente de heptano y acetato de etilo para dar trans-7,8-dimetoxi-N-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (220 mg, 0,721 mmoles, 81% de rendimiento).

LC-MS (m/z) 306,2 (MH+), t_R (minutos, método 2) = 0,37.

Ejemplo 18

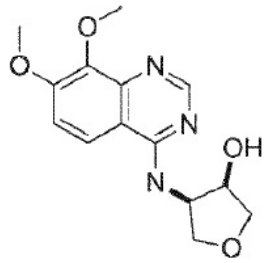


Trans-4-((7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol:

Se mezclaron 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) e hidrocloruro de 4-amino-tetrahidrofuran-3-ol (149 mg, 1,068 mmoles) en isopropanol (3,6 mL) y DIPEA (1270 µl, 7,27 mmoles). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 40 min a 160ºC. La reacción se enfrió a TA toda la noche, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar trans-4-((7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol 214 mg (83% de rendimiento).

LC-MS (m/z) 292,1 (MH+), t_R (minutos, método 2) = 0,31.

Ejemplo 19

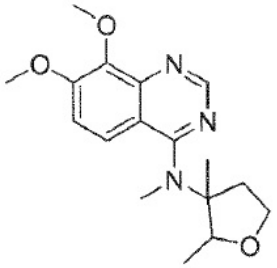


Cis-4-((7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol:

Se mezclaron 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) e hidrocloruro de cis-4-amino-tetrahidrofuran-3-ol (149 mg, 1,07 mmoles) en isopropanol (3,6 mL) y DIPEA (1270 µl, 7,27 mmoles). La mezcla se calentó durante 40 min a 160ºC en horno microondas. Se enfrió a TA y el precipitado sólido se filtró para proporcionar cis-4-((7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol 224 mg (86%).

LC-MS (m/z) 292,1 (MH+), t_R (minutos, método 2) = 0,31.

Ejemplo 20



N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina:

A una disolución enfriada con hielo de N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina (ejemplo 5) (800 mg, 2,64 mmoles) en THF (50 mL) se añadió NaH (160 mg, 3,97 mmoles, 60% en aceite mineral). La mezcla se dejó calentar a 20ºC y se agitó durante 30 min. Se añadió MeI (560 mg, 3,97 mmoles) y la reacción se agitó durante unas 3 h adicionales. La disolución se desactivó con NH_4Cl saturado (2 mL acuoso) a 0ºC, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con salmuera (3x5 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para dar el N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina 580 mg (69%).

N-(2,3-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina 580 mg se purificó por TLC preparativo (acetato de etilo/éter de petróleo = 2/1) para dar diastereómero racémico 1 300 mg, (52%), y diastereómero racémico 2, 240 mg, (41%).

El racemato del diastereómero 1 (300 mg) se purificó por SFC para proporcionar:

Estereoisómero 1 (primero eluyendo con SFC): 120 mg (40%)

^{1}H RMN ($CDCl_3$ varian 400): δ 8,76 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,39~4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,92~3,89 (m, 1H), 3,85~3,81 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,56~2,49 (m, 1H), 2,31~2,23 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 318,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 2,01.

$[\alpha]_D^{20}$ -35 (c = 0,10, MeOH).

Estereoisómero 2 (segundo eluyendo por SFC): 120 mg, (40%)

^{1}H RMN ($CDCl_3$ varian 400): δ 8,75 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,08, (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,61 (s, 3 H), 1,37 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

LCM-MS (m/z) 318,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 2,00.

$[\alpha]_D^{20}$ +40 (c = 0,10, MeOH).

El racemato del diastereómero 2 (240 mg) se purificó por SFC para proporcionar:

Estereoisómero 3 (primero eluyendo con SFC): 100 mg (42%),

^{1}H RMN ($CDCl_3$ varian 400): δ 8,67 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,80-4,79 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 318,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,99.

$[\alpha]_D^{20}$ +10 (c = 0,10, MeOH).

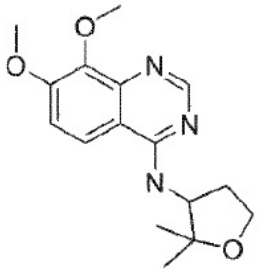
Estereoisómero 4 (segundo eluyendo con SFC): 100 mg (42%),

^{1}H RMN ($CDCl_3$ varian 400): δ 8,70 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 3 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 318,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,99.

$[\alpha]_D^{20}$ -10 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 21



N-(2,2-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina:

Etapa 1: A una disolución de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (10 g, 185 mmoles) en THF (120 mL) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (3,4 g, 84,7 mmoles) a 0ºC. La mezcla se dejó calentar a 20ºC y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió una disolución de acrilato de metilo (8,0 g, 93 mmoles) en DMSO (100 mL). La mezcla se agitó a 20ºC durante 30 minutos. Se añadió una disolución de HCl 6 M (80 mL). La mezcla se extrajo con MTBE (3x50 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 mL), después salmuera (40

mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto en bruto de 5,5-dimetil-4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (12 g) se usó directamente para la etapa 2 sin purificación adicional.

Etapa 2: Se disolvió 5,5-dimetil-4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 29 mmoles) en HCl 12N (30 mL). La mezcla se agitó a 100ºC durante 2 horas. Después se dejó enfriar a ta y el pH se ajustó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con MTBE (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío. El producto en bruto de 2,2-dimetildihidrofuran-3(2H)-ona (1,1 g) se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Se disolvieron 2,2-dimetildihidrofuran-3(2H)-ona (1,0 g, 8,8 mmoles) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 8,8 mmoles) en THF (30 mL). Se añadió $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (2,9 g, 10 mmoles). La mezcla se agitó a 60ºC durante 8 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2x50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para dar N-(2,2-dimetildihidrofuran-3(2H)-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida 900 mg (47%).

Etapa 4: Se disolvió N-(2,2-dimetildihidrofuran-3(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (900 mg, 4,1 mmoles) en THF (30 mL). Se añadió $NaBH_4$ (310 mg, 8,2 mmoles) a 0ºC. La reacción se agitó después a 20ºC durante 1 h. La mezcla se desactivó con NH_4Cl saturado acuoso (0,5 mL) y se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto en bruto (700 mg) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: Se disolvió N-(2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (400 mg, 1,80 mmoles) en HCl 12 M (80 mL). La mezcla se agitó a 50ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH = 8 y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío. El producto en bruto de 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (209 mg) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: Una mezcla de 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (209 mg, 1,80 mmoles), 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (500 mg, 1,80 mmoles) y DIPEA (470 mg, 3,60 mmoles) en DMF (15 mL) se agitó a 100ºC durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. Y el residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con agua (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM y MeOH para dar N-(2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina 75 mg (13%).

El racemato de N-(2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina 75 mg se purificó por separación en SFC y se numeró según su orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluyendo con SFC): 30 mg (40%)

LC-MS (m/z) 304,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,95.

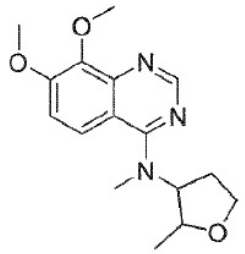
$[\alpha]_D^{20}$ -74 (c = 0,10, MeOH).

Estereoisómero 2 (segundo eluyendo con SFC): 30 mg (40%)

LC-MS (m/z) 304,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,95.

$[\alpha]_D^{20}$ +67 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 22



7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

Etapa 1: A una disolución de hidrocloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-amina (mezcla de los cuatro posibles estereoisómeros) (600 mg, 4,34 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (650 mg, 2,89 mmoles) y DIPEA (1,2 g, 9,3 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a 100ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), después salmuera, se secó

sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 700 mg de 7,8-dimetoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (84%).

Etapa 2: Una disolución de 7,8-dimetoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (750 mg, 2,59 mmoles) en DMF/THF (2 mL/10 mL) se enfrió a 0ºC. Se añadió NaH (207 mg, 5,18 mmoles, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0ºC durante 10 min. Después se añadió MeI (736 mg, 5,18 mmoles). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1h. La mezcla se desactivó con NH_4Cl saturado (acuoso), se extrajo con DCM (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar 250 mg de 7,8-dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (32%).

La mezcla de todos los posibles estereoisómeros de 7,8-dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 280 mg se purificó por separación con SFC dos veces. La primera realización separó los dos diastereómeros racémicos. Cada uno de estos racematos se sometió después a otra purificación con SFC y se separaron en enantiómeros.

Estereoisómeros 1: 55 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (brs, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 7H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,57.

$[\alpha]_D^{20}$ -47 (c = 0,10, MeOH).

Estereoisómero 2: 17 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,87 (brs, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 8H), 3,29 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,56.

$[\alpha]_D^{20}$ +17 (c = 0,10, MeOH).

Estereoisómero 3: 45 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,70 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,83 (brs, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,57.

$[\alpha]_D^{20}$ -17 (c = 0,10, MeOH).

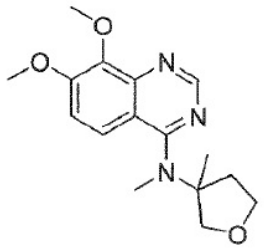
Estereoisómero 4: 25 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,34-5,33 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 7H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LC-MS (m/z) 304,1 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,57.

$[\alpha]_D^{20}$ +56 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 23



7,8-Dimetoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:

A una disolución enfriada con hielo de 7,8-dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (300 mg, 1,03 mmoles) en THF (15 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (60 mg, 1,5 mmoles) a 0ºC y después se dejó a TA. Después de agitar a ta durante 30 min se añadió MeI (211 mg, 1,5 mmoles). Se continuó la agitación durante 3 h. La disolución se desactivó por adición de NH_4Cl saturado (acuoso 1 mL), y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (60 mL). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida con gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para dar 7,8-dimetoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 260 mg (86%).

El racemato de 7,8-dimetoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 260 mg se purificó por separación con SFC y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1 (primero eluyendo con SFC): 80 mg

LC-MS (m/z) 304,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,81.

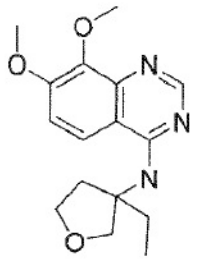
$[\alpha]_D^{20}$ +15 (c = 0,10, MeOH).

Estereoisómero 2 (segundo eluyendo con SFC): 74 mg

LC-MS (m/z) 304,2 (MH+) t_R (minutos, método 3) = 1,82.

$[\alpha]_D^{20}$ -17 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 24

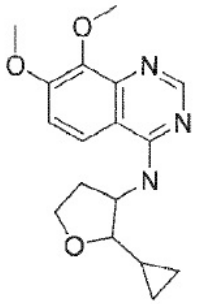


N-(3-Etiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina:

A una mezcla de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (100 mg, 0,445 mmoles) e hidrocloruro de 3-etiltetrahidrofuran-3-amina (68 mg, 0,45 mmoles) en isopropanol (1,5 mL) se añadió DIPEA (144 mg, 1,1 mmoles). La mezcla se calentó bajo radiación de microondas a 170ºC durante 80 min. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía rápida usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 54 mg de N-(3-etiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina (48%).

LC-MS (m/z) 304,2 (MH+) t_R (minutos, método 2) = 0,39.

Ejemplo 25



N-(2-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina:

A una mezcla de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,890 mmoles) y 2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-amina (170 mg, 1,34 mmoles) en isopropanol (10 mL) se añadió DIPEA (0,311 ml, 1,78 mmoles) y la reacción se calentó bajo radiación microondas a 160ºC durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente durante 4 horas se recogió

un precipitado blanco y se secó *al vacío* a 40ºC toda la noche para proporcionar 80 mg de trans-N-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina (29%).

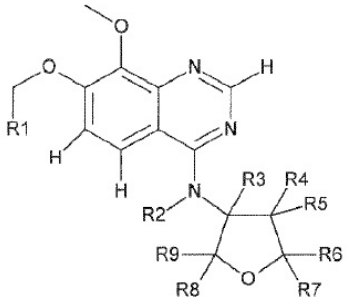
LC-MS (m/z) 316,0 (MH+) t_R (minutos, método 2) = 0,36

Ensayo de inhibición de PDE1

Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron como sigue: los ensayos se realizaron en muestras de 60 µL que contenían una cantidad fijada de la enzima 1 PDE1 (suficiente para convertir 20-25% del sustrato de nucleótidos cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; $MgCl_2$ 10 mM; Tween20 al 0,02%), 0,1 mg/ml de BSA, cAMP etiquetado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante adición del sustrato de nucleótidos cíclico, y las reacciones se dejaron continuar durante 1 h a temperatura ambiente antes de terminarse a través de la mezcla con 20 µL (0,2 mg) de perlas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Las perlas se fijaron durante 1 h en la oscuridad antes de contarse las placas en un contador 1450 Microbeta Wallac. Las señales de medida se convirtieron a actividad respecto a un control no inhibido (100%) y los valores CI_{50} se calcularon usando XIFit (modelo 205, IDBS).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



Compuesto (I)

En donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3

En donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituida con fenilo o cicloalquilo C_3-C_6;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, metoxi y etoxi y;

R_5, R_6 y R_7 son H

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo y ciclopropilo

R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo

Y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el enantiómero y/o isómero óptico correspondiente de Compuesto I, y las formas polimórficas del Compuesto I además de formas tautoméricas del compuesto I.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_2 es H.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_2 es metilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde R_2 está sustituido con fenilo o ciclopropilo.

5. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

trans-N-(-2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina,

7,8-dimetoxi-N-(-2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

7,8-dimetoxi-N-meti-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(R)-7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(S)-7,8-dimetoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8 dimetoxiquinazolin-4-amina

7,8-dimetoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(S)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(S)-N-etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(S)-7,8-dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(S)-N-bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(S)-N-(ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(R)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(R)-N-etil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(R)-7,8-dimetoxi-N-propil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(R)-N-(ciclopropilmetil)-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

(R)-N-bencil-7,8-dimetoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

Trans-7,8-dimetoxi-N-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

Trans-4-((7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol

Cis-4-((7,8-dimetoxciquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-ol

N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxi-N-metilquinazolin-4-amina

N-(2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina

7,8-dimetoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

7,8-dimetoxi-N-metil-N-(3-metitetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

N-(3-etiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina

N-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-7,8-dimetoxiquinazolin-4-amina

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es para el uso como un medicamento.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es para usar en el tratamiento de THDA, esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de THDA, esquizofrenia y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia.