

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 359**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/EP2015/056713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15150254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15713186 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 3126354**

54 Título: **Quinazolin-thf-aminas halogenadas como inhibidores de PDE1**

30 Prioridad:

**04.04.2014 DK 201400194**

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

**30.07.2020**

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 2 776 359 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 halogenadas como inhibidores de PDE1

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 Los nucleótidos cíclicos (cN) como segundos mensajeros, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) juegan un papel importante en la cascada de transducción de señales intracelulares, al regular las proteínas quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (Proteína de Intercambio Activada por cAMP), fosfoproteína fosfatasas y/o canales catiónicos activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación neuronal y la supervivencia. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la tasa de biosíntesis de las ciclasas y por la tasa de degradación de las fosfodiesterasas (PDE, EC 3,1,4,17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP mediante hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Puesto que las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los cN en un espectro de concentraciones en todas las células, y sus variados mecanismos reguladores proporcionan integración y solapamiento con innumerables vías de señalización. Las PDE concretas están dirigidas a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y esculpen microentornos para una variedad de signalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

25 Basándose en la especificidad de sustrato, las familias de PDE se pueden dividir 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, así como PDE10 y PDE11,

30 Anteriormente denominada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), la PDE1 es única en el sentido de que está regulada dependientemente de  $Ca^{2+}$  a través de calmodulina (CaM, una proteína de unión a  $Ca^{2+}$  de 16 kDa) complejada con cuatro  $Ca^{2+}$  (para su revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Por lo tanto, esta familia representa un enlace regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y el  $Ca^{2+}$  intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación del cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14,3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante empalmes alternativos que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución en tejidos y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. 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 la misma actividad hacia cAMP y cGMP ( $K_m \approx 1-3 \mu M$ ), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP ( $K_m$  para cGMP  $\approx 1-3 \mu M$  y para cAMP  $\approx 10-30 \mu M$ ).

40 Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se localizan especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A) y esta localización se conserva en todas las especies (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se utiliza como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 mejoran los niveles de los cN como segundos mensajeros, lo que conduce a una mejora de la excitabilidad neuronal.

50 Por lo tanto, la PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden mejorar los niveles de los segundos mensajeros cAMP/cGMP que conducen 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 mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen que los inhibidores de PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de los inhibidores de PDE1 en modelos animales (para sus revisiones véanse 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) han sugerido el potencial para el uso terapéutico de inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, tales como p. ej. las Enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos tales como p. ej. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). También ha habido solicitudes de

patentes que reivindican que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la mejora de la señalización por progesterona, tales como la disfunción sexual femenina, p. ej. documento WO-2010065153.

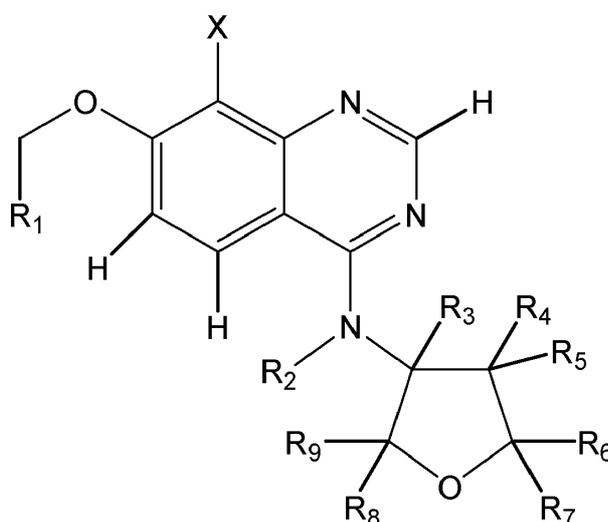
### Compendio de la invención

5 Las enzimas PDE1 se expresan en el Sistema Nervioso Central (SNC), lo que hace de esta familia de genes una fuente atractiva de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

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

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

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



(I)

15 en donde

X es halógeno, preferiblemente flúor o cloro o bromo;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con flúor;

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes,

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes,

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro, hidroxil y alcoxi,

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes,

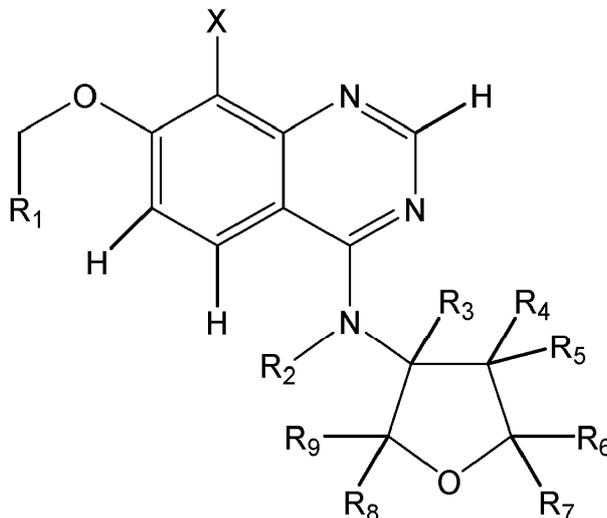
R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes,

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

- 5 en donde
- R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con flúor;
- R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- 10 en donde R<sub>2</sub>, cuando R<sub>2</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, puede formar un anillo alifático de cinco miembros saturado con R<sub>g</sub>
- en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- 15 R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>
- en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- 20 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro, hidroxí y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- 25 en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>
- en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>

en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

en donde R<sub>9</sub>, cuando R<sub>g</sub> es una alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, puede formar un anillo alifático saturado de cinco miembros con R<sub>2</sub>

5 en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>

en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

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

En una realización (E2) de (E1) R<sub>2</sub> es H o -CH<sub>3</sub>.

En una realización (E3) de cualquiera de (E1) y (E2) al menos uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es H.

En una realización (E4) de (E3) ambos R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H.

15 En una realización (E5) de (E1) al menos cuatro de R<sub>3</sub> a R<sub>9</sub> son H.

En una realización (E6) de (E1) cuando cualquiera de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> son alquilo, como máximo, uno de ellos está sustituido como máximo una vez con fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

En una realización (E7) de (E1) R<sub>2</sub> y R<sub>9</sub> forman un sistema anular alifático saturado de cinco miembros.

En una realización (E8) de (E1) R<sub>1</sub> está sustituido una vez con flúor.

20 En una realización (E9) de (E1) R<sub>1</sub> está sustituido dos veces con flúor.

En una realización (E10) de (E1) R<sub>1</sub> está sustituido tres veces con flúor.

En una realización (E11) de (E1) X es flúor.

En una realización (E12) de (E1) X es cloro.

25 En una realización (E13) de cualquiera de (E1) a (E12), el compuesto se selecciona del grupo de compuestos enumerados en la Tabla 1,

En una realización (E14) de cualquiera de (E1) a (E13) el compuesto es un inhibidor de PDE1A.

En una realización (E15) de cualquiera de (E1) a (E13) el compuesto es un inhibidor de PDE1B.

En una realización (E16) de cualquiera de (E1) a (E13) el compuesto es un inhibidor de PDE1C.

En una realización (E17), el compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) es para su uso como medicamento.

30 En una realización (E18), el compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) se utiliza en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Realización (E19): una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

35 Realización (E20): una composición farmacéutica según (E19) para su uso en un método de tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Realización (E21): Un compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) para su uso en un método para el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Realización (E22): Un compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

40 Realización (E24): una composición farmacéutica según (E19) para su uso en un método de tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Realización (E25): Un compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) para su uso en un método para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Realización (E26): Un compuesto de una cualquiera de (E1) a (E16) para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

En una realización (E28) de cualquiera de las realizaciones (E24) a (E26), el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).

Realización (E29): el uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) o una enfermedad cerebral tal como el síndrome de piernas inquietas.

Realización (E30): En una realización (E30) de (E1) R<sub>1</sub> es H.

## Definiciones

### Enzimas PDE1

La familia de isoenzimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 variantes de 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 las enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como a sus isoformas.

### Sustituyentes

Como se emplea en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se utilizan indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta sobre el oxígeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi.

El término "arilo" se refiere a un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definió anteriormente.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos, preferiblemente, de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,-) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede 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 de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, denominado en la presente memoria "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros".

### Formas isoméricas

Cuando 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 lo contrario, cualquiera de los compuestos enantioméricamente o diastereoméricamente puros, así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

Por ejemplo, la referencia al compuesto 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina sin ninguna otra especificación cubre (R)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, (S)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, así como mezclas de los enantiómeros en cualquier proporción, incluida la mezcla racémica (±)8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina.

En consecuencia, la referencia al compuesto 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina sin ninguna otra especificación cubre las cuatro variantes estereoisoméricas, así como sus mezclas en cualquier proporción, incluidas las mezclas racémicas.

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

#### **Inhibidores de PDE1**

5 En el contexto de la presente invención, un compuesto se considera un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de  $Cl_{50}$  de PDE1B es 5 micro molar o menos, preferiblemente menos de 4 micro molar, tal como 3 micro molar o menos, más preferiblemente 2 micro molar o menos, tal como 1 micro molar o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas, la cantidad de inhibidor de PDE1 requerida para alcanzar el nivel de  $Cl_{50}$  de PDE1B es de 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**

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

15 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pírico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácido teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas por Berge, S.M. et al., en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2,

20 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en forma no solvatada, así como en forma solvatada 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 fines de esta invención.

#### **Cantidad terapéuticamente eficaz**

25 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y/o sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede lograr utilizando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro del conocimiento práctico de un médico capacitado.

30 En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya el espectro completo de tratamientos para una afección dada que el paciente está sufriendo, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, para aliviar los síntomas y complicaciones, y/o para prevenir la afección, en donde la prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la afección. aparición de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que se debe a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

#### **Composiciones farmacéuticas**

35 La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental de la presente memoria y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro coadyuvante y excipiente conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005,

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

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas de administración adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

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

Las formulaciones también se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Con fines ilustrativos, una forma de dosificación unitaria típica para administración oral puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las rutas parenterales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, las dosis típicas son del orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. 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 la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describen anteriormente.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Tales soluciones acuosas deberían tamponarse adecuadamente si fuera necesario y el diluyente líquido se volvería isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula (I) se pueden incorporar fácilmente a medios acuosos estériles conocidos utilizando mecanismos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil éteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxiétileno y agua. De manera similar, el portador 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 portador farmacéuticamente aceptable se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia.

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

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación puede ser comprimida, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente, pero variará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por medio de métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con coadyuvantes y/o diluyentes ordinarios y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de los coadyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede utilizar cualquier otro coadyuvante o aditivo que se emplee habitualmente para tales fines, como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

### Tratamiento de trastornos

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

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene tal compuesto, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o drogadicción en mamíferos, incluidos los seres humanos; en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, 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 de aprendizaje, por ejemplo, trastorno de lectura, discalculia o un trastorno de expresión escrita; trastorno por déficit de atención e hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado 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, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoico; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide; y en donde la adicción a las drogas es una adicción a alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar como el único ingrediente activo o en combinado con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con uno o más de otros fármacos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada, por lo tanto, simultáneamente o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto combinado de 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.

Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoico; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona entre trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar ventajosamente combinados con al menos un agente neuroléptico (que puede ser un agente

antipsicótico típico o atípico) para proporcionar una mejora del tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia. Las combinaciones y usos de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden adecuadamente o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

5 El término "agente neuroléptico", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a fármacos, que tienen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos antipsicóticos que reducen la confusión, los delirios, las alucinaciones y la agitación psicomotora en pacientes con psicosis. También conocidos como fármacos tranquilizantes y antipsicóticos principales, los agentes neurolépticos incluyen, pero no se limitan a: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, adicionalmente divididos en alifáticos, piperidinas y piperazinas, 10 tioxantenos (p. ej., cisordinol), butirofenonas (p. ej., haloperidol), dibenzoxazepinas (p. ej., loxapina), dihidroindolonas (p. ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (p. ej., pimozida) y fármacos antipsicóticos atípicos, incluidos benzisoxazoles (p. ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

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

15 Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar según la presente invención incluyen, entre otros, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo, trastorno de lectura, discalculia o un trastorno de expresión escrita; trastorno por déficit de atención e hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad. 20

Los ejemplos de trastornos del movimiento que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Huntington y la discinesia asociada con la terapia con agonistas de dopamina. Esta invención proporciona adicionalmente un método para tratar un trastorno del movimiento seleccionado entre la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad 25 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, episodio depresivo mayor del tipo leve, moderado o severo, un episodio del estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio del estado de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características típicas; un episodio depresivo con rasgos melancólicos; un episodio depresivo con rasgos catatónicos; un episodio del estado de ánimo con inicio posparto; depresión post-accidente cerebrovascular; 30 trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo pospsicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como el trastorno delirante o la esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

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

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, un "trastorno o afección neurodegenerativa" se refiere a un trastorno o afección que son causados por la disfunción y/o muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede facilitar mediante la 40 administración de un agente que evite la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o mejore la función de las neuronas dañadas o sanas de tal manera que compense pérdida de función causada por la disfunción o muerte de neuronas en riesgo. El término "agente neurotrófico" como se emplea en la presente memoria se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas o todas estas propiedades.

45 Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativas que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia relacionada con el SIDA y demencia fronto-temporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con convulsiones epilépticas; neurodegeneración asociada con envenenamiento por 50 neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa implica la neurodegeneración de neuronas espinosas del medio estriatal en un mamífero, incluido un ser humano.

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

55 Los encabezados y subtítulos se utilizan en este documento solo por conveniencia, y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (incluyendo "en este caso", "por ejemplo", "p. ej." y "como tal") en la presente memoria descriptiva tiene la intención meramente de iluminar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

5 La cita de los documentos de patente en la presente memoria se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de dichos documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la misma, según lo permitido por la ley aplicable.

### Compuestos de la invención

Tabla 1: Compuestos de la invención

Número de compuesto	Nombre de compuesto	PDE1A CI50 (nM)	PDE1B CI50 (nM)	PDE1C CI50 (nM)
1 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	50	9,9	28
1 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	250	65	260
2 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1100	300	1300
2 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	100	18	76
3 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1900	650	1800
3 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	420	87	260
3 Estereoisómero 3	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	530	70	310
3 Estereoisómero 4	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	600	120	410
4 Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	790	310	200
4 Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	190	45	33
5 estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	300	49	27
5 estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	230	37	35
5 estereoisómero 3	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1500	460	250
5 estereoisómero 4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	450	58	36

ES 2 776 359 T3

Número de compuesto	Nombre de compuesto	PDE1A CI50 (nM)	PDE1B CI50 (nM)	PDE1C CI50 (nM)
6 estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1800	330	140
6 estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	150	15	11
7 estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	490	75	48
7 estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	200	23	11
8 Estereoisómero 1	cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	72	21	60
8 Estereoisómero 2	cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	4034	2200	2500
9 Estereoisómero 1	cis-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	156	40	23
9 Estereoisómero 2	cis-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	2260	1200	550
10 Estereoisómero 1	cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	147	49	11
10 Estereoisómero 2	cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	10%	47%	210
11 Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	292	65	33
11 Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	152	31	15
12 Estereoisómero 1	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	853	200	130
12 Estereoisómero 2	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	286	65	38
12 Estereoisómero 3	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	145	21	14
12 Estereoisómero 4	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	76	7	4
13 Estereoisómero 1	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	2550	410	200
13 Estereoisómero 2	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	207	34	17

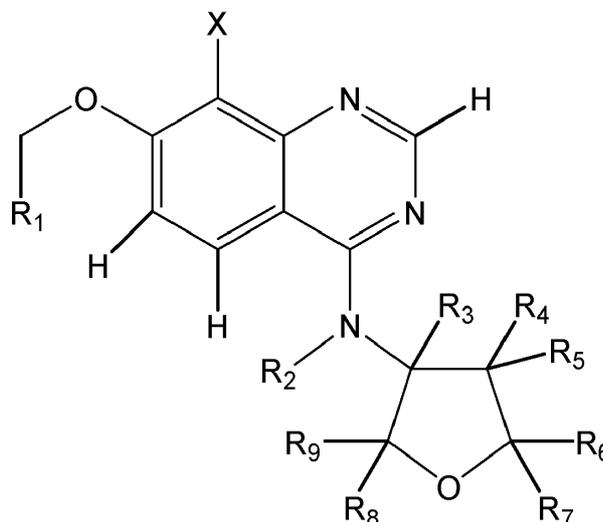
ES 2 776 359 T3

Número de compuesto	Nombre de compuesto	PDE1A CI50 (nM)	PDE1B CI50 (nM)	PDE1C CI50 (nM)
13 Estereoisómero 3	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	85	7	5
13 Estereoisómero 4	8-cloro- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	300	26	13
14 Estereoisómero 1	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	2642	510	200
14 Estereoisómero 2	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	170	18	10
14 Estereoisómero 3	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1532	490	200
14 Estereoisómero 4	8-cloro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	285	30	14
15 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	688	110	320
15 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	333	47	81
16 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1180	430	1200
16 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	315	81	230
17 Estereoisómero 3	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	451	100	390
17 Estereoisómero 2	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	73	5	22
17 Estereoisómero 4	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	408	140	440
17 Estereoisómero 1	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina	184	27	98
18 Estereoisómero 2	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	2467	550	1400
18 Estereoisómero 1	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	1732	510	1100
18 Estereoisómero 3	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	200	47	87
18 Estereoisómero 4	8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina	515	60	120

Número de compuesto	Nombre de compuesto	PDE1A CI50 (nM)	PDE1B CI50 (nM)	PDE1C CI50 (nM)
19 Estereoisómero 1	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	229	32	86
19 Estereoisómero 2	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	185	32	55
19 Estereoisómero 3	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	2487	420	1200
19 Estereoisómero 4	<i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi- <i>N</i> -metilquinazolin-4-amina	97	10	34

### Sección experimental

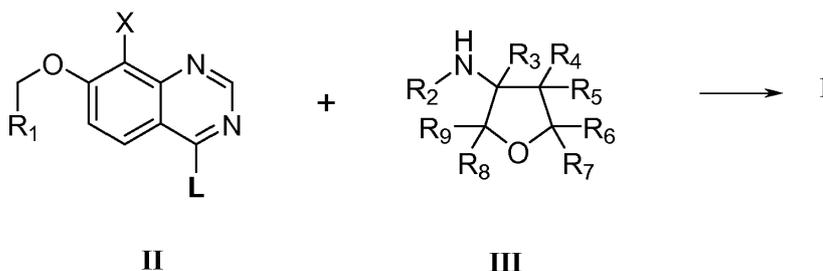
#### Preparación de los compuestos de la invención.



5 Los compuestos de la fórmula general I de la invención se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, en los esquemas de reacción y discusión que siguen, R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub>, y X se definen como antes. El esquema 1 a continuación representa una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula II y un derivado de 3-aminotetrahidrofurano de fórmula III, para generar los compuestos de quinazolin-THF-amina halogenados sustituidos de fórmula I.

10

#### Esquema 1



L es un grupo eliminable, p. ej., Cl, Br, I, metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo. Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, opcionalmente en presencia de una base de carbonato, en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C. Otros disolventes adecuados

incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Alternativamente, se pueden utilizar mezclas de disolventes tales como tolueno/2-propanol. Preferiblemente, los reactivos se calientan a reflujo en DMSO o DMF durante un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, opcionalmente utilizando un horno de microondas.

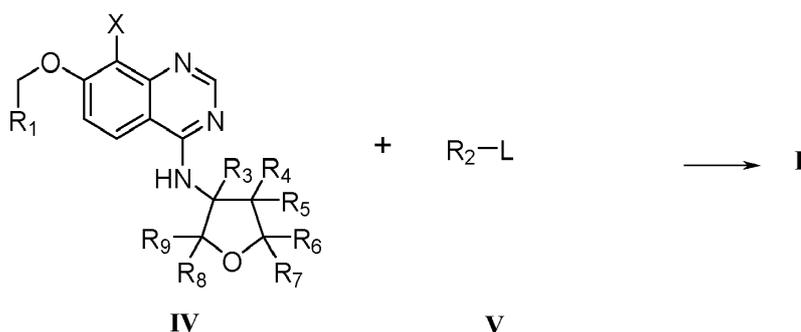
5 La reacción representada en el Esquema 1 también se puede llevar a cabo convenientemente catalizada por paladio. Típicamente, una mezcla de un compuesto de fórmula II, un compuesto de fórmula III y una fuente de paladio (II) tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> se calienta en un disolvente conveniente tal como tolueno en presencia de un ligando de bisfosfina, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo "BINAP", y una base de alcóxido tal como *tert*-butóxido de sodio. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 7 horas, seguido de la purificación del producto mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

10 Las sustancias de partida de fórmula II, es decir, las quinazolinas, están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la bibliografía, p. ej. Dechantsreiter, Michael A. et al De PCT Int. Appl., 2013192345, 27 Dic 2013, Armarego, Wilfred L. F. y Reece, Phillip A. Australian Journal of Chemistry, 34(7), 1561-6; 1981, o como se describe en esta solicitud de patente.

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

20 Los compuestos de fórmula I, en donde R<sub>2</sub> no es hidrógeno, se pueden preparar por alquilación de un compuesto de fórmula IV en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, con un haluro de alquilo de fórmula V como se muestra en el esquema 2,

### Esquema 2



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

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

### Métodos generales

30 Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron utilizando los métodos identificados a continuación.

**Método 1:** Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C<sub>18</sub> 5 µm; 2,1x50 mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/minuto.

35 **Método 2:** Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: XBridge Shield RP18, 5 µm, 50x2,1 mm; Temperatura de columna: 40°C; Sistema solvente: A = agua/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/minuto.

40 **Método 3:** Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: XBridge Shield RP18, 5 µm, 50x2,1 mm; Temperatura de columna: 40°C; Sistema solvente: A = agua/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/minuto.

**Método 4:** Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1100 con detector ELS. Columna: YMC ODS-AQ, 5 µm, 50x2,0mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema solvente: A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,05% de TFA en acetonitrilo;

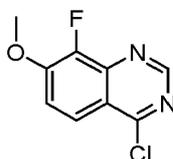
Método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 5:95 en 3,5 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/minuto.

**Método 5:** Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18 5  $\mu$ m; 2,1x50mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

La purificación mediante LC preparativa-MS se realizó en un aparato PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5  $\mu$ m; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con una velocidad de flujo de 22,7 mL/minuto. La recolección de fracciones se realizó mediante detección de MS de flujo dividido.

La SFC preparativa se realizó en un aparato Thar 80. Las condiciones ilustradas pueden ser, pero no se limitan a: Columna AD 250 X 30 mm con un tamaño de partícula de 20  $\mu$ m; Temperatura de columna: 38°C, Fase móvil: CO<sub>2</sub> supercrítico/EtOH (NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O al 0,2%) = 45/55.

#### Síntesis del intermedio I:

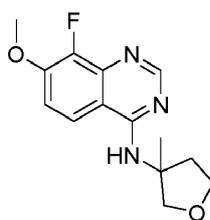


#### 4-Cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina:

Etapa 1: Se agitaron ácido 2-amino-3-fluoro-4-metoxibenzoico disponible comercial (CAS 1180497-45-3) (8 g, 43,21 mmoles) y acetato de amonio (67 g, 864 moles) en trimetoximetano (250 mL) a 100°C durante 12 h. La mezcla se filtró y se lavó con agua (3x20 mL), el sólido de color blanco se secó a vacío para proporcionar 8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona (8 g, 95%).

Etapa 2: A una mezcla de 8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona (4,0 g, 20,6 mmoles) y diisopropiletilamina (11 g, 82 mmoles) en tolueno (100 mL) se le añadió POCl<sub>3</sub> (6,32g, 41,2 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a continuación a 20°C y se vertió en agua con hielo (100 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x10 mL) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 3 g de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (70%).

#### Ejemplo 1:



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

Una mezcla de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (560 mg, 2,63 mmoles), hidrocloreuro de (+/-)-3-metiltetrahydrofuran-3-amina (400 mg, 2,92 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg, 5,84 mmoles) en DMSO (30 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. La solución se vertió a continuación en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar (+/-)- 8-fluoro-7-metoxi-N-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 320 mg (44%).

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

#### Estereoisómero 1 (primero en eluir mediante SFC): 140 mg

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,66 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,75 (s,

3H).

LC-MS: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,84 minutos.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 18° (c = 0,1 mg/mL, metanol).

**Estereoisómero 2 (segundo en eluir mediante SFC): 160 mg**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,66 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,75 (s, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,84 minutos.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -26° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

10 **Ejemplo 2**



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

15 Etapa 1: Una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (440 mg, 2,06 mmoles), tetrahidrofuran-3-amina (200 mg, 2,29 mmoles) y diisopropiletilamina (600 mg, 4,58 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a 100°C durante 12 h. La solución se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 8-fluoro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 500 mg (83%) en forma de un sólido de color blanco. Etapa 2: A una solución de 8-fluoro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (480 mg, 1,83 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió una  
 20 suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (100 mg, 2,74 mmoles) a 0°C, a continuación, se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (388 mg, 2,74 mmoles) a 20°C y la reacción se agitó a 20°C durante 12 h. La solución se enfrió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (2 mL), a continuación, se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con salmuera (3x10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 8-fluoro-7-metoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 230 mg (46%).  
 25

La mezcla de estereoisómeros (230 mg) se purificó mediante separación por SFC (Columna: AD-H (250 mm\*30mm, 5  $\mu$ m)) y se numeró según el orden de elución:

**Estereoisómero 1 (primero en eluir mediante SFC): 75 mg**

30 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,66 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (re, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H).

LC-MS: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,78 minutos.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

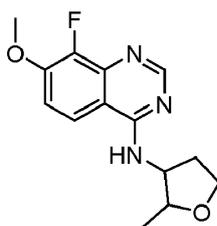
**Estereoisómero 2 (segundo en eluir mediante SFC): 80 mg**

35 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,66 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,2, 8,0 Hz, 1H), 5,31-5,23 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H).

LC-MS: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,79 minutos.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 16° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

40 **Ejemplo 3**



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

Una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (500 mg, 2,35 mmoles), hidrocloreto de 2-metiltetrahidrofuran-3-amina (388 mg, 2,82 mmoles) y diisopropiletilamina (607 mg, 4,70 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. La solución se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar un 8-fluoro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina en forma de una mezcla de los cuatro estereoisómeros posibles 600 mg (84%).

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

**Estereoisómero 1 (primero en eluir mediante SFC): 180 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 6H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,84 minutos.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -23° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

**Estereoisómero 2 (segundo en eluir mediante SFC): 80 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 5,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 5H), 3,85-3,82 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,82 minutos.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 22° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

**Estereoisómero 3 (tercero en eluir mediante SFC): 180 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 5H), 3,85-3,82 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

LC-MS: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,81 minutos.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

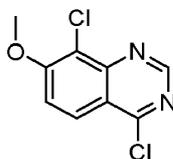
**Estereoisómero 4 (cuarto en eluir mediante SFC): 80 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 6H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM: (*m/z*) 278,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,85 minutos.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 34° (c = 0,1 mg/mL, metanol)

**Síntesis del intermedio II:**



**4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina**

*Etapa 1:* A la suspensión de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico disponible comercial (CAS 33234-36-5) (19,5 g, 104 mmoles) en ácido acético (100 mL) y H<sub>2</sub>O (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió bromo (10,8 mL, 209 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x300 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 6-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico 23 g (83%).

*Etapa 2:* A una suspensión de ácido 6-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico (10 g, 38 mmoles) en tolueno (200 mL) se le añadieron difenilfosforilazida (12,2 mL, 56,6 mmoles) trietilamina (15,8 mL, 113 mmoles) y terc-butanol (18,0 mL, 188 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo, produciendo (6-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)carbamato de terc-butilo 12 g (95%).

*Etapa 3:* A una solución enfriada con hielo de (6-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)carbamato de terc-butilo (12 g, 37 mmoles) en diclorometano (150 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (20 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La solución se concentró a continuación y el residuo se diluyó con diclorometano, se ajustó a pH = 9 mediante NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 6-bromo-2-cloro-3-metoxianilina 8,3 g (98%).

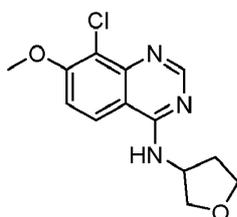
*Etapa 4:* A una solución de 6-bromo-2-cloro-3-metoxianilina (8,3 g, 35 mmoles) en metanol (300 mL) se le añadió 1,3-bis(difenilfosfino)propano (2,90 g, 7,02 mmoles), Pd(AcO)<sub>2</sub> (1,58 g, 7,02 mmoles) y trietilamina (4,89 mL, 35,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C bajo una atmósfera de CO (3 MPa) durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 5,0 g de 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (65%).

*Etapa 5:* A una solución de 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (4,95 g, 23,0 mmoles) en una mezcla de THF (60 mL) y H<sub>2</sub>O (30 mL) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (2,89 g, 68,8 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 días. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se aciduló mediante KHSO<sub>4</sub> ac. hasta que el pH = 3, se filtró, y la torta del filtro se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoico 3,2 g (69%).

*Etapa 6:* A una solución de ácido 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzoico (700 mg, 3,47 mmoles) en CH(OMe)<sub>3</sub> (40 mL) se le añadió acetato de amonio (5,35 g, 69,4 mmoles). La mezcla se calentó a continuación a 90°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta del filtro se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar 8-cloro-7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona 630 mg (86%).

*Etapa 7:* A una solución enfriada con hielo de 8-cloro-7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona (630 mg, 2,99 mmoles) en tolueno (15 mL) se le añadieron gota a gota POCl<sub>3</sub> (0,56 mL, 6,0 mmoles) y diisopropiletilamina (2,08 mL, 12,0 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en agua con hielo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y acetato de etilo para proporcionar 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina 580 mg (85%).

#### **Ejemplo 4**



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

A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (650 mg, 2,84 mmoles) en dimetilformamida (20 mL) se le añadieron tetrahidrofuran-3-amina (297 mg, 3,41 mmoles) y diisopropiletilamina (0,99 mL, 5,7 mmoles). A través de la mezcla se hizo burbujear N<sub>2</sub> durante 5 minutos. La reacción se calentó a continuación a 100°C durante 3 horas en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla bruta se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar 8-cloro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 650 mg (82%).

La mezcla racémica (650 mg) se purificó mediante separación por SFC (columna: Chiral Pak AD 5  $\mu$ m, Daicel Chemical Industries, Ltd, **D.I. 250x30mm**) y se numeró según el orden de elución:

**Estereoisómero 1 (primero en eluir mediante SFC): 200 mg**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 3,99~4,07 (m, 5H), 3,77~3,89 (m, 2H), 2,32~2,42 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H).

LC-MS: ( $m/z$ ) 280,1 (MH<sup>+</sup>)  $t_R$  (minutos, método 2) = 1,58 minutos

$[\alpha]_D^{20} + 38,3^\circ$  (c = 0,10, metanol).

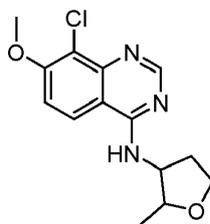
**Estereoisómero 2 (segundo en eluir mediante SFC): 200 mg**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 9,05$  Hz, 1H), 3,99~4,07 (m, 5H), 3,77~3,89 (m, 2H), 2,32~2,42 (m, 1H), 2,04~2,14 (m, 1H).

LC-MS: ( $m/z$ ) 280,1 (MH<sup>+</sup>)  $t_R$  (minutos, método 1) = 1,57 minutos

$[\alpha]_D^{20} -32,0^\circ$  (c = 0,10, metanol).

**Ejemplo 5**



15 **8-Cloro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:**

20 A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (450 mg, 1,96 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadió 2-metiltetrahidrofuran-3-amina (mezcla de los 4 estereoisómeros) (322 mg, 2,36 mmoles) y diisopropiltilamina (1,03 mL, 5,89 mmoles). A través de la mezcla se hizo burbujear N<sub>2</sub> durante 5 minutos y a continuación se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla bruta se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para producir 8-cloro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 450 mg (78%) en forma de una mezcla de los cuatro estereoisómeros posibles.

Una mezcla de estereoisómeros (750 mg) se purificó mediante separación por SFC (columna: Chiral Pak AD 5  $\mu$ m, Daicel Chemical Industries, Ltd) y se numeró según el orden de elución:

25 **Estereoisómero 1 (primero en eluir mediante SFC): 131 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,52~4,57 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,97~4,02 (m, 2H), 2,41~2,50 (m, 1H), 1,97~2,04 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

LC-MS: ( $m/z$ ) 294,1 (MH<sup>+</sup>)  $t_R$  (minutos, método 1) = 1,93 minutos

$[\alpha]_D^{20} = -59,3^\circ$  (c = 0,10, metanol).

30 **Estereoisómero 2 (segundo en eluir mediante SFC): 97 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,01~5,06 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (q,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 2,40~2,46 (m, 1H), 2,10-2,14 (m, 1H), 1,09 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

LC-MS: ( $m/z$ ) 294,1 (MH<sup>+</sup>)  $t_R$  (minutos, método 2) = 1,73 minutos

35  $[\alpha]_D^{20} = -28,3^\circ$  (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 3 (tercero en eluir mediante SFC): 37 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD Varian 400):  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,00~5,05 (m, 1H), 4,10~4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (q,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 2,41~2,46 (m, 1H), 2,09~2,14 (m, 1H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 294,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,73 minutos

$[\alpha]_D^{20} = +29,3^\circ$  (c = 0,10, metanol).

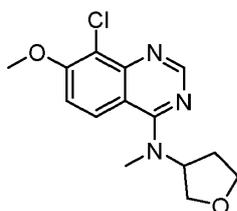
**Estereoisómero 4 (cuarto en eluir mediante SFC): 50 mg**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (H000269489 H20773-029-4A MeOD Varian 400):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,53~4,57 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97~4,02 (m, 3H), 2,43~2,48 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

LC-MS: (*m/z*) 294,1 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 1,77 minutos

$[\alpha]_D^{20} = +62,7^\circ$  (c = 0,10, metanol).

**Ejemplo 6**



**8-Cloro-7-metoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, estereoisómero 1:**

15 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 1 de 8-cloro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (150 mg, 0,54 mmoles) en una mezcla de THF (4 mL) y dimetilformamida (2 mL) se le añadió NaH (32 mg, 0,81 mmoles, 60% en aceite mineral) La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo (100 mg, 0,70 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl (ac) sat. (2 mL). La mezcla de reacción cruda se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 50/1) para proporcionar 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (estereoisómero 1).

**23 mg (14%)**

20 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,24~5,30 (m, 1H), 4,10~4,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94~3,98 (m, 2H), 3,73 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,45~2,49 (m, 1H), 2,13~2,18 (m, 1H).

LC-MS: (*m/z*) 294,0 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 3) = 2,55 minutos

$[\alpha]_D^{20} = 19,3^\circ$  (c = 0,10, CHCl<sub>3</sub>)

25 **8-Cloro-7-metoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, estereoisómero 2**

30 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (150 mg, 0,54 mmoles) en una mezcla de THF (4 mL) y DMF (2 mL) se le añadió NaH (32 mg, 0,81 mmoles, 60% en aceite mineral). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió CHI<sub>3</sub> (100 mg, 0,70 mmoles) a 0°C. Se dejó que la reacción se calentara a RT y se agitó durante 3 horas. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl (ac) sat. (2 mL). A continuación, se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 50/1) para proporcionar el estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina.

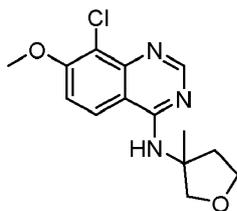
**25 mg (16%)**

35 **RMN <sup>1</sup>H** (H000271637 H20773-033-2B MeOD Varian 400):  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,24~5,31 (m, 1H), 4,10~4,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94~3,98 (m, 2H), 3,73 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,44~2,49 (m, 1H), 2,13~2,18 (m, 1H).

LC-MS: (*m/z*) 294,0 (MH<sup>+</sup>) *t<sub>R</sub>* (minutos, método 1) = 2,11 minutos

$[\alpha]_D^{20} = -7,7^\circ$  (c = 0,10, CHCl<sub>3</sub>).

**Ejemplo 7**



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

A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (350 mg, 1,53 mmoles) en DMSO (30 mL) se le añadió 3-metiltetrahidrofuran-3-amina (210 mg, 1,53 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (257 mg, 3,06 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con H<sub>2</sub>O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 8-cloro-7-metoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 200 mg (45%).

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

**Estereoisómero 1 (primero en eluir mediante SFC): 43 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93~3,99 (m, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,67 (s, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 294,0 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 4) = 2,16 minutos

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 8,3° (c = 0,10, CHCl<sub>3</sub>).

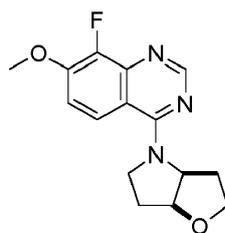
**Estereoisómero 2 (segundo en eluir mediante SFC): 39 mg**

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400): δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93~3,99 (m, 3H), 2,56~2,62 (m, 1H), 2,13~2,20 (m, 1H), 1,67 (s, 3H).

LC-MS: (*m/z*) 294,0 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 4) = 2,17 minutos

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5,7° (c = 0,10, CHCl<sub>3</sub>).

**Ejemplo 8**



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

Una mezcla de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (320 mg, 1,50 mmoles), cis-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (200 mg, 1,77 mmoles) y diisopropilamina (457 mg, 3,54 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a 100°C durante 12 h. La solución se concentró a vacío, el residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol racémico (300 mg, 69%).

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

**Estereoisómero 1:**

**100 mg (33%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,2,1,6 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95-3,91 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 290,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,81

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 181,3° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 2:**

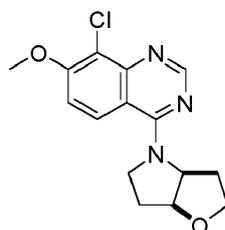
**100 mg (33%)**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95-3,91 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 290,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,80,

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -202° (c = 0,10, metanol).

10 **Ejemplo 9**



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

15 A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (350 mg, 1,53 mmoles) en DMF (12 mL) se le añadió hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (208 mg, 1,84 mmoles) y diisopropiletilamina (0,54 mL, 3,0 mmoles). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 2 minutos y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se concentró a vacío suspendido en acetato de etilo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo para proporcionar 4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (400 mg, 99%).

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

**Estereoisómero 1**

**106 mg, (26,5%)**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,92-3,95 (m, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,29-2,32 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 306,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,88

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 280° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 2:**

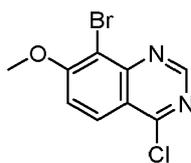
**102 mg (25,5%)**

30 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,87-3,94 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 1H), 1,99-2,15 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 306,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,89

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -301° (c = 0,10, metanol).

35 **Intermedio III**

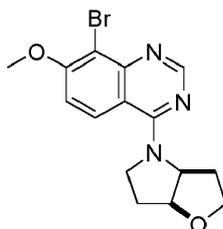


### 8-Bromo-4-cloro-7-metoxiquinazolina:

5 **Etapa 1:** A una suspensión de ácido 2-amino-3-bromo-4-metoxibenzoico (CAS1180497-47-5) (5,50 g, 22,4 mmoles) en trimetoximetano (100 mL) se le añadió NH<sub>4</sub>OAc (17,2 g, 224 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25°C, el sólido se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se secó a vacío para proporcionar 8-bromo-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona 3,50 g (61,4%).

10 **Etapa 2:** A una solución enfriada con hielo de 8-bromo-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,50 g, 13,7 mmoles) en tolueno seco (50 mL) se le añadieron diisopropiletilamina (7,09 g, 54,9 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (18 g, 0,12 moles) gota a gota. La mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas, a continuación, se enfrió a 25°C y se vertió en H<sub>2</sub>O (100 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y acetato de etilo para proporcionar 8-bromo-4-cloro-7-metoxiquinazolina 2,4 g, (64%).

### Ejemplo 10



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

20 A una solución de 8-bromo-4-cloro-7-metoxiquinazolina (1,30 g, 4,75 mmoles) en dimetilformamida seca (20 mL) se le añadió hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (860 mg, 7,60 mmoles) y diisopropiletilamina (1,84 g, 14,3 mmoles). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y se calentó a 100°C durante 12 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL). La mezcla se ajustó a pH 8 mediante NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y acetato de etilo para proporcionar 4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol 1,6 g (95%).

25 El racemato de cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (1,6 g) se purificó mediante separación por SFC (columna: AD 250 mm \* 50mm, 10 μm) y se numeró según el orden de elución:

#### Estereoisómero 1:

**651 mg (39,3%)**

30 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,70 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,16-5,14 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 3 H), 3,94-3,91 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,16-2,15 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 350,0 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 2,02

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 303° (c = 0,10, CHCl<sub>3</sub>)

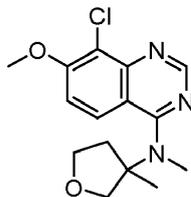
#### Estereoisómero 2:

**564 mg (35,2%)**

35 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,70 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,16-5,14 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,05 (s, 3 H), 3,94-3,90 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 350,0 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 2,02

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -233° (c = 0,10, CHCl<sub>3</sub>)

**Ejemplo 11****8-Cloro-7-metoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:****Estereoisómero 1**

5 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 2 de (ejemplo 7) 8-cloro-7-metoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,681 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (41 mg, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió Mel (126 mg, 0,885 mmoles) a 0°C y se agitó a 25°C durante 3 horas. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) a la mezcla y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 1 de 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 156 mg (70,7%).

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,49 (s, 1 H), 8,08 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 4,37 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,97 - 3,85 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 2,47 - 2,41 (m, 1 H), 2,31 - 2,27 (m, 1 H), 1,69 (s, 3 H).

15 CL-EM (m/z) 308,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,932

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 20,33° (c = 0,10, metanol).

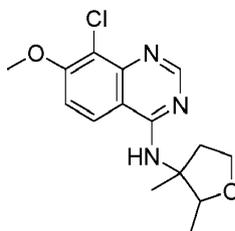
**Estereoisómero 2**

20 A una solución enfriada con hielo de estereoisómero 1 de (ejemplo 7) 8-cloro-7-metoxi-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,681 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (41 mg, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (126 mg, 0,885 mmoles). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) y THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 141 mg (63,9%).

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,49 (s, 1 H), 8,08 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 4,37 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,97 - 3,85 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 2,47 - 2,44 (m, 1 H), 2,31 - 2,6 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H).

25 CL-EM (m/z) 308,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,950

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -26,33° (c = 0,10, metanol).

**Ejemplo 12****8-Cloro-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina:**

35 A una solución de 4,8-dicloro-7-metoxiquinazolina (1,8 g, 7,9 mmoles) en DMSO (30 mL) se le añadieron 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (905 mg, 7,86 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (660 mg, 7,86 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas y a continuación se enfrió a 20°C. Se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) a la mezcla, el precipitado se filtró y se lavó con agua (50 mL), se secó y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 8-cloro-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,2 g, 50%).

**La mezcla de los 4 estereoisómeros de 8-cloro-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina**

**2,4 g se purificaron por SFC** (Columna: AS 300 mm \* 50 mm, 10  $\mu$ m). **Los estereoisómeros se numeraron según su orden de elución.**

**Estereoisómero 1:**

**400 mg (15,8%)**

5 **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,47 (s, 1 H), 8,17 (d,  $J=9,2$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 4,52 (q,  $J=6,4$  Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 4,02 - 3,96 (m, 1 H), 3,86 (q,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 2,61 - 2,55 (m, 1 H), 2,19 - 2,13 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,06 (d,  $J=6,4$  Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 308,1 ( $\text{MH}^+$ )  $t_{\text{R}}$  (minutos, método 5) = 1,267

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20,00^\circ$  (c = 0,10, metanol).

10 **Estereoisómero 2:**

**300 mg (11,9%)**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,47 (s, 1 H), 8,16 (d,  $J=9,2$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,51 (q,  $J=6,4$  Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 4,02 - 3,97 (m, 1 H), 3,86 (q,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 2,61 - 2,55 (m, 1 H), 2,19 - 2,13 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,06 (d,  $J=6,4$  Hz, 3 H).

15 CL-EM (m/z) 308,1 ( $\text{MH}^+$ )  $t_{\text{R}}$  (minutos, método 5) = 1,272

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13,33^\circ$  (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 3:**

**600 mg (23,7%)**

20 **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 8,20 (d,  $J=9,2$  Hz, 1 H), 7,36 (d,  $J=9,2$  Hz, 1 H), 4,47 (q,  $J=6,4$  Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,99 - 3,90 (m, 2 H), 2,71 - 2,66 (m, 1 H), 2,26 - 2,21 (m, 1 H), 1,57 (s, 3 H), 1,26 (d,  $J=6,4$  Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 308,1 ( $\text{MH}^+$ )  $t_{\text{R}}$  (minutos, método 5) = 1,295

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -25,33^\circ$  (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 4:**

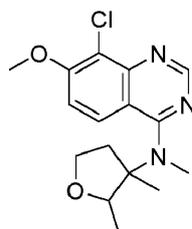
25 **700 mg (27,7%)**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 8,21 (d,  $J=9,2$  Hz, 1 H), 7,36 (d,  $J=9,2$  Hz, 1 H), 4,47 (q,  $J=6,4$  Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,99 - 3,90 (m, 2 H), 2,71 - 2,66 (m, 1 H), 2,26 - 2,21 (m, 1 H), 1,57 (s, 3 H), 1,26 (d,  $J=6,4$  Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 308,1 ( $\text{MH}^+$ )  $t_{\text{R}}$  (minutos, método 5) = 1,30

30  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 43,67^\circ$  (c = 0,10, metanol).

**Ejemplo 13**



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

**Estereoisómero 1:**

35 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 1 del ejemplo 12 (200 mg, 0,650 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (39 mg, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y a continuación se añadió MeI (120 mg, 0,845 mmoles). Se dejó que la reacción se calentara a  $25^\circ\text{C}$  y se agitó durante 3 horas. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) a la mezcla y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con

diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y se purificaron mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 1 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (118 mg, 57%).

5 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,54 (s, 1 H), 8,12 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 4,07 - 4,04 (m, 1 H), 3,94 - 3,88 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,66 - 2,58 (m, 1 H), 2,26 - 2,21 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 0,96 (d, *J*= 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 322,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 5) = 1,46

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -9,67° (c = 0,10, metanol).

#### 10 **Estereoisómero 2:**

A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 2 del ejemplo (200 mg, 0,650 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (39 mg, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (120 mg, 0,845 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 3 horas y a continuación se le añadió H<sub>2</sub>O (5 mL). El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 2 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (120 mg, 57%).

15 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,54 (s, 1 H), 8,12 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 4,07 - 4,04 (m, 1 H), 3,94 - 3,88 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,66 - 2,58 (m, 1 H), 2,25 - 2,21 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 0,96 (d, *J*= 6,0 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 322,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 5) = 1,46

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 5,33° (c = 0,10, metanol).

#### 25 **Estereoisómero 3:**

A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 3 del ejemplo 12 (200 mg, 0,650 mmoles) en THF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (39 mg, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (120 mg, 0,845 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 3 horas y a continuación se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL). El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 3 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (78 mg, 37%).

30 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,61 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 4,50 - 4,47 (m, 1 H) 4,10 (s, 3 H), 3,95 - 3,91 (m, 1 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,67 - 2,62 (m, 1 H), 2,32 - 2,26 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,39 (d, *J*= 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 322,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 5) = 1,50

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -49,33° (c = 0,10, metanol).

#### 40 **Estereoisómero 4:**

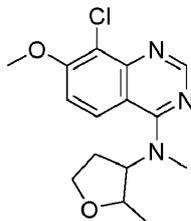
A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 4 del ejemplo 12 (200 mg, 0,650 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite) (39 mg, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (120 mg, 0,845 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 3 h. A continuación, se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 4 de 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina (92 mg, 44%).

45 **RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 4,50 - 4,47 (m, 1 H) 4,10 (s, 3 H), 3,95 - 3,91 (m, 1 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,67 - 2,62 (m, 1 H), 2,32 - 2,26 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,39 (d, *J*= 7,6 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 322,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 5) = 1,50

50 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 33,33° (c = 0,10, metanol).

## Ejemplo 14

**8-Cloro-7-metoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina:****Estereoisómero 1:**

5 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 1 del ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (250 mg, 0,851 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (61 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (181 mg, 1,28 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 30°C durante 3 h, se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) a la mezcla. El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 1 de 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (192 mg, 70%).

10 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8,75 (s, 1 H), 7,92 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 4,82 - 4,76 (m, 1 H), 4,18 (q, J= 6,4 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 4,05 - 4,02 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,54 - 2,49 (m, 1 H), 2,18 - 2,11 (m, 1 H), 1,28 (d, J= 6,0 Hz, 3 H).

15 CL-EM (m/z) 308,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,96

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -46,00° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 2:**

20 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 2 del ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (250 mg, 0,851 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% en aceite mineral de NaH (61 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (181 mg, 1,28 mmoles). La reacción se agitó a 30°C durante 3 horas antes de la adición de H<sub>2</sub>O (5 mL). El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar estereoisómero 2 de 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (217 mg, 80%).

25 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,70 (s, 1 H), 7,95 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 7,14 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 5,47 - 5,42 (m, 1 H), 4,20 - 4,17 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,05 - 4,02 (m, 2 H), 3,73 (q, J= 8,8 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,47 - 2,42 (m, 1 H), 2,33 - 2,30 (m, 1 H), 1,28 (d, J= 6,4 Hz, 3 H).

30 CL-EM (m/z) 308,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,94

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -48,00° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 3:**

35 A una solución enfriada con hielo de estereoisómero 3 del ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (160 mg, 0,545 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (39 mg, 0,98 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió Mel (116 mg, 0,817 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a 30°C durante 3 horas y a continuación, se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL). El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol = 50/1) para proporcionar estereoisómero 3 de 8-cloro-7-metoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina

40 139 mg (81%).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,70 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,47 - 5,42 (m, 1 H), 4,20 - 4,16 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,05 - 4,02 (m, 2 H), 3,75 - 3,73 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,47 - 2,42 (m, 1 H), 2,34 - 2,30 (m, 1 H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3 H).

45 CL-EM (m/z) 308,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,96

$[\alpha]_D^{20} + 52,67^\circ$  (c = 0,10, metanol).

#### Estereoisómero 4:

5 A una solución enfrida con hielo de estereoisómero 4 del ejemplo 5 (8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (200 mg, 0,681 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (49 mg, 1,2 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (145 mg, 1,02 mmoles). La reacción se agitó a 30°C durante 3 horas y a continuación, se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL). El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, diclorometano/metanol = 50/1, para proporcionar el estereoisómero 4 de 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 184 mg (85%).

10 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1 H), 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,82 - 4,76 (m, 1 H), 4,19 - 4,16 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 4,05 - 4,02 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,54 - 2,49 (m, 1 H), 2,18 - 2,11 (m, 1 H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 308,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,94

15  $[\alpha]_D^{20} + 35,33^\circ$  (c = 0,10, metanol).

#### Ejemplo 15



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

##### Estereoisómero 1:

20 A la solución del estereoisómero 1 del ejemplo 1 (8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (200 mg, 0,721 mmoles) en THF (4 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (43 mg, 1,1 mmoles) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se calentó a 20°C. Se añadió Mel (154 mg, 1,08 mmoles) y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (0,5 mL) y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando acetato de etilo, para proporcionar el estereoisómero 1 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 150 mg (70%).

25 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,6, 8,0 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,71 (s, 3H).

CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,83

30  $[\alpha]_D^{20} + 38,33^\circ$  (c = 0,10, metanol).

##### Estereoisómero 2:

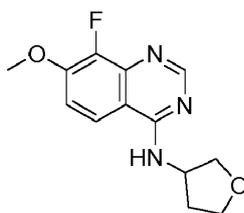
35 A una solución de estereoisómero 2 del ejemplo 1 (8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina) (200 mg, 0,721 mmoles) en THF (4 mL) se le añadió una suspensión al 60% en aceite mineral NaH (43 mg, 1,1 mmoles) a 0°C y la reacción se agitó durante 30 minutos antes de calentarse a 20°C. Se añadió Mel (154 mg, 1,08 mmoles) y la agitación continuó durante 12 h. La solución se enfrió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (1 mL) y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (3x8 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando acetato de etilo, para proporcionar el estereoisómero 2 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 160 mg (75%).

40 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,2, 8,0 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,71 (s, 3H).

CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,83

$[\alpha]_D^{20} -30,00^\circ$  (c = 0,10, metanol).

#### Ejemplo 16



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

5 Una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (400 mg, 1,88 mmoles), tetrahidrofuran-3-amina (192 mg, 2,26 mmoles) y diisopropiletilamina (486 mg, 3,76 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a 100°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo para proporcionar 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 360 mg (72%).

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

10 **Estereoisómero 1:**

**150 mg (42%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97-3,96 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H).

15 CL-EM (m/z) 264,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,72

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 29,33° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 2:**

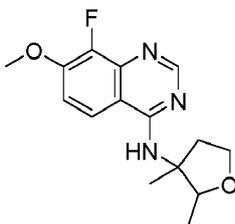
**150 mg (42%)**

20 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,96 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H).

CL-EM (m/z) 264,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,72

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -34,67° (c = 0,10, metanol).

**Ejemplo 17**



25

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

30 A una solución de 4-cloro-8-fluoro-7-metoxiquinazolina (1,00 g, 4,70 mmoles) en DMSO (15 mL) se le añadieron 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-amina (541 mg, 4,70 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (395 mg, 4,70 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas y a continuación se enfrió a 25°C. Se añadió H<sub>2</sub>O (50 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol, para proporcionar *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina 700 mg (51%).

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

**Estereoisómero 3:**

**300 mg (13%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92-3,85 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,88

5 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -25,67° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 4:****300 mg (13%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 3H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

10 CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,86

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 27,33° (c = 0,10, metanol)

A partir de la primera purificación mediante SFC se obtuvo una mezcla de los estereoisómeros 1 y 2. Esta mezcla se sometió a una segunda purificación mediante cromatografía SFC (Columna: Chiral Pak AS, 5 μm, Daicel Chemical Industries, Ltd DI 250 x 30 mm) para producir:

**15 Estereoisómero 2****600 mg (26%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,90

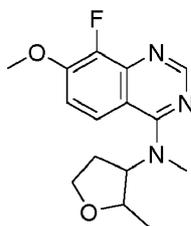
20 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 41,33° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 1:****600 mg (26%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99-3,87 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

25 CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,89

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -23,67° (c = 0,10, metanol).

**Ejemplo 18****8-Fluoro-7-metoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina****30 Estereoisómero 1:**

A una solución del estereoisómero 2 del ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0,540 mmoles) en THF seco (5 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0,81 mmoles) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación, se añadió CH<sub>3</sub>I (92 mg, 0,65 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C antes de la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 mL). La mezcla de reacción bruta se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar el estereoisómero 1 de 8-fluoro-7-metoxi-N-metil-N-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 135 mg (86%).

35

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 2) = 1,80

5 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 43,00° (c = 0,10, metanol).

#### Estereoisómero 2:

10 A una solución del estereoisómero 1 del ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0,540 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0,81 mmoles) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y a continuación se añadió yoduro de metilo (92 mg, 0,65 mmoles). La agitación continuó durante 2 horas a 0°C y a continuación, se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar el ester

**RMN <sup>1</sup>H** estereoisómero 2 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 130 mg (82,5%).

15 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,83 (s ancho, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 2,50 (s ancho, 1H), 2,13 (s ancho, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 2) = 1,82

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -30,00° (c = 0,10, metanol).

#### Estereoisómero 3:

20 A una solución de estereoisómero 3 del ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0,540 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0,81 mmoles) a 0°C bajo N<sub>2</sub> y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (77 mg, 0,54 mmoles) a 0°C y la agitación continuó durante 2 horas a 0°C. La reacción se sofocó mediante NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 mL) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar el estereoisómero 3 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina (110 mg (69,8%).

25 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,61 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

30 CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 2) = 1,81

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -73,00° (c = 0,10, metanol).

#### Estereoisómero 4:

35 A una solución de estereoisómero 4 del ejemplo 3 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (150 mg, 0,541 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (32 mg, 0,81 mmoles) a 0°C bajo N<sub>2</sub> y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, la agitación continuó con yoduro de metilo (92 mg, 0,65 mmoles) durante 2 horas a 0°C. La reacción se sofocó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 mL). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar el estereoisómero 4 de 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina 120 mg (76,2%).

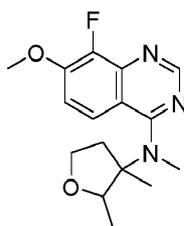
40 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

45 CL-EM (m/z) 292,1 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 2) = 1,82

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 90,33° (c = 0,10, metanol).

#### Ejemplo 19

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

**Estereoisómero 1:**

5 A una solución enfriada con hielo de estereoisómero 3 del ejemplo 17 de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina (200 mg, 0,687 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (55 mg, 1,4 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (146 mg, 1,03 mmoles). La reacción se calentó a 30°C y se agitó durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo y acetato de etilo 1/1, para proporcionar el estereoisómero 1 de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

**127 mg (60,4%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,81 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,17- 2,13 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

15 CL-EM (m/z) 306,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,89

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -8,00° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 2:**

20 A una solución enfriada con hielo de estereoisómero 2 del ejemplo 17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina (200 mg, 0,687 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (55 mg, 1,3 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Mel (146 mg, 1,03 mmoles). La reacción se calentó a continuación a 30°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) a la mezcla y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo y acetato de etilo 1/1 para proporcionar estereoisómero 2 de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

**70 mg (33%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

30 CL-EM (m/z) 306,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,93

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 38,00° (c = 0,10, metanol).

**Estereoisómero 3:**

35 A una solución enfriada con hielo del estereoisómero 4 del ejemplo 17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina (200 mg, 0,687 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (55 mg, 1,4 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (146 mg, 1,03 mmoles). La reacción se calentó a continuación a 30°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) a la mezcla y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo y acetato de etilo 1/1, para proporcionar estereoisómero 3 de *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

**103 mg (49,2%)**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

45 CL-EM (m/z) 306,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,88

$[\alpha]_D^{20} + 13,00^\circ$  (c = 0,10, metanol).

#### Estereoisómero 4:

5 A una solución enfriada con hielo de estereoisómero 1 del ejemplo 17 (*N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina) (200 mg, 0,687 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión al 60% de NaH (55 mg, 1,4 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (146 mg, 1,03 mmoles). Se dejó que la mezcla se calentara a 30°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) a la mezcla y el THF se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, utilizando éter de petróleo y acetato de etilo = 1/1, para proporcionar el estereoisómero 4 de *N*-(2,3-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.

#### 73 mg (35%)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

15 CL-EM (m/z) 306,2 (MH<sup>+</sup>) t<sub>R</sub> (minutos, método 1) = 1,90

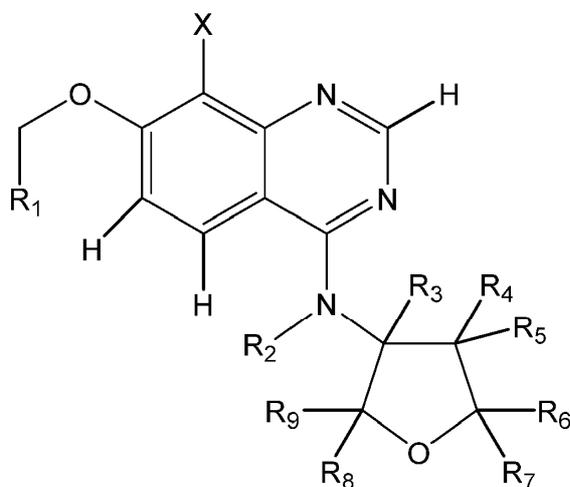
$[\alpha]_D^{20} -54,33^\circ$  (c = 0,10, metanol).

#### Ensayo de inhibición de PDE1

20 Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la siguiente manera: los ensayos se realizaron en muestras de 60 μL que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir 20-25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Tween 20 al 0,02%), 0,1 mg/ml de BSA, AMPc marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permitió que las reacciones continuaran durante 1 hora a temperatura ambiente antes de terminar mezclando con 20 μL (0,2 mg) de esferas de silicato de itrio SPA (PerkinElmer). Las esferas se dejaron reposar durante 1 h en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad con respecto a un control no inhibido (100%) y los valores de Cl<sub>50</sub> se calcularon utilizando XIFit (modelo 205, IDBS).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura.



Compuesto (I)

en donde

- 5 X es halógeno, preferiblemente flúor o cloro o bromo;
- R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con flúor;
- R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- 10 en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- o R<sub>2</sub> junto con R<sub>9</sub> y los átomos que los conectan forman un anillo saturado de cinco miembros;
- R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>
- 15 en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- 20 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro, hidroxilo y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- 25 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>
- en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>
- en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

en donde R<sub>9</sub>, cuando R<sub>9</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, puede formar un anillo alifático saturado de cinco miembros con R<sub>2</sub>

5 en donde el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR<sub>10</sub>

en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

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

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es H o -CH<sub>3</sub>,

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde al menos uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es H.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde ambos R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde al menos cuatro de R<sub>3</sub> a R<sub>9</sub> son H.

15 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es flúor.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es cloro.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

20 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 25 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol;  
 cis-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol;  
 cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina;  
 30 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina;  
 35 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina; y  
 N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

40 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 45 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 50 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;

- 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol, *estereoisómero 1*;  
 cis-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol, *estereoisómero 2*;  
 5 cis-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol, *estereoisómero 1*;  
 cis-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol, *estereoisómero 2*;  
 cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol, *estereoisómero 1*;  
 cis-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 10 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 15 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 20 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 25 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 30 *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 35 *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

- 40 10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

- 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 1*;  
 45 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 3*;  
 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;  
 50 *N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina, *estereoisómero 2*;  
*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina, *estereoisómero 4*;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como medicamento.

- 55 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde dicho trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico seleccionado del grupo que consiste en Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).