

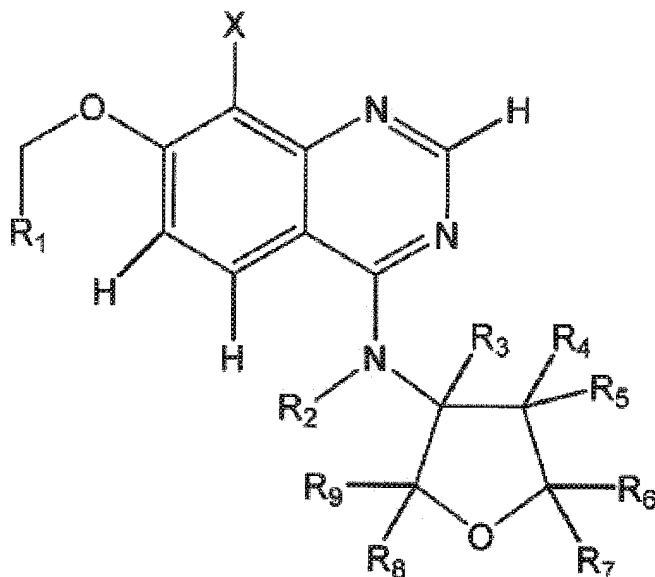
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39837 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; C07D 403/12; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **39837**
- (22) Date de Dépôt : **27.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **04.04.2014 DK 201400194**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/056713 27.03.2015**
- (71) Demandeur(s) : **H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9 2500 Valby (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **RASMUSSEN, Lars Kyhn ; LANGGÅRD, Morten ; KEHLER, Jan**
- (74) Mandataire : **SABA & CO.TMP**
-
- (54) Titre : **QUINAZOLINE-THF-AMINES HALOGÉNÉES EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA PDE1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des quinazoline-THF-amines halogénées utilisées en tant qu'inhibiteurs de la PDE1 ainsi que leur utilisation en tant que médicament, en particulier pour le traitement de troubles neurodégénératifs et de troubles psychiatriques.

REVENDICATIONS

1. Composé présentant la structure



Composé (I)

5

dans laquelle

X est un halogène, de préférence un fluor ou un chlore ou un brome ;

R₁ est sélectionné dans le groupe consistant en H et un alkyle en C₁-C₃, dans lequel l'alkyle peut être facultativement substitué une, deux ou trois fois avec un fluor ;

10

R₂ est sélectionné dans le groupe consistant en H et un alkyle en C₁-C₄

dans lequel l'alkyle en C₁-C₄ est facultativement substitué une ou plusieurs fois avec un ou plusieurs substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en un phényle, un hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons, un cycloalkyle en C₃-C₆, un fluor, un chlore, et un alcoxy de la forme -OR₁₀

15

dans lequel R₁₀ est un alkyle en C₁-C₅ ;

ou R₂ conjointement avec R₉ et les atomes les reliant forment un cycle saturé à cinq chaînons ;

R₃ est sélectionné dans le groupe consistant en H et un alkyle en C₁-C₆

20

dans lequel l'alkyle en C₁-C₆ est facultativement substitué une ou plusieurs fois avec un ou plusieurs substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en un phényle, un hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons, un cycloalkyle en C₃-C₆, un fluor, un chlore, et un alcoxy de la forme -OR₁₀

dans lequel R_{10} est un alkyle en C_1-C_5 ;

R_4 et R_5 indépendamment l'un de l'autre sont sélectionnés dans le groupe consistant en H, un alkyle en C_1-C_6 , un cycloalkyle en C_3-C_6 , un fluor, un chlore, un hydroxy et un alcoxy de forme $-OR_{10}$

5 dans lequel l'alkyle en C_1-C_6 est facultativement substitué une ou plusieurs fois avec un ou plusieurs substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en un phényle, un hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons, un cycloalkyle en C_3-C_6 , un fluor, un chlore, et un alcoxy de la forme $-OR_{10}$

dans lequel R_{10} est un alkyle en C_1-C_5 ;

10 R_6 et R_7 indépendamment l'un de l'autre sont sélectionnés dans le groupe consistant en H et un alkyle en C_1-C_6

dans lequel l'alkyle en C_1-C_6 est facultativement substitué une ou plusieurs fois avec un ou plusieurs substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en un cycloalkyle en C_3-C_6 , un fluor, un chlore, et un alcoxy de la forme $-OR_{10}$

15 dans lequel R_{10} est un alkyle en C_1-C_5 ;

R_8 et R_9 indépendamment l'un de l'autre sont sélectionnés dans le groupe consistant en H et un alkyle en C_1-C_6

dans lequel R_9 , quand R_9 est un alkyle en C_1-C_6 , peut former un cycle aliphatique saturé à cinq chaînons avec R_2

20 dans lequel l'alkyle en C_1-C_6 est facultativement substitué une ou plusieurs fois avec un ou plusieurs substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en un cycloalkyle en C_3-C_6 , un fluor, un chlore, et un alcoxy de la forme $-OR_{10}$

dans lequel R_{10} est un alkyle en C_1-C_5 ;

25 et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables du composé I, les mélanges racémiques du composé I, ou l'énantiomère et/ou l'isomère optique correspondants du composé I, et les formes polymorphes du composé I ainsi que les formes tautomères du composé I.

30 2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R_2 est H ou $-CH_3$.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel au moins l'un de R_6 et R_7 est H.

4. Composé selon la revendication 3, dans lequel à la fois R₆ et R₇ sont H.
5. Composé selon la revendication 1, dans lequel au moins quatre de R₃ à R₉ sont H.
- 5 6. Composé selon la revendication 1, dans lequel X est un fluor.
7. Composé selon la revendication 1, dans lequel X est un chlore.
8. Composé selon la revendication 1 sélectionné dans le groupe consistant en
 - 10 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-chloro-7-méthoxy-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-chloro-7-méthoxy-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 15 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-chloro-7-méthoxy-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - cis-4-(8-fluoro-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole ;
 - cis-4-(8-chloro-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole ;
 - cis-4-(8-bromo-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole ;
 - 20 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazolin-4-amine ;
 - 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxyquinazoline-4-amine ;
 - 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine ;
 - 25 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ;
 - 30 *N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxyquinazoline-4-amine ;
 - 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine ; et

N-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxy-N-méthylquinazoline-4-amine ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces composés.

- 5 9. Composé selon la revendication 1 sélectionné dans le groupe consistant en
8-fluoro-7-méthoxy-N-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
8-fluoro-7-méthoxy-N-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
- 10 8-fluoro-7-méthoxy-N-méthyl-N-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
8-fluoro-7-méthoxy-N-méthyl-N-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
8-chloro-7-méthoxy-N-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
15 *stéréoisomère 1* ;
8-chloro-7-méthoxy-N-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
8-fluoro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
- 20 8-fluoro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
8-fluoro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 3 ;
8-fluoro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
25 *stéréoisomère 4* ;
8-chloro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
8-chloro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
- 30 8-chloro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 3 ;
8-chloro-7-méthoxy-N-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 4 ;

- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
- 5 8-chloro-7-méthoxy-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
- 10 cis-4-(8-fluoro-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyrrole,
stéréoisomère 1 ;
- cis-4-(8-fluoro-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyrrole,
stéréoisomère 2 ;
- cis-4-(8-chloro-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyrrole,
stéréoisomère 1 ;
- 15 cis-4-(8-chloro-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyrrole,
stéréoisomère 2 ;
- cis-4-(8-bromo-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyrrole,
stéréoisomère 1 ;
- cis-4-(8-bromo-7-méthoxyquinazolin-4-yl)hexahydro-2H-furo[3,2-*b*]pyrrole,
20 *stéréoisomère 2* ;
- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazolin-4-
amine, *stéréoisomère 1* ;
- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazolin-4-
amine, *stéréoisomère 2* ;
- 25 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxyquinazoline-4-amine,
stéréoisomère 1 ;
- 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxyquinazoline-4-amine,
stéréoisomère 2 ;
- 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxyquinazoline-4-amine,
30 *stéréoisomère 3* ;
- 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxyquinazoline-4-amine,
stéréoisomère 4 ;

- 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;
- 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;
- 5 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 3* ;
- 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;
- 10 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;
- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;
- 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 3* ;
- 15 8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;
- 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;
- 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;
- 20 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;
- 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;
- 25 *N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxyquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;
- N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxyquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;
- N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxyquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 3* ;
- 30 *N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxyquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;

8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;

5 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 3* ;

8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

10 *N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;

N-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;

N-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 3* ;

15 *N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces composés.

10. Composé selon la revendication 1 sélectionné dans le groupe consistant en
20 8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;

8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(tétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;

25 8-chloro-7-méthoxy-*N*-(3-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 1* ;

8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxyquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 3* ;

30 8-chloro-*N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;

8-chloro-7-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-(2-méthyltétrahydrofuran-3-yl)quinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

N-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxyquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 2* ;

5 *N*-(2,3-diméthyltétrahydrofuran-3-yl)-8-fluoro-7-méthoxy-*N*-méthylquinazoline-4-amine, *stéréoisomère 4* ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces composés.

11. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 10 et un ou plusieurs supports ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation
15 comme médicament.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation
dans le traitement d'un trouble neurodégénératif.

14. Composé selon la revendication 13, dans lequel ledit trouble neurodégénératif est
20 sélectionné dans le groupe consistant en la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation
dans le traitement d'un trouble psychiatrique sélectionné dans le groupe consistant en
25 un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), une dépression, une narcolepsie, un trouble cognitif et un trouble cognitif associé à une schizophrénie (CIAS).