



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA836166

Organización
Digitalización CSA Ltda.

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-92621

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS QUINAZOLIN-2,4-DIONA Y UNA
COMPOSICION FARMACEUTICA PARA PREVENIR O TRATAR
LA ENFERMEDAD NEUROCEBERRAL

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO GYEONGGI-DO, COREA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.244 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092621- -00000-0000

Fecha: 2010-07-29 16:43:36 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: SHIN POONG
PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Corea.

Dirección: 434-4, Moknae-dong,
Ansan-city,
Gyeonggi-do 425-100,
Corea

Domicilio: Gyeonggi-do 425-100,
Corea

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P. 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. IL Hwan CHO

Seonkyeong Apt. #5-1101,
Seongpo-dong, Sangrok-gu,
Ansan-city, Gyeonggi-do 426-767
Corea
2. Eun Bang LEE

Samik Apt. #E-1007, 51,
Yoido-dong, Youngdeungpo-gu,
Seoul 150-894,
Corea
3. Sin Cheol KANG

#205, Geonyang Apt. 1st, Daeyami-dong,
Gunpo-city, Gyeonggi 435-060,
Corea
4. Won Seok KIM

Samhwan Hanjin Apt. #105-403,
Janggok-dong,
Siheung-city, Gyeonggi-do 429-735,
Corea
5. Chul Kyu LEE

Taeyoung Apt. #206-505,
Bonoh 3-dong, Sangrok-gu,
Ansan-city, Gyeonggi-do 426-735
Corea

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/KR2009/000083 Fecha: 8 de enero de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/096667 A4 Fecha: 06 de agosto de 2009

6
Título (54)
NUEVOS DERIVADOS QUINAZOLIN-2,4-DIONA Y UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA PARA PREVENIR O TRATAR LA ENFERMEDAD
NEUROCEREBRAL

7
Clasificación Internacional (51) C07D 239/096

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	KR	30 de enero de 2008	10-2008-0009390

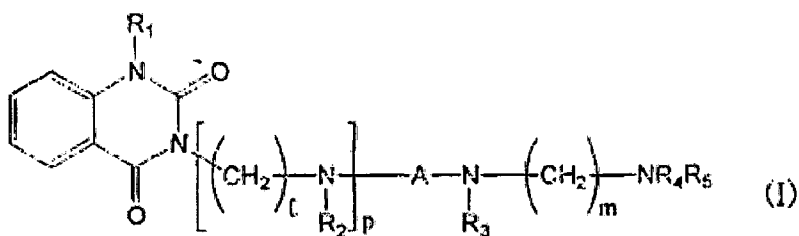
9	Comprobante de pago No.: <u>10-84,638</u>	Fecha: <u>04 de mayo de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-59,116</u>	Fecha: <u>21 de julio de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-59,609</u>	Fecha: <u>22 de julio de 2010</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
☒	Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$364.000.00.
☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☐	Poderes, si fuere el caso.
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/096667 A4

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 70 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Forma PCT//SA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domicillado(s) en

claro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadera(s) inventor(es) de
la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domicillada en

los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
modelo de utilidad correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

- ✓1. CHO, Il Hwan ✓4. KIM, Won Seok
2. CHO, Il Hwan ✓5. LEE, Chul Kyu
✓3. KANG, Sin Cheol

of 1. Sangrok-gu, Ansan-city, Gyeonggi-do 426-767, Korea

2. Youngdeungpo-gu, Seoul 150-894, Korea

3. Daeyami-dong, Gunpo-city, Gyeonggi-do, Korea

4. Janggok-dong, Siheung-city, Gyeonggi-do 429-735, Korea

5. Sangrok-gu, Ansan-city, Gyeonggi-do 426-735, Korea

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Novel quinazoline-2,4-dione derivative, and medical
compositions for the prophylaxis and treatment of
cranial nerve disease containing the same

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of
SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws
Korea

domiciled in

434-4, Molnae-dong, Ansan-city, Gyeonggi-do 425-100,

Republic of Korea

all rights inherent to said invention and that the above mention
company hereby is enabled to apply, in its name, for the correspond
utility patent application, in the Republic of Colombia

Z. H. Cho

CHO, Il Hwan

Dado y firmado hoy/ Given and signed this May 13, 2010

en/in Gyeonggi-do, Korea

KANG, Sin Cheol

Eun B. Lee

LEE, Eun Bang

Firma

Signature

KIM, Won Seok

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

los _____ días del mes de _____ de
200_____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(eron) personalmente _____

_____ a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Notario Público/Notary Public

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ 200_____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

_____ to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

등부 2010년 제 261호

Registered No. 2010-261

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위임장 및 양도증-----에
기게된 신흥제약 주식회사 대표이사
강원준-----

Lee Kyu Hyung-----

attorney-in-fact of ~~SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO.,LTD.~~
SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO.,LTD.
CHANG, Won June/PRESIDENT-----

의 대리인 이 규형-----은
본 공증인의 면전에서 위 본인이 ---
서명날인한 것임을 확인하였다.

appeared before me and admitted
said principal's subscription to
the attached -----
POWER OF ATTORNEY & ASSIGNMENT

2010년 06월 01일

이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on this
1st day of Jun. 2010 at this office.

공증
인가 법무법인 비앤에스

B & S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

서울중앙지방법원

Seoul Central District Prosecutors' Office

서울특별시 강남구 역삼동 824-21
상경빌딩 12층

12F Sang Koung B/D, 824-21,
Yeoksam 1-dong, KangNam-Gu, Seoul, Korea
Baek Soo Hoi

공증담당변호사

Signature of the Notary Public

본 사무소는 법률 제32호에 의거하여
2009년 11월 27일 법무부 장관으로부터
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea, to act as Notary Public Since
27, Nov. 2009 Under Law No.32.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Back Soo Hoi

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of B and S LAW and NOTARY OFFICE Inc.

Certified

5. at Seoul

6. 03/06/2010

7. by The Ministry of Justice

8. No. 10-03-0015271

9. Seal/ stamp

10. Signature

Lim Sang Hwa

Lim Sang Hwa



8

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.22/10b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual 1. CHO, Il Hwan; 2. LEE, Eun Bang; 3. KANG, Sin Cheol; 4. KIM, Won Seok y 5. LEE, Chul Kyu, domiciliados en 1. Songrok-gu, Ansan-city, Gyeonggi-do 426-767, Corea; 2. Youngdeungpo-gu, Seúl 150-894, Corea; 3. Daeyami-dong, Gunpo-city, Gyeonggi-do, Corea; 4. Janggok-dong, Siheung-city, Gyeonggi-do, 429-735, Corea; 5. Sangrok-gu, Ansan-city, Gyeonggi-do 426-735, Corea, declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de "NOVEDOSO DERIVADO DE QUINAZOLINA-2,4-DIONA Y COMPOSICIONES MÉDICAS PARA LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DEL NERVIO CRANEAL QUE CONTIENEN EL MISMO" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de la sociedad **SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, constituida y existente de conformidad con las leyes de Corea, domiciliada en 434-4, Maknae-dong, Ansan-city, Gyeonggi-do 425-100, República de Corea, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 13 de mayo de 2010 en Gyeonggi-do, Corea.

Firma Ilegible
CHO, Il Hwan

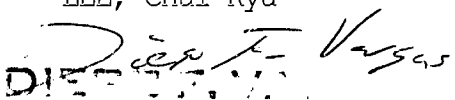
Firma Ilegible
LEE, Eun Bang

Firma Ilegible
Presidente : CHANG, Won June

Firma Ilegible
KANG, Sin Cheol

Firma Ilegible
KIM, Won Seok

Firma Ilegible
LEE, Chul Kyu


DIEGO F. VARGAS

TRADUCCION OFICIAL
ESPAÑOL INGLÉS INGLÉS ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999 1
MINISTERIO DE JUSTICIA

Anexo a dos columnas en coreano e inglés:

Registro No. 2010- 261

CERTIFICADO NOTARIAL

Lee Kyu Hyung, apoderado de CHANG, Won June, Presidente de SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

compareció ante mí y admitió la suscripción de dicho poderdante en el anexo documento de PODER & CESIÓN.

Por el presente se da fe de lo anterior hoy 1 de junio de 2010 en esta oficina.

B & S LAW & NOTARY OFFICE, Inc.

FISCALÍA DEL DISTRITO CENTRAL DE SEÚL

12f Sang KounG B/D, 824-421

Yeeksam 1-dong, KangNam-Gu, Seúl, Corea

Baek Soo Hoi

Firma Ilegible
Firma del Notario Público

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro de Justicia de la República de Corea, para actuar como Notario Público desde el 27 de noviembre de 2009 de acuerdo a la Ley No. 32.

(Respaldo)

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República de Corea

Este documento público

2. ha sido firmado por Baek Soo Hoi

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello estampilla de B and S LAW and NOTARY OFFICE Inc.


TRADUC. ORIGINARIA
ESPAÑOL-INGLÉS- COREANO- JAPONÉS
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Certificado

- | | |
|--|----------------|
| 5. en Seúl | 6. 03/06/2010 |
| 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio | |
| 8. No. 10-03-0015271 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma |
| Sello | Firma Ilegible |
| | Lim Sang Hwa |

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-174710\WPCL002H\COLO-12816-841-001-6

CP:464

Diego F. Vega
ESPANOL - INGLES - INGLES - ESPANOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1996
MINISTERIO DE JUSTICIA

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2009년 8월 6일 (06.08.2009)

(10) 국제공개번호
WO 2009/096667 A4



(51) **국제특허분류:**
C07D 239/06 (2006.01)

(21) **국제출원번호:** PCT/JP2009/000083

(23) **국제출원일:** 2009년 1월 2일 (03.01.2009)

(25) **출원언어:** 한국어

(26) **공개언어:** 한국어

(30) **우선권정보:**
10-2008-0009290 2008년 1월 30일 (30.01.2008) JP

(71) **출원인 (US 음(플) 제의한 모든 지경국에 대하여):** 신
풍 제약 주식회사 (SHIN POONG PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD.) [KP/KP]; 경기도 안산시 목내동
424-4, 425-100 Gyeonggi-do (KP).

(72) **발명가; 점**

(75) **발명가/출원인 (US 에 한하여):** 조일환 (CHO, Il
Hwan) [KR/KR]; 경기도 안산시 상록구 성포동 선경
아파트 5동 1101호, 426-767 Gyeonggi-do (KR). 이은
방 (LEE, Eun Bang) [KR/KR]; 서울 영등포구 여의도
동 51번지 삼익아파트 B동 1007호, 150-894 Seoul
(KP). 강진철 (KANG, Sin Cheol) [JP/JP]; 경기도 군
포시 대야미동 건양아파트 1차 205호, 435-060
Gyeonggi-do (KP). 김원철 (KIM, Won Seol) [JP/JP];
경기도 시흥시 장곡동 삼환한진아파트 105동 403호,
429-735 Gyeonggi-do (KR). 이철규 (LEE, Chul Kyu)
[JP/JP]; 경기도 안산시 상록구 본오 2동 대영아파
트 206동 505호, 426-735 Gyeonggi-do (KR).

(74) **대리인:** 최규팔 (CHOI, Kyu Pal); 서울시 강남구 역삼
동 824-11 한라클레식빌딩 4층, 135-080 Seoul (KR).

(81) **지정국** (별도의 표식이 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, ML, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VI, ZA, ZM, ZW.

(84) **각정국** (별도의 표기가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): AFIPG (BW, GI, GM, IE, LS, MW, MZ, HA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, DJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

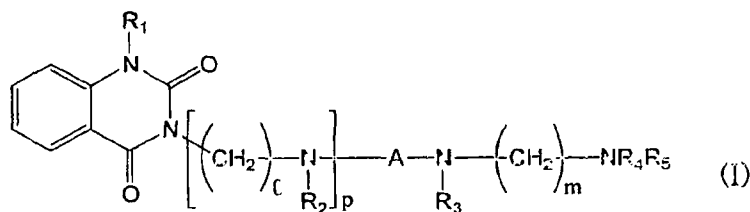
공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구법의 보정서와 함께 (조약 제 19 조(1))

(88) 국제조사보고서 공개일: 2009년 10월 3일
지구별위 보직서의 공개일: 2009년 12월 3일

(54) Title: NOVEL QUIAZOLINE-2,4-DIONE DERIVATIVE, AND MEDICAL COMPOSITIONS FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CRAWFORD DISEASE CONTAINING THE SAME

(54) **발명의 명칭:** 신규한 퀸다졸린-2,4-디온 유도체 및 이의 함유유하느노신경질환 예방 및 치료용 의약품 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a novel quinazoline-2,4-dione derivative of chemical formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, and to medical compositions for the prophylaxis and treatment of cranial nerve disease containing a compound of Chemical formula (I) as an active component.

(57) **요약서:** 본 발명은 화학식 (I)의 신규한 퀴놀론-2,4-디온 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 화학식 (I)의 화합물을 유효성분으로 포함하는 보신정제 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물에 관한 것이다.

[illegible]

WO 2009/096667 A4

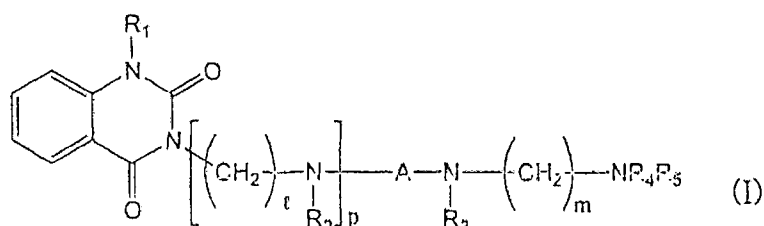
12

【TITLE OF THE INVENTION】

NOVEL QUINAZOLINE-2,4-DIONE DERIVATIVE, AND MEDICAL COMPOSITIONS FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CRANIAL NERVE DISEASE CONTAINING THE SAME

【TECHNICAL FIELD】

The present invention relates to a novel quinazoline-2,4-dione derivative of formula (I)



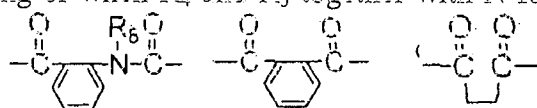
wherein

R₁ is hydrogen or alkyl;

each of R₂ and R₃ is independently selected from hydrogen, alkyl, -COR₆, -SO₂R₇, or substituted or unsubstituted phenyl or benzyl, wherein R₆ is alkyl, alkoxy, phenyl, phenyloxy or benzyloxy, each of which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxy, methoxy, ethoxy or nitro, and R₇ is unsubstituted or substituted lower alkyl or aryl;

A is -(CH₂)_n- or -CH₂CH=CHCH₂-, wherein n is an integer selected from 2 to 4;

R₄ is hydrogen and R₅ is hydrogen or benzoyl unsubstituted or substituted with one or more of halogen, hydroxy, alkoxy or nitro in benzene ring or when R₄ and R₅ together with N form a ring, R₄ and R₅ form a divalent moiety of



wherein R₆ is hydrogen or alkyl;

each of l and m is independently an integer selected from 2 to 4; and

p is an integer of 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) as an active ingredient for preventing or treating neurological brain diseases

【BACKGROUND ART】

Neurological brain diseases progress by the death of nerve cells for a short or long time and result in fatal loss of brain function. Stroke is one of the cerebrovascular diseases most frequently generated. Because cranial nerve disorders in patients in the vigorous age group from the forties to fifties have remarkably increased, it is pointed out as not only an individual issue but also a national issue.

There are largely two kinds of stroke: cerebral infarction and cerebral hemorrhage. Cerebral infarction results from necrosis of brain tissue caused by a blockage of blood supply to brain

tissue brought on by thrombus and so forth. Cerebral hemorrhage, on the other hand, results from loss of blood due to ruptured blood vessels in the brain. Although the pathogenesises of cerebral infarction and cerebral hemorrhage are different, their symptoms are often similar.

The standard method for treating the acute period of infarction is currently thrombolysis. The time period before starting treatment and after onset of cerebral infarction is very important, and it is known that the patient's functional status can be improved when a thrombolytic agent is administered within 3 hours after onset of cerebral infarction.

The cause of brain cell necrosis due to ischemia has been elucidated by many researchers, and the main pathway is suggested as excitable toxicity by excessive neurotransmitter, oxidative toxicity by stress, zinc toxicity, apoptosis and so forth.

Glutamate, which is one of the excitable toxic substances, is an excitable neurotransmitter of the central nervous system, and it reacts with NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor. Death of nerve cells is induced when glutamate is overproduced by ischemia. It is recently reported that these excitable toxicities may be the main mechanism of nerve cell's death by ischemic stroke as well as epilepsy. If the supply of oxygen-glucose to nervous tissue after ischemia is reduced, glutamate which is an excitable neurotransmitter, is accumulated in the junction between neurons. And then, nerve cell's death by excessive activity of NMDA glutamate receptor mainly occurs. Therefore, nerve cell's death by ischemic stroke can be suppressed by using antagonist of NMDA glutamate receptor.

Free radicals are also one of the main mechanisms of nerve cell death. An increase of free radicals by ischemia and others in nerve cells induces destruction of membrane lipid by lipid peroxidation, damage of nucleic acid by oxygen radicals, denaturation of protein and the like. This results in fatal damage to essential factors for cell survival. Many researchers have reported that ischemia leads to increases of active oxygen in the brain, reactive oxygen species in Parkinson's disease, Huntington's disease and Alzheimer's disease, catalase (a radical-scavenging enzyme), activity of Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) and Fe^{2+} .

As mentioned above, although many mechanisms are revealed to treat cranial nerve disorders, development of new drugs is delayed because of problems about efficacy and toxicity.

The present inventors found out that natural substances are released from living *Eisenia Andrei* and *Eisenia fetida* given electrostimulation while we studied them from folk remedies long used in the Orient. And we discovered that specific compounds of these substances show the

valid protection of cranial nerves. Many derivative compounds including new compounds isolated from natural products were synthesized based on this discovery. It was learned that quinazoline-2,4-dione derivative compound of formula (I) and a salt thereof have a superior effect on protecting the activity of nerve cells, and we perfected the present invention.

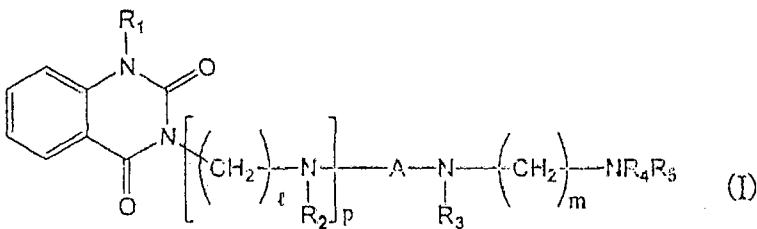
【DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION】

【PURPOSE OF THE INVENTION】

The purpose of the present invention is to provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition comprising said compound as an active ingredient for preventing or treating neurological brain diseases.

【TECHNICAL MEANS】

The present invention provides a novel quinazoline-2,4-dione derivative of formula (I)



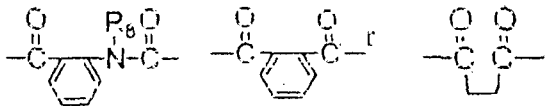
wherein

R₁ is hydrogen or alkyl;

each of R₂ and R₃ is independently selected from hydrogen, alkyl, -COP₆, -SO₂R₇, or substituted or unsubstituted phenyl or benzyl, wherein R₆ is alkyl, alkoxy, phenyl, phenyloxy or benzyloxy, each of which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxy, methoxy, ethoxy or nitro, and R₇ is unsubstituted or substituted lower alkyl or aryl;

A is -(CH₂)_n- or -CH₂CH=CHCH₂-, wherein n is an integer selected from 2 to 4;

R₄ is hydrogen and R₅ is hydrogen or benzoyl unsubstituted or substituted with one or more of halogen, hydroxy, alkoxy or nitro in benzene ring or when R₄ and R₅ together with N form a ring, R₄ and R₅ form a divalent moiety of



wherein R₆ is hydrogen or alkyl;

each of l and m is independently an integer selected from 2 to 4; and

p is an integer of 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used herein, the term “alkyl” refers to alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, for example, an aliphatic hydrocarbon chain including straight chain, branched chain or cyclic form such as

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-methylpentyl, hexyl and cyclohexyl.

The term "lower alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain having from 1 to 4 carbon atoms.

The term "alkoxy" refers to -O-alkyl, wherein "alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain having from 1 to 4 carbon atoms.

The compounds of formula (I) can be used in forms of pharmaceutically acceptable salts thereof and the pharmaceutically acceptable salts include conventionally known acid addition salts or alkali metal salts in the art.

Typical examples of formula (I) according to the present invention are follows:

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide;

N-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid ethyl ester;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]methylamino}butyl)acetamide;

3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;

N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroxybenzamide;

3-{3-[4-((N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl)amino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}benzamide;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid tert-butyl ester;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}methanesulfonamide;

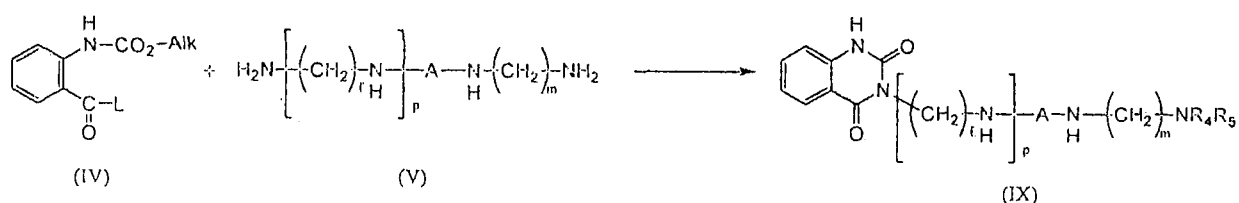
N-(4-{benzyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide;
 (4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid ethyl ester;
 3-[[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzylamino}butyl)-N-benzylamino]propyl]-1H-quinazoline-2,4-dione;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]ethoxycarbonylamino}butyl)carbamic acid ethyl ester;
 (4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]methansulfonylamino}butyl)methansulfonamide;
 N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hydroxybenzamide;
 N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hydroxybenzamide;
 N-{3-[acetyl-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)amino]propyl}-4-hydroxybenzamide;
 N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)butyl]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide;
 3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)ethylamino]propylamino}ethyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]propylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]-2-butenylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 (4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester;
 1-methyl-3-(3-{4-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindole-2-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]ethylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]hexylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester;

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-hexylamino}butylamino)propyl]-1H-quinazoline-2,4-dione;
 (4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester;
 1-hexyl-3-(3-{4-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl)heptanoic amide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2,2,2-trifluoroacetamide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino}butyl}-2,2,2-trifluoroacetamide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2-methoxyacetamide;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl)carbamic acid benzyl ester;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-4-methylbenzenesulfonylamino}butyl)-4-methylbenzenesulfonamide;
 or
 3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pyrrolidine-1-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione.

The compound of formula (1) can be prepared by the reactions as described in the following reaction schemes I to III. Therefore, it is another object of the present invention to provide such preparation processes.

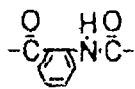
However, the following reaction schemes illustrate most general preparation processes of the present invention. The processes for preparing the compound of formula (1) according to the present invention are not limited to the following illustrated reaction schemes. The compound of formula (1) can be prepared by various processes known in the arts.

Reaction scheme I



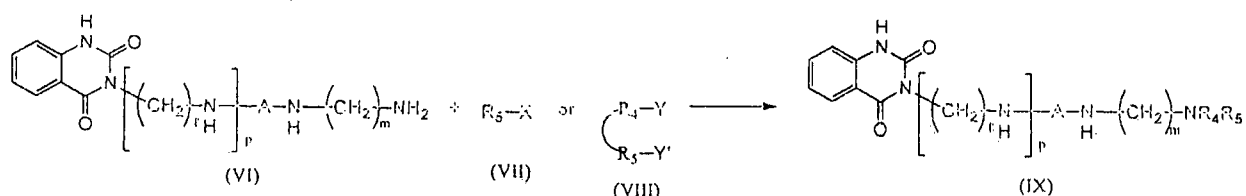
By reacting the benzoic acid derivative compound (IV) having an alkoxy carbonylamino substituent at position 2 with amine compound (V) in which A is suitably selected to form a ring under the existence or the absence of solvent, a quinazoline 2,4-dione derivative of primary amine compound (IX) having a quinazoline 2,4-dione skeleton structure may be obtained, wherein R_4 and R_5 are hydrogens. Alternatively, by increasing stoichiometric amounts of the compound (IV), a quinazoline 2,4-dione derivative of compounds (IX) in which R_4 and R_5 form cyclic quinazoline-2,4-dione with H atom may be obtained. Ring fusion reaction under the absence of solvents should be carried out at a temperature sufficient to melt two reactants.

In the above reaction scheme, A, l, m and p are the same as defined above, R_4 and R_5 represent hydrogens, or when R_4 and R_5 together with N form a ring, R_4 and R_5 form a divalent moiety of



and Alk represents alkyl. L represents a leaving group that is preferably hydroxy, alkoxy or halogen.

Reaction scheme II

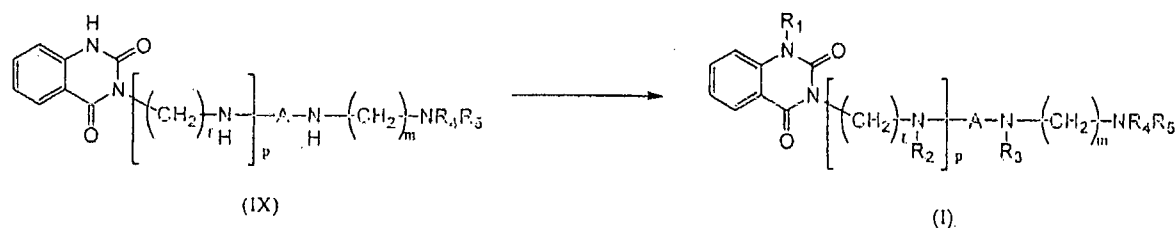


By the reaction of the compound (VI) with the compound (VII) or (VIII) having R_4 and R_5 substituents, a quinazoline-2,4-dione derivative of the compound (IX) in which R_4 and R_5 are suitably introduced into terminal primary amine may be obtained, wherein the reaction may be carried out under the existence of solvents, fusion reaction may be carried out under the absence of solvents or condensation reaction may be carried out, if X is hydroxy.

The condensation reaction may be carried out by using DCC (dicyclohexyl carbodiimide) or EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide). Alternatively, the compound (IX) may be obtained by conversing carboxyl group into more reactive group such as acid anhydride or acid chloride and then reacting it with the compound (VI).

In the above reaction scheme, A, R₄, R₅, l, m and p are the same as defined above, R₃ is not H, X represents hydroxy, halogen, alkoxy or -OR₅, Each of Y and Y' is hydroxy, halogen, alkoxy or when Y and Y' form a ring, Y and Y' form -O-.

Reaction scheme III



By substituting at least one hydrogen of the compound of formula (IX) with R₂ and/or R₃, a quinazoline-2,4-dione derivative of the compound (I) may be obtained, wherein R₂ and R₃ are suitably introduced into amine position, R₁ is hydrogen, and at least one of R₂ and R₃ is not hydrogen. In case of obtaining the compound in which R₂ and R₃ are the same substituents, R₂ and R₃ substituents can be introduced at once.

In case of obtaining the compound in which R₂ and R₃ are different substituents, R₂ substituent can be first introduced into the compound (IX) to obtain the quinazoline-2,4-dione derivative of the compound (I) that R₁ and R₃ are hydrogen, and then R₃ substituent can be introduced in the presence of organic solvent and base. On the other hand, R₃ substituent can be first introduced into compounds (IX) and then R₂ substituent can be introduced into the R₃ substituted compound to obtain the quinazoline-2,4-dione derivative of the compound (I) in which R₂ and R₃ are suitably substituted and R₁ is hydrogen.

Also, after the desired substituents are introduced into the secondary amine position of the compound (IX), the quinazoline-2,4-dione derivative of the compound (I), in which R₁ is alkyl and the desired substituents are introduced, can be obtained by alkylation of position 1 in quinazoline ring with an alkylating agent under the existence of base or additional deprotection subsequent to the alkylation. Alkyl halide, dialkyl sulfate or alkyl sulfonate can be used as the above alkylating agent.

In the above reaction scheme, A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, l, m and p are the same as defined above, and R₃ is not H. More specific reaction conditions are described in the following Examples 1 to 42.

On the other hand, the compound of formula (1) according to the present invention prepared by the above processes can be subjected to further isolation and purification by conventional post-treatment methods or can be prepared as a corresponding, pharmaceutically acceptable salt by

conventional methods. The salt, as generally known to skilled artisans, should be pharmaceutically acceptable and not toxic. Several salts can be used to produce the compound of the present invention and a non-toxic, pharmaceutically acceptable salt thereof.

The pharmaceutically acceptable salt of the compound according to the present invention includes acid addition salts or alkali metal salts. Such acid addition salt may be, but not limited thereto, a salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, acetic acid, benzenesulfonic acid, methanesulfonic acid, phosphoric acid, nitric acid, formic acid, propionic acid, succinic acid, glucolic acid, lactic acid, malic acid, orotic acid, nicotinic acid, adipic acid, tartaric acid, citric acid, ascorbic acid, maleic acid, benzoic acid, salicylic acid, fumaric acid, camrylic acid or carboxylic acid, and such alkali metal salt may be, but not limited thereto, a salt of sodium, potassium, lithium, magnesium or calcium.

Additionally, the present invention provides a pharmaceutical composition which is useful for preventing or treating neurological brain diseases as aforementioned by combining the quinazoline-2,4-dione derivative compound of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salt thereof with a pharmaceutically acceptable carrier.

The compound of formula (I) according to the present invention is useful for treating a disease caused by normal or abnormal degeneration of the neurological brain system or protecting the nerve cells therefrom, as proven by the results of the following examples.

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient with a pharmaceutically acceptable carrier, for preventing or treating neurological brain system disorder, degenerative neurological brain disease or nervous system dysfunction. More specifically, a pharmaceutical composition according to the present invention is useful for preventing or treating the disease which is selected from neurological dysfunction, failing memory, cerebrovascular insufficiency, local brain injury, focal brain trauma, diffuse brain trauma, spinal cord injury, cerebral ischemia, cerebral hemorrhage, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, dementia, cerebral infarction, embolic occlusion, thrombotic occlusion, reperfusion following acute ischemia, transient ischemic attack, perinatal hypoxic-ischemic injury, cardiac arrest, intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, Willis aneurysm, acute infantile hemiplegia, whiplash, shaken-infant syndrome, Alzheimer's disease, Pick's disease, diffuse Lewy body disease, progressive supranuclear palsy (Steel-Richardson syndrome), multi-system degeneration (Shy-Drager syndrome), chronic epileptic conditions associated with neurodegeneration, motor neuron diseases, amyotrophic lateral

sclerosis, primary lateral sclerosis, degenerative ataxias, cortical basal degeneration, subacute sclerosing panencephalitis, Huntington's disease, Parkinson's disease, synucleinopathies, primary progressive aphasia, spinal muscular atrophy and spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease), multiple sclerosis, Tay-Sach's disease, spastic paraplegia, prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, epilepsy, plexopathy or neuropathy; and for memory improvement.

The pharmaceutical composition of the present invention can be prepared by combining a compound of the present invention with a pharmaceutically acceptable inactive carrier in the form of solid or liquid and may be formulated into an appropriate pharmaceutically acceptable form for administration. The above formulation may be prepared in the form of immediate release or sustained release, which would be well known to a skilled artisan. The pharmaceutical composition may be formulated into tablets, pills, granules, powders, capsules, suspensions, syrups, elixirs, solutions, emulsions or injections for oral, intravenous or parenteral administration. The pharmaceutical composition may be formulated into tablets, capsules, powders, microgranules, sterilized solutions or suspensions for rectal administration or in the form of suppositories.

The above pharmaceutically acceptable carrier may include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, maltitol, starch, acacia gum, alginate, gelatin, calcium phosphate, calcium silicate, cellulose, methyl-cellulose, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, water, methylhydroxybenzoate, propylhydroxybenzoate, talc, magnesium stearate or mineral oils. Additionally, the above pharmaceutically acceptable carrier may include diluents or additives such as fillers, extenders, bonding agents, wetting agents, disintegrants, surfactants, etc.

The solid formulation for oral administration may be in the form of tablets, pills, powders, granules, capsules, etc. and may include at least one additive, for example, such as starch, calcium carbonate, sucrose, lactose and gelatin, or lubricants such as magnesium stearate, talc, etc. The liquid formulation for oral administration may be in the form of suspensions, solutions, emulsions, syrups, etc. and may include diluents such as water and liquid paraffin, wetting agents, sweeteners, aromatics or preservatives. The formulation for parenteral administration may be in the form of sterilized solutions, non-aqueous solvents, suspensions, emulsions, lyophilizations or suppositories. Non-aqueous solvents and suspensions include propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils such as olive oil, injectable esters such as ethyloleate, etc. Witapsol, macrogol, tween 61, cacao oil, lauryl oil, glycerogellatin and the like as a carrier for suppositories may be used.

The desirable dose of the compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof included in the pharmaceutical composition of the present invention varies depending on the condition, weight, age and gender of the subject, severity of the disease, drug form, and route and period of administration, and may be chosen by those skilled in the art. For example, it is generally recommended to administer at the amount ranging from 0.01 to 500 mg/kg, preferably, 0.1 to 100 mg/kg by weight/day of the compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof, but it is not limited to this scope. A single dose may be administered or it may be divided into several times per day or week.

Additionally, the pharmaceutical composition of the present invention may include 0.001 to 50 weight %, preferably 0.1 to 50 weight % of the compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof, on the basis of total weight of the composition, but it is not limited to this scope.

【ADVANTAGEOUS EFFECTS】

A quinazoline-2,4-dione derivative, a pharmaceutically acceptable salt thereof and a composition comprising the quinazoline-2,4-dione derivative and the pharmaceutically acceptable salt thereof according to the present invention have effects on suppression of cell death in the brain, protection of nerve cells, anti-oxidation, anti-convulsion and relaxation of blood vessels, and thus are useful for preventing or treating the aforementioned various diseases for example, stroke, Alzheimer's disease and epilepsy as well as enhancing memory.

【BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS】

Figure 1 shows the anti-stroke effect of compound 3 in a middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. The red color (stained) represents the normal brain area and the white color (unstained) represents the occlusion area. 100 mg/kg of compound 3 and 2000 mg/kg of citicoline were administered at 1 hour and right before inducing stroke (eight mice were used in each experiment group).

Figure 2 shows an effect of compound 3 on the suppression of oxidative stress induced by NMDA of brain cells in mice. "Normal control" is normal cells without any treatment, and "negative control" is brain cells with treatment of 300 μ M NMDA. 125 μ g/mL and 250 μ g/mL of compound 3 were administered (compounds-treated groups). Marks of #, * and ** are intended to show the significant difference of $P < 0.05$, as compared with each corresponding control, in cases of carrying out ANOVA and Student-t test (#; to compare normal control with negative control; and * and **; to compare compounds-treated groups with negative control).

23

【CONCRETE EMBODIMENTS FOR CARRYING OUT THE INVENTION】

The present invention will be more specifically explained by reference to the following examples, which are provided by way of illustration and are not intended as limiting.

Example 1

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione(Compound 1)

1) Preparation of ethyl 2-ethoxycarbonylamino benzoate:

Ethyl 2-amino benzoate (20g, 0.12mol) was dissolved in 140mL xylene and ethyl chloroformate (13.8mL, 0.15mol) was added thereto. After reacting under reflux for 3 hours, the solvent was removed by distillation under reduced pressure. 30 mL petroleum ether was added to the residue and cooled. The title compound of white solid (26g, 90.5%) was obtained by gathering the formed solid through the filtration process and by concentration and crystallization of the filtered solution.

¹H NMR(CDCl₃) : 10.51(s,1H), 8.43(dd,1H), 8.01(dd,1H), 7.51(t,1H), 7.01(t,1H), 4.37(q,2H), 4.22(q,2H), 1.40(t,3H), 1.32(t,3H);

2) Preparation of 3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione:

Ethyl 2-ethoxycarbonylamino benzoate (8.0g, 33.7mmol) and N,N'-bis-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine (8.87g, 43.8mmol) were melted with heating. After stirring for 4 hours at 125-135 °C, isopropylalcohol was added thereto and concentrated hydrochloric acid was added to form solid.

The solid obtained by the filtration process was dissolved in water and neutralized with sodium hydroxide aqueous solution. After removal of water by distillation under reduced pressure, silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound in oil form (5.0g, 43%).

¹H NMR(D₂O) : 7.43(dd,1H), 7.30(t,1H), 6.83(m,2H), 3.73(t,2H), 2.59(t,2H), 2.52(t,2H), 2.46(t,6H), 1.66(m,2H), 1.56(m,2H), 1.37(m,4H);

Example 2

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione(Compound 2)

(Process 1)

Ethyl 2-ethoxycarbonylamino benzoate (4.9g, 20.6mmol) and N,N-bis-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine (2.1g, 10.3mmol) was melted with heating. After stirring for 5 hours at 125-135 °C, 25mL isopropylalcohol was added thereto to make a solid and dried under reduced pressure after filtration to give the title compound of white solid (3.3g, 64%).

¹H NMR(CDCl₃) : 8.05(d,2H), 7.62(t,2H), 7.22(t,2H), 7.15(d,2H), 4.11(t,4H), 2.62(m,8H), 1.94(m,4H), 1.55(s,4H);

(Process 2)

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione(2.1g, 6.0mmol) and ethyl 2-ethoxycarbonylamino benzoate (1.6g, 6.6mmol) was melted at 125~135 °C. After 5 hours, 20mL isopropylalcohol was added thereto to make a solid and dried under reduced pressure after filtration to give the title compound of white solid (2.2g, 74%) which is the same as the compound obtained by Process 1.

Example 3

Hydrochloride acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide (Compound 3)

After 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione(3g, 6.1mmol) was dissolved in 60mL pyridine, acetic anhydride (0.7mL, 7.3mmol) was added thereto. After 2 hours, pyridine was removed by distillation under reduced pressure. Dichloromethane and water were added to the remaining residue, and each layer was separated in the solution after the formed solid was removed by the filtration process. Concentrated hydrochloric acid was added to the aqueous layer, and pH was adjusted to 2-3. After removal of water by distillation under reduced pressure, silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound (1.1g, 32%).

¹H NMR(MeOD) : 7.97(m,2H), 7.61(m,2H), 7.17(m,4H), 4.14(m,2H), 4.02(m,2H), 3.47(m,4H), 3.07(m,4H), 2.12(m,5H), 1.96(m,2H), 1.73(m,4H);

By treating compound 1.0g of the above Example 3 with ion exchange resin, compound in base form, N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide (0.65g) was obtained.

¹H NMR(MeOD) : 7.89(m,2H), 7.53(m,2H), 7.15-7.01(m,4H), 3.97(m,4H), 3.40(t,2H), 3.32(q,2H), 2.54(m,4H), 2.05(d,3H), 1.94-1.83(m,4H), 1.61-1.44(m,4H);

Example 4

N-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide (Compound 4)

After 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (2g, 4.1mmol) was dissolved in 50mL pyridine, acetic anhydride (1.0mL, 10.2mmol) was added. After 2 hours, pyridine was removed by distillation under reduced pressure, and silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound (2.1g, 90%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.40(s,2H), 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.17(m,4H), 3.86(m,4H), 3.27(m,8H), 1.95(m,6H), 1.80(m,4H), 1.43(m,4H);

Example 5

Hydrochloric acid salt of [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid ethyl ester (Compound 5)

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione(2g, 4.1mmol) was dissolved in 20mL hexamethylphosphoramide with heating, cooled and ethyl chloroformate (0.4mL, 4.1mmol) was added thereto. After 2 hours, silica gel column-chromatography of the reaction mixture was performed to give the title compound of yellow solid (0.48g, 20%)

¹H NMR(MeOD) : 8.00(t,2H), 7.63(q,2H), 7.21(q,2H), 7.14(m,2H), 4.15(t,2H), 4.09(q,2H), 4.02(t,2H), 3.36(m,4H), 3.05(m,4H), 2.10(m,2H), 1.95(m,2H), 1.71(t,4H), 1.21(bs,3H);

Example 6

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]methylamino}butyl)acetamide (Compound 6)

Hydrochloride acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide (2g, 3.5mmol) was dissolved in 80mL dichloromethane and 10mL methanol. Triethylamine (0.45g, 4.5mmol) and paraformaldehyde (0.14g, 4.5mmol) was added thereto and stirred for 2 hours at room temperature. After concentration of the solvent, 40mL methanol and sodium borohydride (0.76g, 20.2mmol) were added thereto and stirred for 15 hours. After removal of methanol by distillation under reduced pressure, silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of white solid (1.2g, 62%).

¹H NMR(MeOD) : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.19(m,2H), 7.11(m,2H), 4.02(m,4H), 3.46-3.36(m,4H), 2.69-2.52(m,4H), 2.41,2.34(s,3H), 2.10(d,3H), 1.98-1.90(m,4H), 1.63-1.51(m,4H);

Example 7

3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 7)

Ethyl 2-ethoxycarbonylamino benzoate (7g, 29.5mmol) and N-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine 2.1g (14.8mmol) were melted at 140°C. After 3 hours, 50mL isopropylalcohol was added thereto for solid formation, filtered and dried under reduced pressure. The title compound of yellow solid was obtained (3.2g, 50%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.18(m,4H), 3.90(m,4H), 2.50(m,4H), 1.69(m,2H), 1.58(m,2H), 1.39(m,2H);

Example 8

Dihydrochloric acid salt of N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroxybenzamide (Compound 8)

4-hydroxybenzoic acid(1.13g, 8.2mmol), 1-hydroxybenzotriazole(1.27g, 9.4mmol), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (1.94g, 9.4mmol) and N,N'-diisopropylethylamine (1.64mL, 9.4mmol) were added in 20mL dimethylsulfoxide and stirred for 15 minutes. 3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione (2.18g, 6.3mmol) dissolved in dimethylsulfoxide 10mL was added thereto and stirred at 50 °C with heating. After 5 hours, dimethylsulfoxide was removed, the remaining solution was dissolved in methanol with concentrated hydrochloric acid. After the removal of methanol, silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of white solid (1.6g, 47%).

¹H NMR(D₂O) : 7.91(d,1H), 7.74(t,1H), 7.63(d,2H), 7.33(t,1H), 7.16(d,1H), 6.87(d,2H), 4.07(t,2H), 3.53(t,2H), 3.20(m,8H), 2.11(m,4H), 1.91(s,4H);

Example 9

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 9)

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione(2g, 4.1mmol) was dissolved in 60mL tetrahydrofuran and sodium hydroxide (0.3g, 8.1mol) aqueous solution 60mL and was cooled. Benzyl bromide (0.48mL, 4.1mmol) was added dropwise thereto. After 15 hours, formed solids were filtered and the

27

filtrate was distilled under reduced pressure. Silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of white solid (0.28g, 12%).

¹H NMR(CDCl₃) : 7.91(dd,2H), 7.48(m,4H), 7.29-7.04(m,7H), 4.13(t,2H), 3.92(t,2H), 3.57(s,2H), 3.13(t,2H), 3.04(t,2H), 2.51(m,4H), 2.30(m,2H), 2.00(m,2H), 1.78(m,2H), 1.63(m,2H);

Example 10

Hydrochloric acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}benzamide (Compound 10)

In the above Example 5, benzoyl chloride (0.69g, 4.9mmol) was used instead of ethyl chloroformate. The same procedure described in the above Example 5 was performed to give the title compound of white solid (0.2g, 7.8%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.94-7.84(m,2H), 7.65(m,2H), 7.38(m,2H), 7.22-7.01(m,7H), 3.96-3.72(m,4H), 3.48-3.16(m,4H), 2.89-2.64(m,4H), 1.96-1.82(m,4H), 1.62-1.34(m,4H);

Example 11

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid tert-butyl ester(Compound 11)

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (2g, 4.1mmol) was dissolved in pyridine 20ml and then cooled. 0.93g di-tert-butyl dicarbonate (4.3mmol) was added thereto. After 3 hours, pyridine was removed under reduced pressure, and silica gel column chromatography was performed to give the title compound of yellow solid (0.25g, 10.4%).

¹H NMR(MeOD) : 7.99(m,2H), 7.60(m,2H), 7.22-7.09(m,4H), 4.04(m,4H), 3.25(t,4H), 2.59(m,4H), 1.90(m,4H), 1.60-1.48(m,4H), 1.40(s,9H);

Example 12

Hydrochloric acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}methansulfonamide (Compound 12)

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione(2g, 4.1mmol) was dissolved in hexamethylphosphoramide 10mL with heating. Dichloromethane 30mL was added thereto and cooled, and then methansulfonyl chloride (0.5g, 4.3mmol) was added thereto. After 2 hours, dichloromethane was removed

under reduced pressure and silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of white solid (0.67g, 27%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.93(m,2H), 7.64(m,2H), 7.20(m,4H), 3.97(t,2H), 3.91(t,2H), 3.17(m,4H), 2.90(s,3H), 2.89(m,4H), 1.97(m,2H), 1.35(m,2H), 1.61(s,4H);

Example 13

N-(4-{benzyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide (Compound 13)

3-3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl-1H-quinazoline-2,4-dione (0.28g, 0.48mmol) was dissolved in 5mL dichloromethane. Triethylamine (0.13mL, 0.96mmol) and acetic anhydride (0.06mL, 0.58mmol) were added thereto and stirred for 1 hour. The organic layer was separated by addition of water and dried with magnesium sulfate. After filtration and concentration, silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of oil form (0.12g, 40%).

¹H NMR(MeOD) : 7.96(t,2H), 7.58(m,2H), 7.32(d,2H), 7.25-7.06(m,7H), 4.01(m,4H), 3.64,3.59(s,2H), 3.41(m,2H), 3.29(m,2H), 2.54(m,4H), 2.09,2.04(s,3H), 1.98-1.85(m,4H), 1.63-1.49(m,4H);

Example 14

(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid ethyl ester (Compound 14)

In the above Example 4, hydrochloric acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide 3g (5.3mmol) and ethyl chloroformate 0.6mL(6.3mmol) were used, instead of 3-(3-4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylaminopropyl)-1H-quinazoline-2,4-dione and acetic anhydride. The same procedure of the above Example 4 was performed to give the title compound of white solid (1.1g, 34%) in the mix-solvent of pyridine and dichloromethane.

¹H NMR(CDCl₃) : 10.40(d,2H), 8.06(m,2H), 7.56(m,2H), 7.17(m,4H), 4.10(m,6H), 3.50-3.30(m,8H), 2.10(s,3H), 1.97(m,4H), 1.55(d,4H), 1.21(m,3H);

Example 15

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzylamino}butyl)-N-benzylamino]propyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 15)

In the above Example 9, the title compound (0.4g, 15%) was obtained by filtering white solids formed by reaction of 15 hours.

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.88(d,2H), 7.61(t,2H), 7.27-7.13(m,14H), 3.38(t,4H), 3.46(s,4H), 2.39(t,4H), 2.29(s,4H), 1.72(m,4H), 1.36(s,4H);

Example 16

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]ethoxycarbonylamino}butyl)carbamic acid ethyl ester (Compound 16)
3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione(2g, 4.1mmol) was dissolved in 40mL pyridine and ethyl chloroformate (0.46mL, 4.9mmol) was added thereto. After 2 hours, pyridine was removed under reduced pressure and dichloromethane and water was added to the remaining residue. After each layer was separated, dichloromethane was removed and silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of yellow solid (0.61g, 24%).

¹H NMR(CDCl₃) : 8.09(d,2H), 7.58(t,2H), 7.20(t,2H), 7.12(d,2H), 4.09(m,8H), 3.35-3.25(m,8H), 1.96(m,4H), 1.52(s,4H), 1.21(t,6H);

Example 17

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (Compound 17)

In the above Example 11, the title compound of white solid (0.3g, 11%) was obtained by taking another fraction of silica gel column-chromatography.

¹H NMR(CDCl₃) : 10.08(bs,2H), 8.09(d,2H), 7.56(t,2H), 7.19(t,2H), 7.12(d,2H), 4.05(m,4H), 3.30-3.20(m,8H), 1.94(t,4H), 1.51(s,4H), 1.42(s,18H);

Example 18

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]methansulfonylamino}butyl)methansulfonamide (Compound 18)

In the above Example 12, the title compound of white solid (0.24g, 9.1%) was obtained by taking another fraction of silica gel column-chromatography.

¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.36(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(t,2H), 7.16(m,4H), 3.90(t,4H), 3.21-3.13(m,8H), 2.88(s,6H), 1.34(m,4H), 1.56(s,4H);

Example 19

N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hydroxybenzamide (Compound 19)

N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroxybenzamide (1.27g, 2.72mmol) was dissolved in 10mL pyridine and acetic anhydride (0.4mL, 4.07mmol) was added thereto. After 2 hours, pyridine was removed by distillation under reduced pressure and dichloromethane and water were added thereto. The organic layer was separated and removed. After concentration under reduced pressure, the remaining residue was treated by silica gel column-chromatography and ion exchange resin to give the title compound of oil form (0.06g, 4.3%).

¹H NMR(MeOD) : 8.00(d,1H), 7.70(d,2H), 7.63(t,1H), 7.21(t,1H), 7.16(d,1H), 6.80(d,2H), 4.09(t,2H), 3.39(m,6H), 2.77(m,4H), 2.12,2.09(s,3H), 1.99-1.82(m,4H), 1.59(m,4H);

Example 20

N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hydroxybenzamide (Compound 20)

In the above Example 19, the title compound of oil form (0.06g, 4.0%) was obtained by taking another fraction of silica gel column-chromatography and treating the fraction with CG-50 ion exchange resin.

¹H NMR(MeOD) : 7.99(m,1H), 7.70(d,2H), 7.61(m,1H), 7.17(m,2H), 6.80(d,2H), 4.01(m,2H), 3.42(m,6H), 2.87(m,4H), 2.10(s,3H), 1.97-1.90(m,4H), 1.64(m,4H);

Example 21

N-{3-[acetyl-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)amino]propyl}-4-hydroxybenzamide (Compound 21)

In the above Example 19, the title compound of white solid (0.53g, 35.4%) was obtained by taking another fraction of silica gel column-chromatography.

¹H NMR(MeOD) : 7.98(t,1H), 7.70(dd,2H), 7.60(m,1H), 7.15(m,2H), 6.80(dd,2H), 3.99(m,2H), 3.42-3.30(m,10H), 2.09(t,3H), 2.07(t,3H), 1.92-1.78(m,4H), 1.55(m,4H);

Example 22

N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)butyl]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide (Compound 22)

In the above Example 4, 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-quinazoline-2,4-dione (1g, 2.3mmol) was used instead of 3-(3-4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylaminopropyl)-1H-quinazoline-2,4-dione. The same procedure of the above Example 4 was performed to give the title compound of white solid (0.89g, 81%) in the mix-solvent of pyridine and dichloromethane.

¹H NMR(MeOD) : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.16(m,4H), 4.02(m,4H), 3.42(m,4H), 2.09(d,3H), 1.95(m,2H), 1.64(m,4H);

Example 23

3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)ethylamino]propylamino}ethyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 23)

In the above Example 7, N,N'-bis(2-aminoethyl)-1,3-propanediamine 2.4g (14.8mmol) was used instead of N-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine. The same procedure of the above Example 7 was performed to give the title compound of yellow solid (3.7g, 55%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.88(d,2H), 7.59(t,2H), 7.14(m,4H), 3.92(t,4H), 2.65(t,4H), 2.47(m,4H), 1.43(m,2H);

Example 24

3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]propylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 24)

In the above Example 7, N,N'-bis(3-aminopropyl)-1,3-propanediamine 2.8g (14.8mmol) was used instead of N-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine. The same procedure of the above Example 7 was performed to give the title compound of white solid (2.9g, 41%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.91(d,2H), 7.63(t,2H), 7.17(m,4H), 3.92(t,4H), 2.49(t,8H), 1.70(m,4H), 1.49(m,2H);

Example 25

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]-2-butenylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 25)

In the above Example 7, N,N'-bis(3-aminopropyl)-2-butene-1,4-diamine 2.96g(14.8mmol) was used instead of N-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine. The same procedure of the above Example 7 was performed to give the title compound of white solid (4.5g, 62%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.91(d,2H), 7.62(t,2H), 7.17(m,4H), 5.51(s,2H), 3.91(t,4H), 3.06(s,4H), 2.47(m,4H), 1.68(m,4H);

Example 26

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (Compound 26)

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (2g, 2.9mmol) was dissolved in 10mL tetrahydrofuran and 10mL dichloromethane and cooled. Sodium hydride (0.2g, 8.3mmol) and methyl iodide (0.6mL, 9.6mmol) were added thereto and stirred for 2 hours. After the solvent was concentrated under reduced pressure, silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of oil form (1.9g, 91%).

¹H NMR(CDCl₃) : 8.21(d,2H), 7.66(t,2H), 7.24(t,2H), 7.18(d,2H), 4.09(t,4H), 3.59(s,6H), 3.26-3.19(m,8H), 1.91(m,4H), 1.48(s,4H), 1.40(s,18H);

Example 27

Dihydrochloric acid salt of 1-methyl-3-(3-{4-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 27)

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (1.3g, 2.5mmol) was dissolved in 20mL methanol, concentrated hydrochloric acid was added thereto and stirred. After methanol was concentrated, the title compound of white solid (1.3g, 88%) was obtained by crystallization.

¹H NMR(D₂O) : 7.81(d,2H), 7.71(t,2H), 7.25(t,2H), 7.19(d,2H), 4.04(t,4H), 3.34(s,6H), 3.13(m,8H), 2.10(m,4H), 1.89(s,4H);

Example 28

Dihydrochloric acid salt of 3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindole-2-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 28)

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione (1.06g, 3.1mmol) and diethyl phthalate (0.68g, 3.1mmol) was heated and stirred at 125~130°C. After 3 hours, 25mL isopropylalcohol and concentrated hydrochloric acid were added thereto for forming a solid. Silica gel column-chromatography of the solid obtained by filtration was performed to give the title compound of white solid (0.25g, 15%).

^1H NMR(D_2O) : 7.77(d,1H), 7.71(m,4H), 7.61(m,1H), 7.19(t,1H), 6.99(d,1H), 3.98(t,2H), 3.71(t,2H), 3.10(m,8H), 2.06(m,4H), 1.81(s,4H);

Example 29

Dihydrochloric acid salt of 3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]ethylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 29)

In the above Example 7, N,N'-bis(3-aminopropyl)ethylenediamine (2.5g, 14.3mmol) was used instead of N-(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine. The same procedure of above Example 7 was performed to form a solid and concentrated hydrochloric acid was then treated to give the title compound of white solid (1.5g, 9.5%) in methanol.

^1H NMR(D_2O) : 7.91(d,2H), 7.64(m,2H), 7.25(m,2H), 7.07(d,2H), 4.07(t,4H), 3.48(s,4H), 3.21(t,4H), 2.12(m,4H);

Example 30

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]hexylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester (Compound 30)

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid tert-butyl ester (2g, 3.4mmol) was dissolved in 40mL tetrahydrofuran. Sodium hydride (0.16g, 6.7mmol) and 1-bromohexane (0.67g, 4.0mmol) were added thereto and stirred under reflux. The solvent was concentrated under reduced pressure, and silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of white solid (0.52g, 23%).

^1H NMR(MeOD) : 7.99(m,2H), 7.61(m,2H), 7.20(m,2H), 7.12(dd,2H), 4.04(m,4H), 3.26(m,4H), 2.74(m,6H), 1.93(m,4H), 1.54(m,6H), 1.40(s,9H), 1.29(s,6H), 0.88(t,3H);

Example 31

Dihydrochloric acid salt of 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-hexylamino}butylamino)propyl]-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 31)

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]hexylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester 0.4g (0.6mmol) was deprotected by the same procedure of the above Example 27 and separated by chromatography to give the title compound of white solid (0.1g, 26%).

¹H NMR(MeOD) : 7.97(m,2H), 7.60(m,2H), 7.20(m,2H), 7.11(t,2H), 4.13(t,2H), 4.04(t,2H), 3.04(m,4H), 2.75(t,2H), 2.67(m,4H), 2.10(m,2H), 1.91(m,2H), 1.79(m,2H), 1.70(m,2H), 1.55(m,2H), 1.30(m,6H), 0.88(t,3H);

Example 32

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (Compound 32)

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (3g, 4.3mmol) was dissolved in 120mL acetonitrile. Potassium carbonate (3.45g, 25.0mmol) and 1-bromohexane (3.5g, 21.1mmol) were added thereto and stirred for 3 hours under reflux. The solvent was concentrated under reduced pressure, and silica gel column-chromatography of the remaining residue was performed to give the title compound of colorless oil form (3.7g, 99%).

¹H NMR(CDCl₃) : 8.13(d,2H), 7.57(t,2H), 7.14(t,2H), 7.09(d,2H), 4.01(m,8H), 3.13(m,8H), 1.84(m,4H), 1.64(m,4H), 1.36(s,18H), 1.41-1.25(m,16H), 0.82(t,6H);

Example 33

Dihydrochloric acid salt of 1-hexyl-3-(3-{4-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 33)

(4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (2g, 2.3mmol) was de-protected by the same procedure as the above Example 27 and crystallized in ethanol to give the title compound of white solid (1.07g, 63%).

¹H NMR(MeOD) : 8.15(d,2H), 7.78(m,2H), 7.43(d,2H), 7.30(t,2H), 4.17(m,8H), 3.09(t,2H), 2.12(m,4H), 1.84(s,4H), 1.72(m,4H), 1.45-1.35(m,12H), 0.91(t,6H);

Example 34

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester (Compound 34)

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-

quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid tert-butyl ester (0.4g, 0.7mmol) was reacted with heptanoic anhydride (0.2g, 0.8mmol) instead of acetic anhydride of above Example 4. The title compound of white solid (0.37g, 88%) was obtained by the same procedure as the above Example 4.

¹H NMR(CDCl₃) : 8.10(m,2H), 7.58(m,2H), 7.26-7.10(m,4H), 4.08(m,4H), 3.49-3.23(m,8H), 2.23(t,2H), 1.95(m,4H), 1.66-1.50(m,6H), 1.43(d,9H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);

Example 35

Hydrochloric acid salt of [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}heptanoic amide (Compound 35)

Using [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester (0.36g, 0.5mmol), the title compound of white solid (0.2g, 61%) was obtained by the same procedure as the above Example 31.

¹H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.13(m,4H), 4.14(t,2H), 4.05(m,2H), 3.45(m,4H), 3.02(m,4H), 2.35(m,2H), 2.10-1.95(m,4H), 1.76-1.55(m,6H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);

Example 36

Hydrochloric acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2,2,2-trifluoroacetamide (Compound 36)

In the above Example 3, trifluoroacetic anhydride 1.5g (7.3mmol) was used instead of acetic anhydride, and the title compound of yellow solid (0.6g, 15.8%) was obtained by the same procedure as the above Example 3.

¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.25-7.13(m,4H), 4.14(m,2H), 4.06(m,2H), 3.54(m,4H), 3.01(m,4H), 2.07(m,4H), 1.74(m,4H);

Example 37

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butyl}-2,2,2-trifluoroacetamide (Compound 37)

The title compound of white solid (1.1g, 26.4%) was obtained by taking another fraction of silica gel column-chromatography and solid formed in the above Example 36.

¹H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.62(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.03(m,4H), 3.50(m,8H), 2.01(m,4H), 1.65(m,4H);

Example 38

Hydrochloric acid salt of N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2-methoxyacetamide (Compound 38)

Starting material of above Example 5 0.5g (1.0mmol) and methoxyacetyl chloride (0.12g, 1.1mmol) instead of ethyl chloroformate were used. The same procedure of the above Example 5 was performed to give the title compound of white solid (0.1g, 16.4%).

¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.14(m,4H), 4.05(m,2H), 3.48-3.32(m,7H), 3.01(m,4H), 2.12-2.01(m,4H), 1.70(m,4H);

Example 39

Hydrochloric acid salt of [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid benzyl ester (Compound 39)

Benzyl chloroformate 1.05g (6.1mmol) instead of acetic anhydride of the above Example 3 was used, and the same procedure of the above Example 3 was performed to give the title compound of yellow solid (0.34g, 8.4%).

¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.33-7.19(m,7H), 7.13(t,2H), 5.08(s,2H), 4.13(t,2H), 4.00(m,2H), 3.41(m,4H), 3.00-2.92(m,4H), 2.06(m,2H), 1.96(m,2H), 1.69(bs,4H);

Example 40

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-methylbenzenesulfonamide (Compound 40)

Instead of methanesulfonyl chloride of the above Example 12, p-toluenesulfonyl chloride 1.4g (7.3mmol) was used. The same procedure of above Example 12 was performed in methanol and then CG-50 ion exchange resin was treated to give the title compound of white solid (0.3g, 8%).

¹H NMR(MeOD) : 7.95(d,2H), 7.66(d,2H), 7.58(m,2H), 7.33(d,2H), 7.18-7.08(m,4H), 4.02(m,4H), 3.23(t,2H), 3.15(t,2H), 2.55(q,4H), 2.39(s,3H), 1.89(m,4H), 1.63(m,2H), 1.52(m,2H);

Example 41

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-4-methylbenzenesulfonylamino}butyl)-4-methylbenzenesulfonamide (Compound 41)

In the above Example 40, the title compound of white solid (1.27g, 26%) was obtained by taking another fraction of silica gel column-chromatography.

¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.40(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(m,6H), 7.32(d,4H), 7.17(m,4H), 3.36(t,4H), 3.08(m,3H), 2.35(s,6H), 1.75(m,4H), 1.42(s,4H);

Example 42

Dihydrochloric acid salt of 3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pyrrolidine-1-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione (Compound 42)

Starting material 1.5g (4.3mmol) of the above Example 28 was used, and succinic anhydride (0.43g, 4.33mmol) instead of diethyl phthalate was used. The same procedure of the above Example 28 was performed to give the title compound of yellow solid (0.23g, 11%).

¹H NMR(MeOD) : 8.05(d,1H), 7.67(m,1H), 7.25(t,1H), 7.20(d,1H), 4.16(t,2H), 3.61(t,2H), 3.07(m,8H), 2.72(s,4H), 2.12(m,2H), 1.97(m,2H), 1.82(m,4H);

It will be explained in detail that the compound of the above formula (I) according to the present invention has excellent effects as a neuro-protecting agent, by the following Examples using the compounds prepared by the above Examples.

The following Experimental Examples are set forth to aid in the understanding of the invention, and should not be construed to limit in any way the invention set forth in the claims which follow thereafter.

<Experimental Example 1> Experiment of anti-stroke effect in middle cerebral artery occlusion (MCAO) model

Male rats of SD species with 290-300g of body weight were used as laboratory animals, and 8 rats were used in each experiment group. The operation was performed by using the method of Nagasawa et al. (Nagasawa, H. and Gogure, K. 1989, Stroke, 20: 1037-1043).

The rats were anesthetized by Ketamine, and the operation was performed as body temperature

was maintained using thermoplate. The cerebral region was incised following the median line of the neck, and the left common carotid artery, internal carotid artery and external carotid artery were separated, taking care not to damage the vagus nerve. The common carotid artery and external carotid artery were ligatured, and a probe was inserted into the internal carotid artery from the branch point of the internal and external carotid arteries. And then the fundus of the middle cerebral artery was occluded by ligature just on the upper side of the insertion region. A probe was made by heating the end of a 4-0 nylon surgical suture (Dafilon, B.Braun, Germany) and cut into 30mm. The 7-9mm end of the probe was coated with the mixture of silicon (Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Germany) and curing agent (Optosyl-Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Germany), and the thickness was to be 0.3-0.4mm. After the intervention of the probe insertion and the animals came out of the anesthetic, individuals in which neurological deficit symptom (right direction circling) was observed were included in the ischemia group.

After 3 hours of ischemia, the inserted probe was removed to reperfuse blood circulation. The brain was extracted after 24 hours, followed by histological staining.

The compound 3 was administered at a programmed time before or after insertion of the probe with oral or intravenous administration. TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) staining was performed to estimate the damage of brain tissue by ischemia. Procephalon of the extracted brain was sliced into 2mm of sequential slice by using brain matrix (ASI instrument, Warren, MI, USA). The slices were put into 2% of TTC solution and incubated at 37°C for 60 minutes for staining. The TTC stained brain slice was fixed in 10% of formalin buffer and the front of the each slice was photographed with a digital camera. The infarcted areas (cm^2) that were not stained with deep red in each acquired image were measured using an image analyzer, and total infarcted volume (cm^3) was calculated by multiplying the thickness of the slices

As a result, the oral administration (100mg/kg) of compound 3 showed the inhibitory effect that percentage of cerebral infarcted volume was 22.3% and 69.8% compared to negative control by oral administration done by an hour and right before inducing stroke. Citicoline (2g/kg) administered as a positive control was observed 51.1 and 37.8 % each (Table 1 and Figure 1).

In the experiment, the probe was removed after stroke induction so that circulation was reperfused. Compound 3 was then administered in a split time with 5mg/kg dose, the inhibitory effect of necrosis volume of 62.7% was observed even though administration was performed 12 hours after reperfusion. On the other hand, MK-801 administered as a positive control

showed the maximum effect at 30 minutes after reperfusion (Table 2). Therefore, Compound 3 has obvious effects on prevention and treatment of stroke, and may also be applied to patients whose treatment was delayed after the onset of stroke.

Table 1. Anti-stroke effect by oral administration

Treatment time (before inducing ischemic stroke)	Compound 3 (100 mg/kg, po)		Citicoline (2 g/kg, po)	
	Infarcted volume (cm ³ ,Mean ± standard deviation)	Inhibitory percentage compared to negative control(%)	Infarcted volume (cm ³ ,Mean ± standard deviation)	Inhibitory percentage compared to negative control (%)
0	0.14±0.02	69.8	0.28±0.04	37.8
1	0.35±0.07	22.3	0.22±0.03	51.1

* Infarcted volume of negative control 0.45±0.03

Table 2. Anti-stroke effect by intravenous administration

Treatment time (After reperfusion)	Compound 3 (5 mg/kg, iv)		MK-801 (1 mg/kg, iv)	
	Infarcted volume (cm ³ ,Mean ± standard deviation)	Inhibitory percentage compared to negative control(%)	Infarcted volume (cm ³ ,Mean ± standard deviation)	Inhibitory percentage compared to negative control (%)
-0.5	0.14±0.03	67.2	0.19±0.06	55.4
0.5	0.12±0.03	72.3	0.21±0.04	50.2
1	0.20±0.04	53.8	0.31±0.02	27.0
2	0.22±0.02	49.9	0.33±0.02	22.8
4	0.22±0.09	47.9	0.28±0.08	34.4
6	0.17±0.04	60.9	0.37±0.06	13.3
12	0.16±0.04	62.7	0.39±0.06	8.7
18	0.37±0.03	13.5	0.40±0.08	7.4
24	0.36±0.08	16.3	0.39±0.05	8.8

* Infarcted volume of negative control 0.43±0.02

<Experimental Example 2> Inhibitory effect of excitable neurotoxicity in mixed culture of nerve cells-glial cells

Isolation and culture of nerve cells were performed by Choi's method (Choi, D. W. 1985, Neurosci. Lett., 58: 293-297). That is, the cortex was isolated in fetus ICR mouse that was 14 days pregnant, and then single cells were obtained from the tissue using pipette. The cells were aliquoted into 2 × 10⁵/well density in a 24-well plate (Falcon) in which glial cells of cerebral cortex had been cultured in an incubator maintained at 37°C with 5% CO₂ for over 3 weeks. The culture medium was supplemented with MEM (minimum essential medium, Sigma), 2mM glutamine, 21mM glucose, 26.5mM bicarbonate, 10% fetal bovine serum (FBS). In 3-5 days after aliquot, 10 μM Ara-C (cytosine arabinoside) was treated to suppress proliferation of neuroglia. And it was treated with 100 μM NMDA and 1μg/mL or 2μg/mL of each sample

(compound) to induce the death of nerve cells due to excitable toxicity for 20 minutes, in 12-15 days after aliquot. Because of nerve cell death, lactate dehydrogenase (LDH) accumulated in proportion to the number of dead cells. In 24 hours after drug treatment, the amount of dehydrogenase (LDH) released to outside of cells was measured by using an LDA measurement kit (CytoTox 96, Promega). After the reaction was completed, the change of absorbance depending on the amount of LDH was measeured by using a microplate spectrophotometer.

The inhibitory effect on cell death compared with negative control was shown in Table 3, and it showed a significant effect.

Table 3. Protecting effect on NMDA-induced nerve cell death in mixed culture of nerve cells-glial cells

Compound	Inhibitory effect of cell death by NMDA-induced excitable neurotoxicity, %		Compound	Inhibitory effect of cell death by NMDA-induced excitable neurotoxicity, %	
	1 μ g/ ml	2 μ g/ ml		1 μ g/ ml	2 μ g/ ml
MK-801	49.0	63.6	21	19.6	16.6
1	16.1	2.4	22	17.0	14.0
2	11.0	0.7	23	36.0	32.2
3	45.5	54.4	24	27.4	30.3
4	22.3	7.4	25	35.2	28.8
5	11.4	39.4	26	8.8	29.7
7	26.0	39.7	27	33.7	36.0
8	20.0	28.2	28	23.1	22.4
9	21.4	33.3	29	8.5	29.5
10	15.4	13.7	30	38.3	44.4
11	15.0	ND	32	32.0	29.8
12	5.7	2.6	33	14.6	65.1
13	17.4	23.0	35	32.5	35.7
14	18.9	26.9	36	32.2	18.4
15	22.4	22.3	37	27.3	25.0
16	18.1	ND	38	33.5	13.5
17	21.0	10.7	39	30.8	17.1
18	44.4	21.0	40	ND	34.5
19	40.1	45.2	41	ND	28.5
20	36.4	42.5	42	24.6	21.8

ND: Not detected

<Experimental Example 3> Inhibitory effect on H₂O₂-mediated cytotoxicity in SH-SY5Y cells

SH-SY5Y cells that are oriented by nerve cell line from humans were cultured with 3 × 10⁴ cell concentration in 96 well plate, and the sample was treated. After 30 minutes, 200 μ M hydrogen peroxide was treated to induce toxicity for 24 hours. After the reaction was completed, the survival rate of cells was measured by MTT assay.

As a result, it was identified that the survival rate of SH-SY5Y cells was positively correlated with the concentration of Compound 4, and it showed about 35% of protecting effect on cells in the concentration of 100 μ g/ml (Table 4).

Table 4. Inhibitory effect on oxidative toxicity induced by hydroperoxide

concentration	inhibitory percentage (%)
5 μ g/ml	2.0 $\pm$ 0.4
50 μ g/ml	18.1 $\pm$ 2.1
100 μ g/ml	34.5 $\pm$ 5.8

<Experimental Example 4> Inhibitory effect on ZnSO₄-mediated cytotoxicity in SH-SY5Y cells

SH-SY5Y cells were cultured with 3×10^4 cell concentration in 96 well plates, and the compound (50 μ g/ml) was treated. After 30 minutes, 600 μ M of zinc sulfate was treated to induce toxicity for 24 hours and survival rate of cells was measured by MTT assay. The result showed an inhibitory effect of 9.1 to 21.7% on toxicity (Table 5).

Table 5. Inhibitory effect on zinc-induced toxicity

compound	inhibitory percentage (%)
2	21.7 $\pm$ 4.1
3	17.6 $\pm$ 3.5
12	12.7 $\pm$ 4.3
35	9.1 $\pm$ 1.8

<Experimental Example 5> Inhibitory effect on ROS production in brain cells

Oxidative stress was measured to test inhibitory effects on the production of reactive oxygen species (ROS) by using DCF-DA, which is a fluorescent probe. Brain cells were obtained from brain cortex of mouse to prepare cell solution with 2×10^6 cells/ml. Each brain cell was treated with 11 μ M of DCF-DA followed by reaction in 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ incubator for an hour. After washing twice, Compound 3 was treated with a concentration of 125 μ g/ml and 250 μ g/ml. At the same time, 300 μ M of NMDA was treated and it was incubated in 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ incubator for 24 hours. After the reaction was completed, fluorescence that showed reactive oxygen in reaction solution was measured by using fluorescence spectrophotometer (excitation

480nm/emission, 535nm). As a result, Compound 3 suppressed the oxidative stress induced by NMDA of nerve cells in a dose-dependent manner (Figure 2).

ROS inhibitory effect of compounds was represented to the dose suppressing 50% of production of reactive oxygen compared to control. It was observed to increase of the activity of superoxide dismutase (SOD), an enzyme that plays a key role in the production of reactive oxygen, and a rate of increase was represented compared to control. The activity of superoxide dismutase (SOD) was measured by using a kit acquired in Sigma. As a result, most of the compounds showed lower doses of ID₅₀ compared to MK-801, which is positive control. It indicates that they have a superior effect with lower doses than MK-801.

Table 6. Inhibitory effect on ROS production in mouse brain cells

compound	ROS inhibitory effect	compound	ROS inhibitory effect
	ID ₅₀ (μg/ml)		ID ₅₀ (μg/ml)
MK-801	164.8±17.6	27	21.9±16.1
1	73.0±14.1	28	30.9±13.7
3	108.3±27.2	29	10.1±17.3
5	24.4±10.5	30	79.5±15.7
7	17.7±17.3	32	14.4±7.6
8	102.7±20.4	33	172.7±19.7
13	87.3±10.9	35	140.0±18.6
14	90.1±12.2	37	22.9±17.3
22	172.5±23.6	38	136.1±11.0
23	55.5±27.2	39	32.3±20.0
24	122.4±32.4	40	31.0±8.1
25	104.0±32.5	41	27.2±18.6
		42	137.7±21.0

Table 7. Effect on increase of superoxide dismutase (SOD) activity in mouse brain cells

compound	Increase of SOD activity	compound	Increase of SOD activity
	100 µg/ml, compared to control		100 µg/ml, compared to control
MK-801	-0.5±2.9	21	-0.3±3.7
1	0.7±5.6	22	3.7±0.8
2	2.8±4.0	23	4.0±1.0
3	3.2±2.7	24	6.9±3.8
4	0.6±2.2	25	1.6±9.3
5	2.5±2.8	26	0.7±5.7
7	ND	27	2.4±7.8
8	ND	28	ND
9	ND	29	3.0±1.1
10	ND	30	6.2±6.2
11	2.3±3.4	32	0.3±7.1
12	2.8±1.8	33	ND
13	7.6±2.9	35	3.4±7.9
14	2.7±1.0	36	4.9±1.2
15	1.3±3.1	37	2.0±5.8
16	7.5±2.3	38	3.2±4.9
17	0.3±0.0	39	19.0±6.3
18	ND	40	8.3±3.2
19	ND	41	2.0±0.9
20	ND	42	1.6±2.6

Antagonistic effects of the compounds on NMDA receptor examined in Experimental Examples 2 to 5 demonstrated that the compounds of the present invention may be used as a drug not only to treat ischemic stroke but also to prevent and treat degenerative brain disease related to this receptor, such as epilepsy, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, and traumatic brain injury or spinal cord injury. It may also be used for memory improvement.

<Experimental Example 6> Experiment of anti-convulsant effect

An experiment was performed by the method of Ali et al. (Ali, A. et al. 2006, Pharmacological Reports, 58: 242-245). A 10mg/kg dose of compound was intraperitoneally administered to identify the anti-convulsant effect and the effect was observed (Table 8). Researching the process of activity was performed by the Anti-epileptic Drug Development Program (ADD) of NIH during development of the anti-convulsant drug. One of the assessed items of anti-convulsant activity in the first step of this program is the pentylenetetrazole (PTZ) test. After administration of the testing drug, 30mg/kg dose of PTZ was subcutaneously administered and it was observed for at least 30 minutes. After 10mg/kg of the testing drug was administered, assessment was performed by estimating the initiation time of convulsion, duration until convulsion completely disappeared and mortality rate. It was assessed as having an anti-convulsant effect when a single episode of clonic spasm was not shown over 5 seconds on at least one of the 4 laboratory animals after PTZ administration.

Table 8. Anti-convulsant effect of compounds

compound	Initiation time of convulsion (min)	Duration of convulsion (min)	Induction percentage of convulsion(%)	mortality rate(%)
negative control	5.0±0.7	46.7±3.3	100(23/23)	70(17/23)
positive control Diazepam	N.D.**	N.D.**	0(0/6)	0(0/6)
1	16.1±9.0*	43.9±9.0	83(5/6)	67(4/6)
2	12.9±3.7**	35.7±7.1	100(6/6)	67(4/6)
3	34.7±7.7**	11.8±5.6**	50(6/12)	17(2/12)
7	3.1±0.3	42.9±8.7	100(6/6)	67(4/6)
9	4.4±0.7	39.3±10.3	100(6/6)	67(4/6)
10	5.8±1.4	49.9±5.4	100(6/6)	17(1/6)
11	10.1±4.9	44.9±5.8	100(6/6)	17(1/6)
12	13.7±6.2*	39.3±8.8	100(6/6)	67(4/6)
14	8.5±1.8*	2.9±2.1**	100(6/6)	0(0/6)
15	25.7±7.2**	34.3±7.2	83(5/6)	83(5/6)
16	7.6±1.7	6.4±2.3**	100(6/6)	0(0/6)
18	19.1±8.4**	5.2±3.4**	83(5/6)	0(0/6)
19	38.7±1.5**	1.8±2.7**	50(3/6)	0(0/6)
20	44.7±11.0**	0.9±1.9**	50(3/6)	0(0/6)
21	22.2±11.9**	6.7±3.1**	67(4/6)	0(0/6)
22	15.2±9.0*	7.0±3.2**	83(5/6)	0(0/6)
23	9.3±2.5*	28.7±8.6*	100(6/6)	33(2/6)
24	6.1±1.7	35.7±8.4	100(6/6)	50(3/3)
25	6.2±1.5	48.3±5.9	100(6/6)	83(5/6)
26	15.4±9.0*	33.0±9.5	83(5/6)	50(3/6)
27	8.4±2.6	35.8±9.8	100(6/6)	50(3/6)
28	4.8±2.2	26.9±6.5*	100(6/6)	0(0/6)
29	18.2±9.1**	30.3±11.1	83(5/6)	17(1/6)
30	15.9±9.0*	44.1±9.0	83(5/6)	83(5/6)
32	11.3±4.5*	29.8±12.0	100(6/6)	50(3/6)
33	16.1±2.2**	36.6±7.6	100(6/6)	83(5/6)
35	5.4±1.6	33.3±7.3	100(6/6)	33(2/6)
36	8.9±2.3*	25.1±9.7*	100(6/6)	33(2/6)
38	16.0±9.0*	11.2±7.3**	83(5/6)	17(1/6)
39	9.5±2.8*	19.8±6.4**	100(6/6)	0(0/6)
40	11.2±2.4**	42.3±8.5	100(6/6)	83(5/6)
42	9.8±4.1*	18.2±8.6**	100(6/6)	17(1/6)

Each value represents mean value (n=6) of measurement (In the case of negative control, n=23)

*: Statistical significance compared with control (95% confidence)

**: Statistical significance compared with control (99% confidence)

N.D.: Not Detected

<Experimental Example 7> Relaxing effect on thoracic aorta in rats

After male rats of SD species (250-300g) were anesthetized by inhalation of ether, their thoracic aortas were extracted and put into a Krebs buffer (mM; 114NaCl 118, 11NaHCO₃ 27.3, 11KCl 4.8, 11MgSO₄ 1.2, 11KH₂PO₄ 1.0, 11CaCl₂ 1.25, 11glucose 11.1). 2mm of aortic ring was made under

dissecting microscope and cultured in an organ bath to measure the tension of blood vessels. The organ bath was filled with Krebs buffer and saturated with 95% O₂, 5% CO₂ to maintain dissolved oxygen and physiological pH. Changing of tension was measured by a tension meter (Hugo-sachs, model K30) and recorded by physiological recorder (Coulbourn polygraph). The length of the blood vessels was increased step by step to make 1.0g of basal tension for 90 minutes. The equilibrated blood vessel was contracted by phenylephrine (0.5 μM). When the contraction furrow reached equilibrium, compounds were added, followed by observation of relaxation response.

A result that Compound 3 was added with the dose of 50 μg/mL, 100 μg/mL and 200 μg/mL was listed in Table 9, and Compound 3 dose-dependently relaxed the thoracic aorta of rats contracted by phenylephrine (Table 9). The result that each compound was administered with a dose of 67 μg/mL was listed in Table 10, and this result may be presumed to delay cell death and induce the revival of death cells, owing to the increase of the bloodstream by the expansion of a blood vessel in a body.

Table 9. Dose-dependent relaxing effect on muscles of blood vessels

	Dose (μg/ mL)	Relaxation percentage (%), (Mean ± standard deviation)
Control	-	0
Compound 3	50	16.2±4.4
	100	44.2±8.5
	200	65.6±7.1

Each value represents mean value± standard deviation (n=3) of measurement.

Table 10. Relaxing effect on compounds on muscles of the blood vessel of thoracic aorta

Compound	Relaxation percentage (%)	Compound	Relaxation percentage (%)
MK-801	ND	21	2.6
1	12.8	22	ND
2	10.9	23	20.4
3	27.4	24	ND
4	7.7	25	20.0
5	19.2	26	3.7
7	56.8	27	ND
8	35.7	28	8.3
9	95.5	29	ND
10	4.9	30	40.4
11	10.9	32	ND
12	10.9	33	38.5
13	9.3	35	42.6
14	ND	36	ND
15	ND	37	7.9
16	ND	38	88.2
17	51.7	39	54.8
18	42.4	40	ND
19	11.8	41	7.1
20	15.2	42	14.6

Each value represents mean (n=3) of measurement.

ND: Not Detected

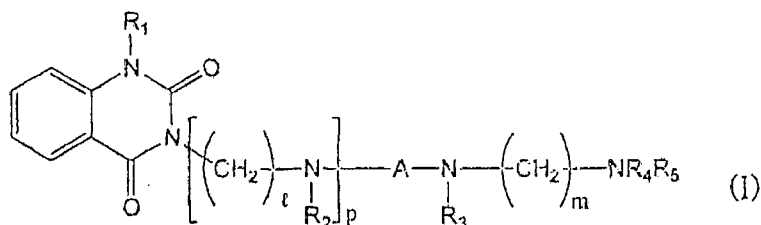
A superior relaxing effect of muscles of the blood vessel was observed, compared with control in most compounds.

【INDUSTRIAL APPLICABILITY】

As mentioned above in the examples, the compounds of the present invention show an anti-stroke effect, antagonistic effect on NMDA receptor, inhibitory effect on H_2O_2 toxicity and $ZnSO_4$ toxicity in nerve cells, antioxidant effect in nerve cells, anti-convulsant effect and relaxing effect of thoracic aorta. Therefore, they can be used as a drug to prevent and treat aforementioned various diseases such as stroke, nerve system functional disorder, memory loss, cerebrovascular dysfunction, damage of brain and spinal cord, cerebral ischemia, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and epilepsy.

【Claim 1】

A quinazoline-2,4-dione compound of formula (I)



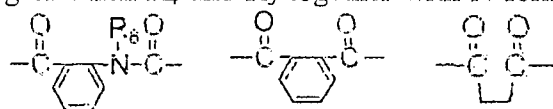
wherein

R₁ is hydrogen or alkyl;

each of R₂ and R₃ is independently selected from hydrogen, alkyl, -COR₆, -SO₂R₇, or substituted or unsubstituted phenyl or benzyl, wherein R₆ is alkyl, alkoxy, phenyl, phenyloxy or benzyloxy, each of which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxy, methoxy, ethoxy or nitro, and R₇ is unsubstituted or substituted lower alkyl or aryl;

A is -(CH₂)_n- or -CH₂CH=CHCH₂-, wherein n is an integer selected from 2 to 4;

R₄ is hydrogen and R₅ is hydrogen or benzoyl unsubstituted or substituted with one or more of halogen, hydroxy, alkoxy or nitro in benzene ring or when R₄ and R₅ together with N form a ring, R₄ and R₅ form a divalent moiety of



wherein R₃ is hydrogen or alkyl;

each of ℓ and m is independently an integer selected from 2 to 4; and

p is an integer of 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 2】

The compound according to Claim 1

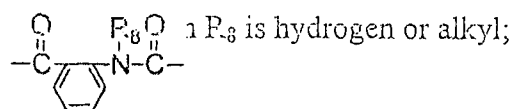
wherein

R₁ is hydrogen;

each of R₂ and R₃ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, -COR₆, -SO₂R₇, or substituted or unsubstituted phenyl or benzyl, wherein R₆ is alkyl, alkoxy, phenyl, phenyloxy or benzyloxy, each of which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxy, methoxy, ethoxy or nitro, and R₇ is unsubstituted or substituted lower alkyl or aryl;

A is -(CH₂)_n- or -CH₂CH=CHCH₂-, wherein n is an integer selected from 2 to 4;

R₄ is hydrogen and R₅ is hydrogen or benzoyl unsubstituted or substituted with one or more of halogen, hydroxy, alkoxy or nitro in benzene ring, or when R₄ and R₅ together with N form a ring, R₄ and R₅ form a divalent moiety of



each of ℓ and m is independently an integer selected from 2 to 4; and

p is an integer of 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 3】

The compound according to Claim 1 which is selected from the group consisting of:

- 3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;
- 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
- N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide;
- N-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide;
- [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid ethyl ester;
- N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]methylamino}butyl)acetamide;
- 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;
- N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroxybenzamide;
- 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;
- N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}benzamide;
- [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid tert-butyl ester;
- N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}methansulfonamide;
- N-(4-{benzyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide;
- (4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid ethyl ester;
- 3-{[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzylamino}butyl)-N-benzylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione;
- [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]ethoxycarbonylamino}butyl)carbamic acid ethyl ester;
- (4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-([3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]methansulfonylamino)butyl)methansulfonamide;
 N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hydroxybenzamide;
 N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hydroxybenzamide;
 N-{3-[acetyl-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)amino]propyl}-4-hydroxybenzamide;
 N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)butyl]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]acetamide;
 3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)ethylamino]propylamino}ethyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]propylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]-2-butenylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 (4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester;
 1-methyl-3-(3-{4-[3-(1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindole-2-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]ethylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-([3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]hexylamino)butyl)carbamic acid tert-butyl ester;
 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-hexylamino}butylamino)propyl]-1H-quinazoline-2,4-dione;
 (4-{tert-butoxycarbonyl-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester;
 1-hexyl-3-(3-{4-[3-(1-hexyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-([3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino)butyl)carbamic acid tert-butyl ester;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}heptanoic amide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2,2,2-trifluoroacetamide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butyl}-2,2,2-trifluoroacetamide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2-methoxyacetamide;
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid benzyl ester;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-4-methylbenzenesulfonylamino}butyl)-4-methylbenzenesulfonamide;
 and
 3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pyrrolidine-1-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-quinazoline-2,4-dione,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 4】

The compound according to Claim 1 which is N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 5】

The compound according to Claim 1 which is 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-quinazoline-2,4-dione, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 6】

The compound according to Claim 1 which is 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-quinazoline-2,4-dione, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 7】

The compound according to Claim 1 which is N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hydroxybenzamide, or a pharmaceutically

acceptable salt thereof.

【Claim 8】

The compound according to Claim 1 which is N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hydroxybenzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 9】

The compound according to Claim 1 which is 3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)ethylamino]propylamino}ethyl)-1H-quinazoline-2,4-dione, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 10】

The compound according to Claim 1 which is [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]hexylamino}butyl)carbamic acid tert-butyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 11】

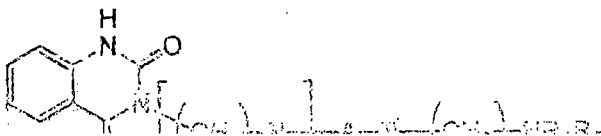
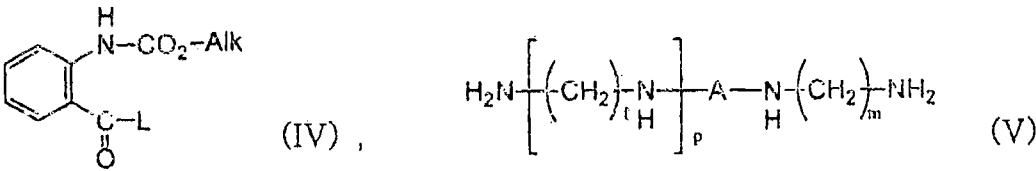
The compound according to Claim 1 which is [3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}carbamic acid benzyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 12】

The compound according to Claim 1 which is N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-methylbenzenesulfonamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

【Claim 13】

A process for preparing a compound of formula (IX) comprising a step of reacting a compound of formula (IV) with an amine compound of formula (V) to obtain the compound of formula (IX) under the existence or the absence of solvents:



wherein

A, l, m and p are the same as defined in Claim 1;

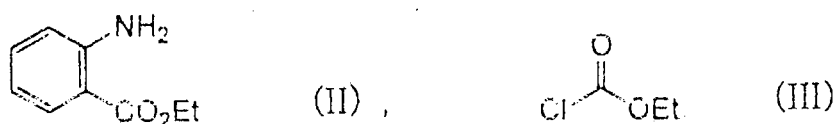
R₄ and R₅ represents hydrogens, or when R₄ and R₅ together with N form a ring, R₄ and R₅ form a divalent moiety of $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$;

Alk represents alkyl; and

L represents a leaving group.

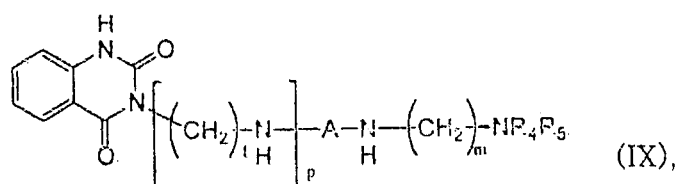
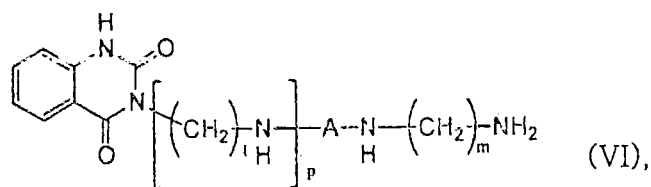
【Claim 14】

The process for preparing a compound of formula (IX) according to Claim 13, wherein the compound of formula (IV) is ethyl 2-ethoxycarbonylamino benzoate which is obtained by the reaction of ethyl 2-aminobenzoate of formula (II) and ethyl chloroformate of formula (III) in an organic solvent:



【Claim 15】

A process for preparing a compound of formula (IX) comprising a step of reacting a primary amine compound of formula (VI) with a compound of formula (VII) or formula (VIII) to obtain the compound of formula (IX) under the existence or the absence of solvents:



53

wherein

A, R₄, R₅, ℓ, m and p are the same as defined in Claim 1;

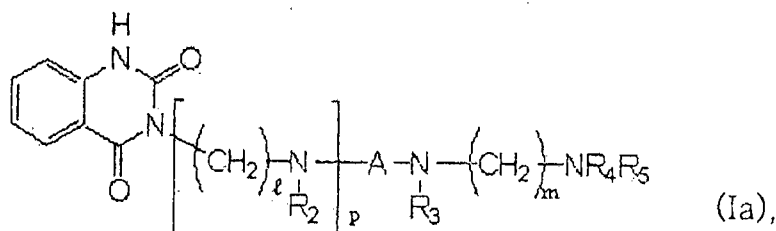
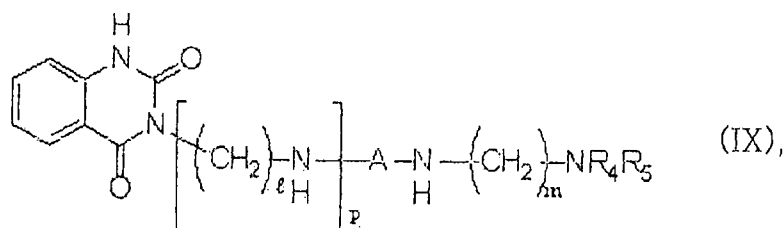
R₅ is not hydrogen;

X represents hydroxy, halogen, alkoxy or -OR₅;

Each of Y and Y' is hydroxy, halogen or alkoxy, or when Y and Y' form a ring, Y and Y' form -O-.

【Claim 16】

A process for preparing a compound of formula (Ia) comprising a step of obtaining a compound of formula (IX) in which at least one of R₂ and R₃ is not hydrogen by substituting at least one hydrogen of a secondary amine compound of formula (IX) with R₂, R₃, or R₂ and R₃:

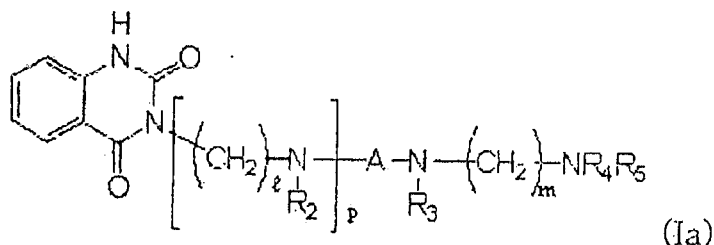


wherein

R₂, R₃, R₄, R₅, A, ℓ, m and p are the same as defined in Claim 1, provided that R₅ is not hydrogen.

【Claim 17】

A process for preparing a compound of formula (I) in which R₁ is alkyl, comprising a step of reacting a compound of formula (Ia) with an alkylating agent and, if necessary, removing a protecting group to obtain a compound of formula (I) in which R₁ is alkyl



R₄

wherein

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A, ℓ , m and p are the same as defined in Claim 1, provided that R_1 and R_5 are not hydrogen.

【Claim 18】

A pharmaceutical composition for protecting nerve cells, or preventing or treating neurological brain disease, comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 19】

A pharmaceutical composition for preventing or treating degenerative neurological brain disease, comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 20】

A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preventing or treating the disease which is selected from neurological dysfunction, failing memory, cerebrovascular insufficiency, local brain injury, focal brain trauma, diffuse brain trauma, spinal cord injury, cerebral ischemia, cerebral hemorrhage, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, dementia, cerebral infarction, embolic occlusion, thrombotic occlusion, reperfusion following acute ischemia, transient ischemic attack, perinatal hypoxic-ischemic injury, cardiac arrest, intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, Willis aneurysm, acute infantile hemiplegia, whiplash, shaken-infant syndrome, Alzheimer's disease, Pick's disease, diffuse Lewy body disease, progressive supranuclear palsy (Steel-Richardson syndrome), multi-system degeneration (Shy-Drager syndrome), chronic epileptic conditions associated with neurodegeneration, motor neuron diseases, amyotrophic lateral sclerosis, primary lateral sclerosis, degenerative ataxias, cortical basal degeneration, subacute sclerosing panencephalitis, Huntington's disease, Parkinson's disease, synucleinopathies, primary

progressive aphasia, spinal muscular atrophy and spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease), multiple sclerosis, Tay-Sach's disease, spastic paraplegia, prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, epilepsy, plexopathy and neuropathy.

【Claim 21】

A pharmaceutical composition for preventing or treating a stroke, comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 22】

A pharmaceutical composition for preventing or treating Alzheimer's disease, comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 23】

A pharmaceutical composition for preventing or treating epilepsy, comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

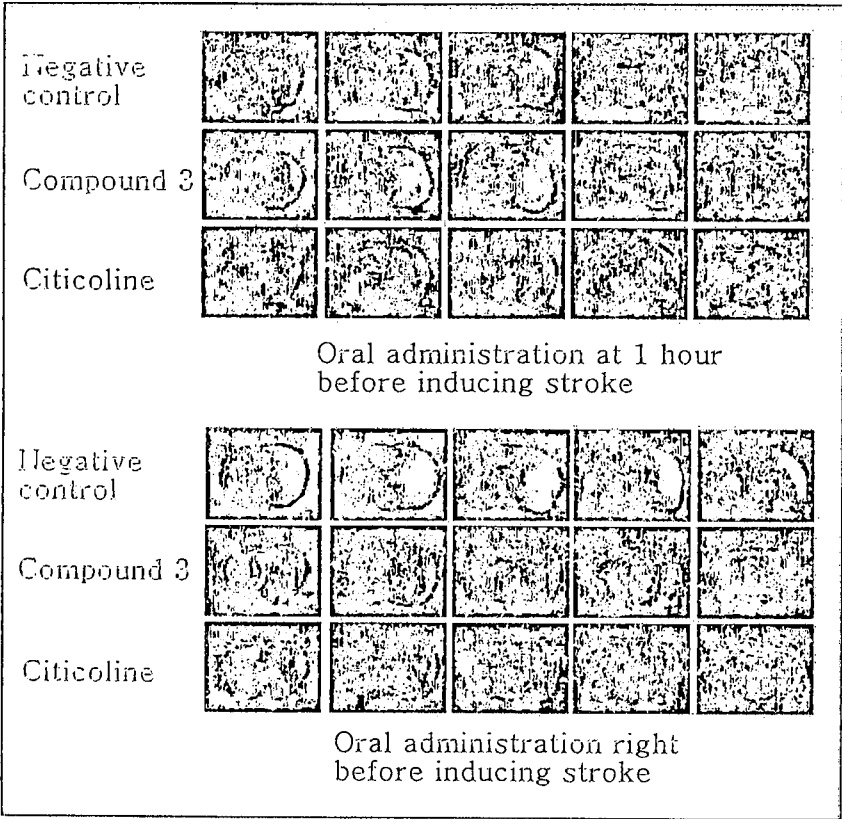
【Claim 24】

A pharmaceutical composition for memory improvement, comprising as an active ingredient the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

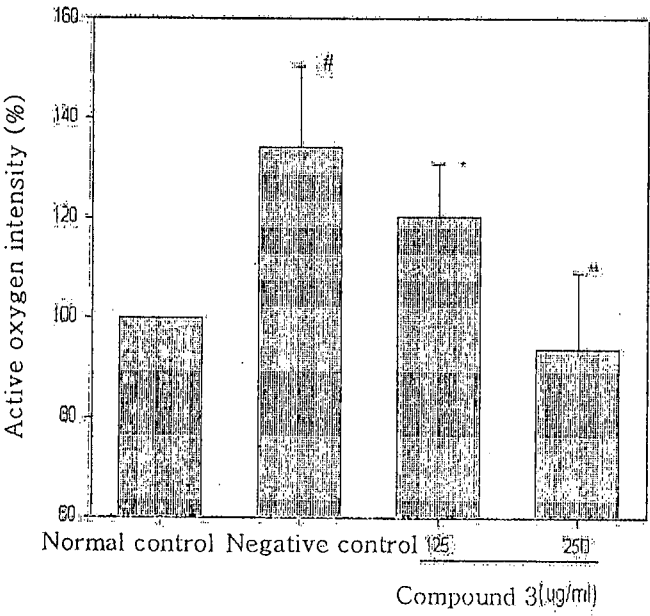
【ABSTRACT】

The present invention relates to a novel quinazoline-2,4-dione derivative of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as an active ingredient for preventing or treating neurological brain disease.

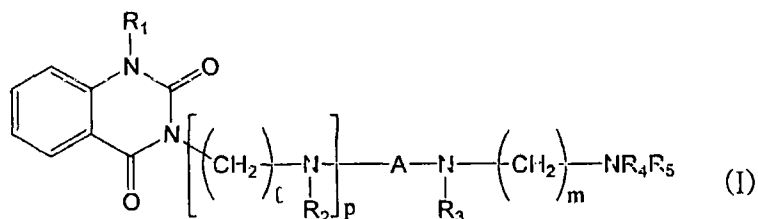
【Figure 1】



【Figure 2】



La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinazolin-2,4-diona de fórmula (I):



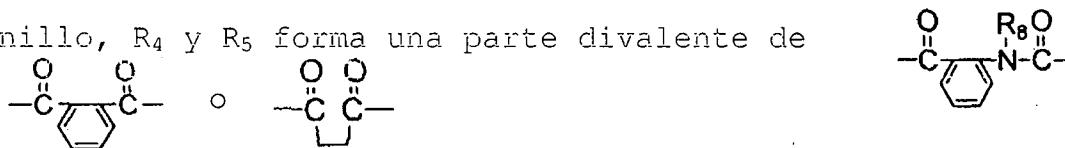
en la cual:

R_1 es hidrógeno o alquilo;

cada uno entre R_2 y R_3 se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo, $-\text{COR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, o está sustituido o no sustituido por un fenilo o bencilo, donde R_6 es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitro, y R_7 es un alquilo o arilo inferior no sustituido o sustituido;

A es $-(\text{CH}_2)_n-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, donde n es un entero seleccionado entre 2 y 4;

R_4 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitro en un anillo benceno o cuando R_4 y R_5 junto con N forma un anillo, R_4 y R_5 forma una parte divalente de



donde R_8 es hidrógeno o alquilo;

cada uno entre l y m se selecciona, independientemente, entre un entero seleccionado entre 2 y 4; y p es un entero de 0 a 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como un ingrediente activo para prevenir o tratar las enfermedades neurocerebrales.

Las enfermedades neurocerebrales progresan por muerte de las células nerviosas a corto o largo plazo, y dan como resultado una pérdida fatal de la función cerebral. El accidente cerebrovascular es una de las enfermedades cerebrovasculares que se generan con mayor frecuencia. Debido a los trastornos de pares craneales en pacientes en grupos de edad vigorosa entre cuarenta y cincuenta años ha aumentado notablemente, han sido señalados no sólo como un problema a nivel individual, sino también como un problema a nivel nacional.

Básicamente, hay dos clases de accidente cerebrovascular: el infarto cerebral y la hemorragia cerebral. El infarto cerebral es el resultado de una necrosis del tejido cerebral causada por un bloqueo del flujo de sangre del tejido cerebral provocado por un trombo, etc. Por otra parte, la hemorragia cerebral es el resultado de pérdida de sangre debida a la ruptura de vasos sanguíneos en el cerebro. Si bien las patogénesis del infarto cerebral y de

la hemorragia cerebral son diferentes, a menudo, sus síntomas son similares.

El método estándar para tratar la fase aguda del infarto es, habitualmente, la trombolisis. El lapso previo al comienzo del tratamiento y posterior al inicio del infarto cerebral es muy importante, y es sabido que se puede mejorar el estado funcional del paciente cuando se administra un agente trombolítico dentro de las 3 horas subsiguientes al inicio del infarto cerebral.

La causa de la necrosis de las células cerebrales debida a la isquemia ha sido elucidada por muchos investigadores y se ha sugerido como vía principal una toxicidad excesiva debida a un exceso de neurotransmisores, toxicidad oxidativa por estrés, toxicidad por zinc, apoptosis, etc.

El glutamato, que es uno de las sustancias tóxicas excitatorias, es un neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, y reacciona con el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). La muerte de las células nerviosas se induce cuando hay una sobreproducción de glutamato por isquemia. Se ha informado recientemente que esas toxicidades excitatorias pueden ser el principal mecanismo de la muerte de las células cerebrales por un accidente cerebrovascular isquémico, tal como la epilepsia. Si se reduce el flujo de oxígeno-glucosa al tejido nervioso después de la isquemia,

el glutamato, que es un neurotransmisor excitatorio, se acumula en la unión entre neuronas. Es entonces cuando tiene lugar, principalmente, la muerte de las células nerviosas por actividad excesiva del receptor de glutamato NMDA. Por lo tanto, la muerte de las células nerviosas por accidente cerebrovascular isquémico puede evitarse usando un antagonista del receptor de glutamato NMDA.

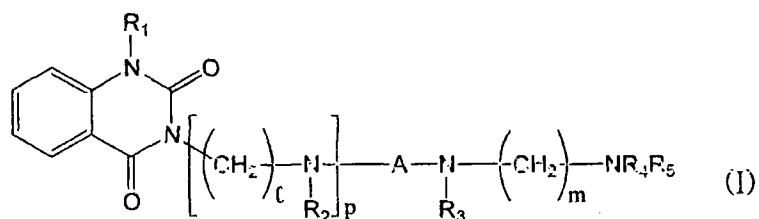
Los radicales libres son también uno de los principales mecanismos de la muerte de las células nerviosas. Un aumento de los radicales libres por isquemia y otros en las células nerviosas induce una destrucción de la membrana lipídica por peroxidación lipídica, daño del ácido nucleico por radicales oxígeno, desnaturalización de proteínas, y similares. Esto resulta en un daño fatal de los factores esenciales de la supervivencia celular. Muchos investigadores han informado que la isquemia conduce a aumentos del oxígeno activo en el cerebro, especies oxígeno reactivas en la enfermedad de Parkinson, en la enfermedad de Huntington y en la enfermedad de Alzheimer, actividad catalasa (una enzima antioxidante), actividad de superóxido dismutasa Cu/Zn y Fe^{2+} .

Tal como se ha mencionado anteriormente, si bien se han revelado muchos mecanismos para tratar los trastornos de los pares craneales, el desarrollo de nuevos fármacos se ha dilatado debido a problemas concernientes a la eficacia y a la toxicidad.

Los presentes inventores hemos descubierto que las sustancias naturales liberadas por *Eisenia Andrei* y *Eisenia fetida* vivas brindaban electroestimulación mientras las estudiábamos entre los remedios populares en Oriente. Hemos descubierto que compuestos específicos de esas sustancias muestran una protección confiable de los pares craneanos. Muchos compuestos derivados que incluyen a nuevos compuestos aislados entre los productos naturales fueron sintetizaron en base a este descubrimiento. Se ha descubierto que la quinazolin-2,4-diona, compuesto derivado de fórmula (I) y una de sus sales tiene un efecto superior en la protección de la actividad de las células nerviosas, y hemos perfeccionado la presente invención.

El objeto de la presente invención es brindar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como un ingrediente activo para prevenir o tratar las enfermedades neurocerebrales.

La presente invención brinda un nuevo derivado de
quinazolin-2,4-diona de fórmula (I)



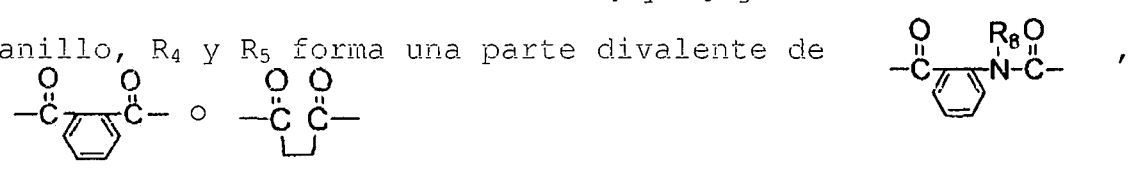
6b

en la cual:

R₁ es hidrógeno o alquilo;
 cada uno entre R₂ y R₃ se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo, -COR₆, -SO₂R₇, o está sustituido o no sustituido por un fenilo o bencilo, donde R₆ es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxí, metoxi, etoxi o nitro, y R₇ es un alquilo o arilo inferior no sustituido o sustituido;

A es -(CH₂)_n- o -CH₂CH=CHCH₂-, donde n es un entero seleccionado entre 2 y 4;

R₄ es hidrógeno y R₅ es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido por uno o más halógeno, hidroxí, alcoxi o nitro en un anillo benceno o cuando R₄ y R₅ junto con N forman un anillo, R₄ y R₅ forma una parte divalente de



donde R₈ es hidrógeno o alquilo;
 cada uno entre l y m se selecciona, independientemente, entre un entero seleccionado entre 2 y 4; y
 p es un entero de 0 a 1,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se ha utilizado en la presente, el término "alquilo" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, una cadena hidrocarbonada

alilfática que incluye una forma de cadena lineal, una cadena ramificada o cíclica, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilpentilo, hexilo y ciclohexilo.

La frase "alquilo inferior" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo, donde "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido o las sales de metales alcalinos convencionalmente conocidas en el arte.

Los ejemplos típicos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida;

N-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)

65

propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;

Éster etílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metilamino}butil)acetamida;

3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolin-2,4-diona;

N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida;

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil}amino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}benzamida;

Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}metanosulfonamida;

N-(4-{bencil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-

il)propil]amino)butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;

Éster etílico del ácido (4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino)butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;

3-{[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencilamino)butil)-N-bencilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona;

Éster etílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]etoxicarbonilamino)butil)carbámico;

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino)butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metanosulfonilamino)butil)metanosulfonamida;

N-[3-(acetil-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino)butil]amino)propil]-4-hidroxibenzamida;

N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino)butil]amino)propil]-4-hidroxibenzamida;

N-{3-[acetil-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino)butil]amino]propil}-4-hidroxibenzamida;

N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)butil]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;
3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolin-2,4-diona;
3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]propilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;
3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]-2-butenilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;
Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;
1-metil-3-(3-{4-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;
3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;
3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]etilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;
Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)carbámico;
3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-hexilamino}butilamino)propil]-1H-quinazolin-2,4-diona;

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;

1-hexil-3-(3-{4-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)carbámico;

Amida [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)heptanoico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butil)-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)-2-metoxiacetamida;

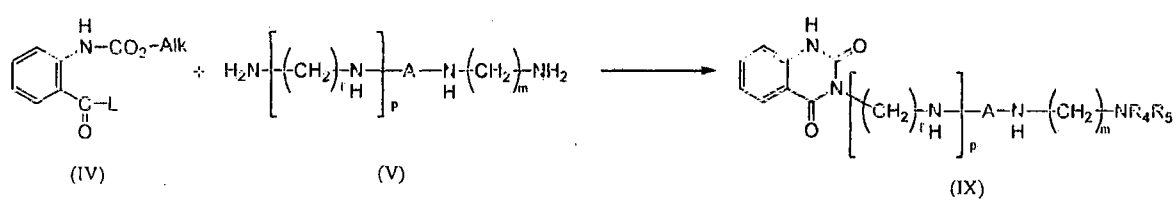
Éster bencílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-4-metilbencenosulfonamida;
N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-4-metilbencenosulfonilamino}butil)-4-metilbencenosulfonamida;
o
3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante las reacciones que se describen en los siguientes esquemas de reacción I a III. Por lo tanto, es otro objeto de la presente invención brindar dichos procedimientos de preparación.

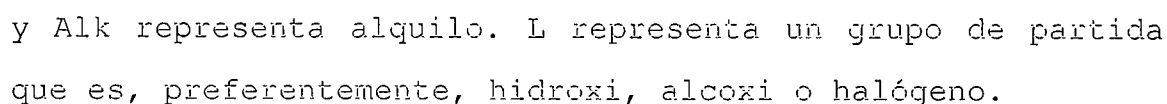
Sin embargo, los siguientes esquemas de reacción ilustran los procedimientos de preparación más habituales de la presente invención. Los procedimientos para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención no se limitan a los esquemas de reacción que se ilustran seguidamente. El compuesto de fórmula (I) puede ser preparado mediante diversos procedimientos conocidos en el arte.

Esquema de reacción I



Se puede obtener un derivado quinazolin-2,4-diona de compuesto de amina primaria (IX) con una estructura de esqueleto quinazolin-2,4-diona, donde R₄ y R₅ son hidrógenos, mediante la reacción de un compuesto derivado de ácido benzoico (IV) que tiene un sustituyente alcoxycarbonilamino en posición 2 con un compuesto amina (V) en el cual A se selecciona adecuadamente para formar un anillo en presencia o ausencia de solvente. Alternativamente, mediante un aumento de cantidades estequiométricas del compuesto (IV), se pueden obtener compuestos derivados de quinazolin-2,4-diona (IX) donde R₄ y R₅ forman una quinazolin-2,4-diona de forma cíclica con un átomo de N. Debería llevarse a cabo una reacción de fusión del anillo en ausencia de solventes, a una temperatura suficiente para fundir ambos reactivos.

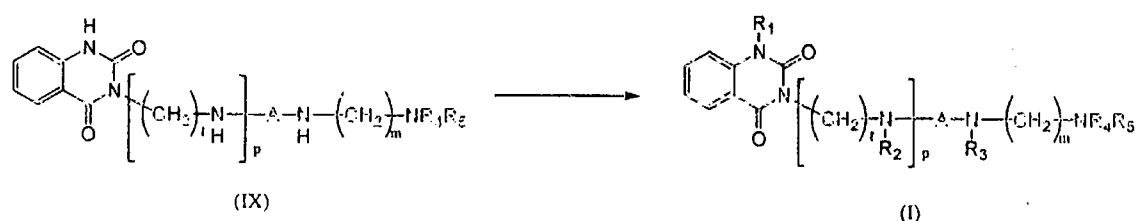
En el esquema de reacción anterior, A, l, m y p son tal como se los ha definido anteriormente, R₄ y R₅ representan hidrógenos, o, cuando R₄ y R₅ junto con N forman un anillo, R₄ y R₅ forman una parte divalente de:


$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \\
 || \\
 \text{O} \\
 | \\
 \left[(\text{CH}_2)_{rH} - \text{N} \right]_p - \text{A} - \text{N} - (\text{CH}_2)_m - \text{NH}_2 \\
 | \\
 \text{H} \\
 \text{(VI)}
 \end{array}
 + \text{R}_5 - \text{X} \xrightarrow{\text{Et}_3\text{N}} \begin{array}{c} \text{R}_5 - \text{Y} \\ \text{R}_5 - \text{Y} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \\
 || \\
 \text{O} \\
 | \\
 \left[(\text{CH}_2)_{rH} - \text{N} \right]_p - \text{A} - \text{N} - (\text{CH}_2)_m - \text{N} \text{P}_4 \text{F}_5 \\
 | \\
 \text{H} \\
 \text{(IX)}
 \end{array}$$

La reacción de condensación puede llevarse a cabo usando DCC (diciclohexil carbodiimida) o EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida). Alternativamente, el compuesto (IX) puede obtenerse mediante la conversión del grupo carboxilo en más grupos de reacción, tales como anhídrido de ácido o cloruro de ácido y, luego, sometiénolo a reacción con el compuesto (VI).

En el esquema de reacción anterior, A, R₄, R₅, l, m y p son tal como se los ha definido anteriormente, R₅ no es H, X representa hidroxilo, halógeno, alcoxi o -OR₅, cada uno entre Y e Y' es hidroxilo, halógeno, alcoxi o cuando Y e Y' forman un anillo, Y e Y' forman -O-.

Esquema de reacción III



Por sustitución de, por lo menos, un hidrógeno del compuesto de fórmula (IX) con R₂ y/o R₃, se puede obtener un derivado del compuesto quinazolin-2,4-diona (I), donde R₂ y R₃ se introducen adecuadamente en posición amina, R₁ es hidrógeno, y, por lo menos, uno de R₂ y R₃ no es hidrógeno. En caso de obtener el compuesto en el cual R₂ y R₂ son el mismo sustituyente, los sustituyentes R₂ y R₃ pueden introducirse simultáneamente.

En el caso de obtener el compuesto en el cual R₂ y R₃ son sustituyentes diferentes, el sustituyente R₂ puede ser introducido primero en el compuesto (IX) para obtener el derivado quinazolin-2,4-diona del compuesto (I) donde R₁ y R₃ son hidrógeno, y, luego, puede introducirse el sustituyente R₃ en presencia de un solvente orgánico y base.

Por otra parte, el sustituyente R_3 puede ser introducido primero en los compuestos (IX) y luego, el sustituyente R_2 puede ser introducido en el compuesto R_3 substituido para obtener el derivado quinazolin-2,4-diona del compuesto (I) en el cual R_2 y R_3 se sustituyen adecuadamente y R_1 es hidrógeno.

También, después de que los sustituyentes deseados se introducen en la posición de amina secundaria del compuesto (IX), el derivado quinazolin-2,4-diona del compuesto (I), en el cual R_1 es alquilo y se introducen los sustituyentes deseados, puede obtenerse por alquilación de posición 1 en el anillo quinazolina con un agente de alquilación en presencia de base o por desprotección adicional subsecuente a la alquilación. Se pueden utilizar como el agente de alquilación antedicho, halogenuro de alquilo, sulfato de dialquilo o sulfonato de alquilo.

En el esquema de reacción anterior, A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , l, m y p son tal como se los ha definido anteriormente, y R_5 no es H. Se describen condiciones de reacción más específicas en los siguientes Ejemplos 1 a 42.

Por otra parte, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención preparado mediante los procedimientos anteriores puede ser sometido a otras aislaciones y purificaciones por medio de métodos de postratamiento convencionales, o puede prepararse como una

sal farmacéuticamente aceptable correspondiente, mediante métodos convencionales. La sal, tal como es sabido por las personas idóneas en el arte, debería ser farmacéuticamente aceptable y no tóxica. Pueden utilizarse muchas sales para producir el compuesto de la presente invención y una de sus sales farmacéuticamente aceptable, no tóxica.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la presente invención incluye sales de adición de ácido o sales de metales alcalinos. Dicha sal de adición de ácido puede ser, pero no se limita a ello, una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glucólico, ácido láctico, ácido málico, ácido erótico, ácido nicotínico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido camsílico o ácido carboxílico, y dicha sal de metal alcalino puede ser, pero no se limita a ello, una sal de sodio, de potasio, de litio, de magnesio o de calcio.

Adicionalmente, la presente invención brinda una composición farmacéutica que es útil para prevenir o tratar las enfermedades neurocerebrales, tal como se ha mencionado anteriormente, mediante la combinación de un compuesto

IS

derivado de quinazolin-2,4-diona de fórmula (I), y su sal farmacéuticamente aceptable, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es útil para tratar una enfermedad causada por una degeneración normal o anormal del sistema neurocerebral o proteger sus células nerviosas, tal como se ha comprobado por medio de los resultados de los siguientes ejemplos.

La presente invención brinda una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para prevenir o tratar trastornos del sistema neurocerebral, enfermedad cerebral neurodegenerativa o una disfunción del sistema nervioso. Más específicamente, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es útil para prevenir o tratar la enfermedad que se selecciona entre una disfunción neurológica, falta de memoria, insuficiencia cerebrovascular, lesión cerebral localizada, traumatismo cerebral focal, traumatismo cerebral difuso, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, demencia, infarto cerebral, oclusión embólica, oclusión trombótica, reperusión resultante de una isquemia aguda, ataque isquémico

transitorio, lesión hipóxico isquémica perinatal, paro cardíaco, hemorragia intracraneal, hemorragia subaracnoide, aneurisma cerebral, aneurisma de Willis, hemiplejía infantil aguda, latigazo cervical, síndrome de niño maltratado, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de dic, enfermedad de cuerpo de Lewy difusa, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración sistémica múltiple (síndrome de Shy-Drager), afecciones epilépticas crónicas asociadas con neurodegeneración, enfermedades neuromotoras, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, atrofia musculoespinal y atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, enfermedad de Tay-Sach, paraplejía espástica, enfermedad priónica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epilepsia, plexopatía o neuropatía y para mejorar la memoria.

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse mediante la combinación de un compuesto de la presente invención con un vehículo inactivo farmacéuticamente aceptable en forma de sólido o líquido, y puede formularse en una forma apropiada, farmacéuticamente aceptable para su administración. La formulación antedicha

puede prepararse en forma de liberación inmediata o liberación sostenida, que puede ser bien conocida por la persona idónea en el arte. La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, pastillas, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, jarabes, elixires, soluciones, emulsiones o inyecciones para administración oral, intravenosa o parenteral. La composición farmacéutica puede formularse en comprimidos, cápsulas, polvos, microgránulos, soluciones esterilizadas o suspensiones para administración rectal o en forma de supositorios.

El vehículo farmacéuticamente aceptable antedicho puede incluir: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma acacia, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio o aceites minerales. Adicionalmente, el vehículo farmacéuticamente aceptable antedicho puede incluir diluyentes o aditivos tales como cargas, diluyentes, agentes aglutinantes, agentes tensioactivos, desintegrantes, surfactantes, etc.

La formulación sólida para administración oral puede presentarse en forma de comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, cápsulas, etc. y puede incluir, por lo menos, un

aditivo, por ejemplo, tal como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa y gelatina, o lubricantes tales como estearato de magnesio, talco, etc. La formulación líquida para administración oral puede presentarse en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, etc. y puede incluir diluyentes tales como agua y parafina líquida, agentes tensioactivos, edulcorantes, aromatizantes y conservantes. La formulación para administración parenteral puede presentarse en forma de soluciones estériles, solventes no acuosos, suspensiones, emulsiones, liofilizados o supositorios. Los solventes no acuosos y las suspensiones incluyen: propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, ésteres inyectables tales como etiloleato, etc. Pueden usarse como vehículos para supositorios: witepsol, macrogol, Tween 61, aceite de cacao, aceite de laurina, glicerogelatina y similares.

La dosis adecuada del compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable incluida en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo del estado, peso, edad y género del sujeto, gravedad de la enfermedad, forma galénica y vía y período de administración, y puede ser seleccionada por la persona idónea en el arte. Por ejemplo, se recomienda por lo general administrar en una cantidad que oscila entre 0,01 y 500 mg/kg, preferentemente, 0,1 y 100 mg/kg por peso/día del

compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable, pero no se limita a ese rango. Puede administrarse en una sola dosis o puede dividirse en varias tomas por día o por semana.

Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir entre 0,001 y 50% en peso, preferentemente, entre 0,1 y 50% en peso del compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en base al peso total de la composición, pero no se limita a ese rango.

EFFECTOS VENTAJOSO

Un derivado de quinazolin-2,4-diona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición que comprende un derivado quinazolin-2,4-diona y una de sus sales farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención tiene efectos en la supresión de la muerte celular en el cerebro, en la protección de las células nerviosas, como antioxidante, anticonvulsivo y relajante de los vasos sanguíneos, y por lo tanto, son útiles para prevenir o tratar las diversas enfermedades antes mencionadas, por ejemplo, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y epilepsia, así como también para aumentar la memoria.

La Figura 1 muestra el efecto para prevención de accidente cerebrovascular del compuesto 3 en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO). El color rojo

(manchado) representa el área de cerebro normal, y el color blanco (no manchado) representa el área de oclusión. Se administraron 100 mg/kg del compuesto 3 y 2000 mg/kg de citicolina a la hora 1 y justo antes de inducir el accidente cerebrovascular (se utilizaron ocho ratones en cada grupo experimental).

La figura 2 muestra un efecto del compuesto 3 en la supresión del estrés oxidativo inducido por NMDA de células cerebrales de ratón. "Control normal" significa células normales sin ningún tratamiento, y "control negativo" significa células cerebrales con tratamiento de 300 μ M de NMDA. Se administraron 125 μ g/mL y 250 μ g/mL del compuesto 3 (grupos tratados con compuestos). Las marcas: #, * y ** son para mostrar la diferencia significativa de $P < 0.05$, si se lo compara con cada control correspondiente, en los casos en que se lleva a cabo ANOVA y la prueba t de Student (#; para comparar control normal con control negativo; y * y **; para comparar los grupos tratados con compuestos con control negativo).

REALIZACIONES CONCRETAS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

La presente invención se explicará más específicamente mediante los siguientes ejemplos que se brindan a modo de ilustración y que no buscan ser limitativos.

EJEMPLO 1:

3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 1)

1) Preparación de 2-etoxicarbonilamino benzoato de etilo

Se disolvió 2-amino benzoato de etilo (20 g, 0,12 mol) en 140 mL de xileno, y se agregó cloroformato de etilo (13,8 mL, 0,15 mol). Después de someter a reacción bajo reflujo durante 3 horas, se extrajo el solvente por destilación bajo presión reducida. Se agregó al residuo 30 mL de éter de petróleo y se enfrió. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (26 g, 90,5%) juntando el sólido formado mediante procedimiento de filtración y por concentración y cristalización de la solución filtrada.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.51(s,1H), 8.43(dd,1H), 8.01(dd,1H), 7.51(t,1H), 7.01(t,1H), 4.37(q,2H), 4.22(q,2H), 1.40(t,3H), 1.32(t,3H);

2) Preparación de 3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona:

Se fundió por calentamiento 2-etoxicarbonilamino benzoato de etilo (8,0 g, 33,7 mmol) y N,N'-bis-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina (8,87 g, 43,8 mmol). Después de agitar durante 4 horas a 125-135 °C, se agregó alcohol isopropílico, y se agregó ácido clorhídrico concentrado para formar un sólido.

El sólido obtenido por el procedimiento de filtración se disolvió en agua y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio. Después de extraer el agua por destilación bajo presión reducida, se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto del título en forma de aceite (5,0 g, 43%).

^1H NMR(D_2O) : 7.48(dd,1H), 7.30(t,1H), 6.83(m,2H), 3.73(t,2H), 2.59(t,2H), 2.52(t,2H), 2.46(t,6H), 1.66(m,2H), 1.56(m,2H), 1.37(m,4H);

Ejemplo 2:

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona

(Compuesto 2)

(Procedimiento 1)

Se fundió por calentamiento 2-etoxicarbonilamino benzoato de etilo (4,9 g, 20,6 mmol) y N,N'-bis-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina (2,1 g, 10,3 mmol). Después de agitar durante 5 horas a 125-135 °C, se agregó 25 mL de alcohol isopropílico para formar un sólido, y se secó bajo presión reducida después de la filtración, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (3,3 g, 64%).

^1H NMR(CDCl_3) : 3.05(d,2H), 7.62(t,2H), 7.22(t,2H), 7.15(d,2H), 4.11(t,4H), 2.62(m,8H), 1.94(m,4H), 1.55(s,4H);

(Procedimiento 2)

Se fundieron a 125-135 °C 3-{3-[4-(3-aminopropilamino) butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona (2,1 g, 6,0 mmol) y 2-etoxicarbonilamino benzoato de etilo (1,6 g, 6,6 mmol). Después de 5 horas, se agregó 20 mL de alcohol isopropílico para formar un sólido y se secó bajo presión reducida después de la filtración, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,2 g, 74%) que es igual al compuesto obtenido mediante el Procedimiento 1.

Ejemplo 3:

Sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida (Compuesto 3)

Después de disolver 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (3 g, 6,1 mmol) en 60 mL de piridina, se agregó anhídrido acético (0,7 mL, 7,3 mmol). Después de 2 horas, se extrajo piridina por destilación bajo presión reducida. Se agregó diclorometano y agua al residuo restante, y se separó cada capa en la solución, luego, se extrajo el sólido formado por un procedimiento de filtración. Se agregó ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa, y se ajustó el pH en 2-3. Después de extraer el agua por destilación bajo presión reducida, se realizó una

cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto del título (1,1 g, 32%).

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) : 7.97(m,2H), 7.61(m,2H), 7.17(m,4H), 4.14(m,2H), 4.02(m,2H), 3.47(m,4H), 3.07(m,4H), 2.12(m,5H), 1.96(m,2H), 1.73(m,4H);

Se obtuvo N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida (0,65 g) tratando el compuesto 1,0 g del Ejemplo 3, citado anteriormente, con resina de intercambio de iones con resina de intercambio de iones, compuesto en forma de base.

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) : 7.89(m,2H), 7.53(m,2H), 7.15-7.01(m,4H), 3.97(m,4H), 3.40(t,2H), 3.32(q,2H), 2.54(m,4H), 2.05(d,3H), 1.94-1.83(m,4H), 1.61-1.44(m,4H);

Ejemplo 4:

N-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida (Compuesto 4)

Después de disolver 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (2 g, 4,1 mmol) en 50 mL de piridina, se agregó anhídrido acético (1,0 mL, 10,2 mmol). Después de 2 horas, se extrajo la piridina por destilación bajo presión reducida, se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título (2,1

g, 90%).

^1H NMR(DMSO- d_6) : 11.40(s,2H), 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.17(m,4H), 3.86(m,4H), 3.27(m,8H), 1.95(m,6H), 1.80(m,4H), 1.43(m,4H);

Ejemplo 5:

Sal del ácido clorhídrico del éster etílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil} carbámico (Compuesto 5)

Se disolvió por calentamiento 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (2 g, 4,1 mmol) en 20 mL de hexametilfosforamida, se enfrió, y se le agregó cloroformato de etilo (0,4 mL, 4,1 mmol). Después de 2 horas, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice a la mezcla de reacción para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (0,48 g, 20%).

^1H NMR(MeOD) : 8.00(t,2H), 7.63(q,2H), 7.21(q,2H), 7.14(m,2H), 4.15(t,2H), 4.09(q,2H), 4.02(t,2H), 3.36(m,4H), 3.05(m,4H), 2.10(m,2H), 1.95(m,2H), 1.71(t,4H), 1.21(bs,3H);

Ejemplo 6:

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metilamino}butil)acetamida (Compuesto 6)

Se disolvió la sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil} acetamida (2 g, 3,5 mmol) en 80 mL de diclorometano y 10 mL de metanol. Se agregó trietilamina (0,45 g, 4,5 mmol) y paraformaldehído (0,14 g, 4,5 mmol), y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el solvente, se agregaron 40 mL de metanol y borohidruro de sodio (0,76 g, 20,2 mmol), y se agitó durante 15 horas. Después de extraer el metanol por destilación bajo presión reducida, se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,2 g, 62%).

¹H NMR (MeOD) : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.19(m,2H), 7.11(m,2H), 4.02(m,4H), 3.46-3.36(m,4H), 2.69-2.52(m,4H), 2.41,2.34(s,3H), 2.10(d,3H), 1.98-1.90(m,4H), 1.63-1.51(m,4H);

Ejemplo 7:

3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 7)

Se fundió a 140 °C 2-etoxycarbonilamino benzoato de etilo (7 g, 29,5 mmol) y N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina (2,1 g, 14,8 mmol). Después de 3 horas, se agregó 50 mL de alcohol isopropílico para formar un sólido, se filtró y secó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en

forma de sólido amarillo (3,2 g, 50%).

^1H NMR(DMSO- d_6) : 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.18(m,4H), 3.90(m,4H), 2.50(m,4H), 1.69(m,2H), 1.58(m,2H), 1.39(m,2H);

Ejemplo 8:

Sal del ácido diclorhídrico de N-3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida (Compuesto 8)

Se agregaron ácido 4-hidroxibenzoico (1,13 g, 8,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,27 g, 9,4 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,94 g, 9,4 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (1,64 mL, 9,4 mmol) en 20 mL de dimetilsulfóxido, y se agitó durante 15 minutos. Se agregó 3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona (2,18 g, 6,3 mmol) disuelta en dimetilsulfóxido 10 mL, y se agitó a 50 °C con calentamiento. Después de 5 horas, se extrajo el dimetilsulfóxido, y la solución restante se disolvió en metanol con ácido clorhídrico concentrado. Después de extraer el metanol, se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,6 g, 47%).

^1H NMR(D_2O) : 7.91(d,1H), 7.74(t,1H), 7.63(d,2H), 7.33(t,1H), 7.16(d,1H), 6.87(d,2H), 4.07(t,2H), 3.53(t,2H), 3.20(m,8H), 2.11(m,4H), 1.91(s,4H);

Ejemplo 9:

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil}amino)butilamino]propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 9)

Se disolvió 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (2 g, 4,1 mmol) en una solución acuosa de 60 mL de tetrahidrofurano y hidróxido de sodio (0,3 g, 8,1 mol) 60 mL, y se enfrió. Se le agregó por goteo bromuro de bencilo (0,48 mL, 4,1 mmol). Después de 15 horas, se filtraron los sólidos formados y el filtrado se destiló bajo presión reducida. Se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,28 g, 12%).

¹H NMR(CDCl₃) : 7.91(dd,2H), 7.48(m,4H), 7.29-7.04(m,7H), 4.13(t,2H), 3.92(t,2H), 3.57(s,2H), 3.13(t,2H), 3.04(t,2H), 2.51(m,4H), 2.30(m,2H), 2.00(m,2H), 1.78(m,2H), 1.63(m,2H);

Ejemplo 10:

Sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}benzamida (Compuesto 10)

En el Ejemplo 5, citado anteriormente, se usó cloruro de benzoilo (0,69 g, 4,9 mmol) en lugar de cloroformato de etilo. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en

dicho Ejemplo 5, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,2 g, 7,8%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.94-7.84(m,2H), 7.65(m,2H), 7.38(m,2H), 7.22-7.01(m,7H), 3.96-3.72(m,4H), 3.48-3.16(m,4H), 2.89-2.64(m,4H), 1.96-1.82(m,4H), 1.62-1.34(m,4H);

Ejemplo 11

Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico (Compuesto 11)

Se disolvió 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (2 g, 4,1 mmol) en piridina 20 ml, y luego, se enfrió. Se le agregó 0,93 g de bicarbonato de dtercbutilo (4,3 mmol). Después de 3 horas, se extrajo la piridina bajo presión reducida, y se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice, para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (0,25 g, 10,4%).

¹H NMR(MeOD) : 7.59(m,2H), 7.60(m,2H), 7.22-7.09(m,4H), 4.04(m,4H), 3.25(t,4H), 2.59(m,4H), 1.90(m,4H), 1.60-1.48(m,4H), 1.40(s,9H);

Ejemplo 12

Sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}metanosulfonamida

(Compuesto 12)

Se disolvió por calentamiento 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (2 g, 4,1 mmol) en hexametilfosforamida 10 ml. Se agregó diclorometano 30 mL y se enfrió, y luego se agregó cloruro de metanolsulfonilo (0,5 g, 4,3 mmol). Después de 2 horas, se extrajo el diclorometano bajo presión reducida, y se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,67 g, 27%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.93(m,2H), 7.64(m,2H), 7.20(m,4H), 3.97(t,2H), 3.91(t,2H), 3.17(m,4H), 2.90(s,3H), 2.89(m,4H), 1.97(m,2H), 1.85(m,2H), 1.61(s,4H);

Ejemplo 13

N-(4-{bencil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida (Compuesto 13)

Se disolvió 3-3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil}amino)butilamino]propil-1H-quinazolin-2,4-diona (0,28 g, 0,48 mmol) en 5 mL de diclorometano. Se agregó trietilamina (0,13 mL, 0,96 mmol), y anhídrido acético (0,06 mL, 0,58 mmol), y se agitó durante 1 hora. Se separó la capa orgánica por adición de agua, y se secó con sulfato de magnesio. Después de filtrar y

concentrar, se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de aceite (0,12 g, 40%).

^1H NMR(MeOD) : 7.96(t,2H), 7.58(m,2H), 7.32(d,2H), 7.25-7.06(m,7H), 4.01(m,4H), 3.64,3.59(s,2H), 3.41(m,2H), 3.29(m,2H), 2.54(m,4H), 2.09,2.04(s,3H), 1.98-1.85(m,4H), 1.63-1.49(m,4H);

Ejemplo 14

Éster etílico del ácido (4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico (Compuesto 14)

En el Ejemplo 4, citado anteriormente, se usó sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida 3 g (5,3 mmol) y cloroformato de etilo 0,6 mL (6,3 mmol), en lugar de 3-(3-4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilaminopropil)-1H-quinazolin-2,4-diona y anhídrido acético. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho Ejemplo 4, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,1 g, 34%) en la mezcla de solventes de piridina y diclorometano.

^1H NMR(CDCl_3) : 10.40(d,2H), 8.06(m,2H), 7.56(m,2H), 7.17(m,4H), 4.10(m,6H), 3.50-3.30(m,3H), 2.10(s,3H), 1.97(m,4H), 1.55(d,4H), 1.21(m,3H);

Ejemplo 15

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencilamino}butil)-N-bencilamino]propil-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 15)

En el Ejemplo 9, citado anteriormente, se obtuvo el compuesto del título (0,4 g, 15%) por filtración de los sólidos blancos formados por reacción durante 15 horas.

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.38(d,2H), 7.61(t,2H), 7.27-7.13(m,14H), 3.88(t,4H), 3.46(s,4H), 2.39(t,4H), 2.29(s,4H), 1.72(m,4H), 1.36(s,4H);

Ejemplo 16

Éster etílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]etoxicarbonilamino}butil)carbámico (Compuesto 16)

Se disolvió 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (2 g, 4,1 mmol) en 40 mL de piridina, y se le agregó cloroformato de etilo (0,46 mL, 4,9 mmol). Después de 2 horas, se extrajo la piridina bajo presión reducida, y se agregó diclorometano y agua al residuo restante. Después de separar cada capa, se extrajo el diclorometano y se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (0,61 g, 24%).

93

^1H NMR(CDCl_3) : 8.09(d,2H), 7.58(t,2H), 7.20(t,2H), 7.12(d,2H), 4.09(m,8H), 3.35-3.25(m,8H), 1.96(m,4H), 1.52(s,4H), 1.21(t,6H);

Ejemplo 17

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico (Compuesto 17)

En el Ejemplo 11, citado anteriormente, se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,3 g, 11%) tomando otra fracción de cromatografía sobre gel de sílice.

^1H NMR(CDCl_3) : 10.08(bs,2H), 8.09(d,2H), 7.56(t,2H), 7.19(t,2H), 7.12(d,2H), 4.05(m,4H), 3.30-3.20(m,8H), 1.94(t,4H), 1.51(s,4H), 1.42(s,18H);

Ejemplo 18

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metanosulfonilamino}butil)metanosulfonamida (Compuesto 18)

En el Ejemplo 12, citado anteriormente, se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,24 g, 9,1%) tomando otra fracción de cromatografía sobre gel de sílice.

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) : 11.36(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(t,2H), 7.16(m,4H), 3.90(t,4H), 3.21-3.13(m,8H), 2.88(s,6H), 1.84(m,4H), 1.56(s,4H);

Ejemplo 19

N-[3-(acetil-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}amino)propil]-4-hidroxibenzamida
(Compuesto 19)

Se disolvió N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida (1,27 g, 2,72 mmol) en 10 mL de piridina y se agregó anhídrido acético (0,4 mL, 4,07 mmol). Después de 2 horas, se extrajo la piridina por destilación bajo presión reducida, y se agregó diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y se extrajo. Después de concentrar bajo presión reducida, se trató el residuo restante mediante cromatografía sobre gel de sílice y resina de intercambio de iones, para dar el compuesto del título en forma de aceite (0,06 g, 4,3%).

¹H NMR(MeOD) : 8.00(d,1H), 7.70(d,2H), 7.63(t,1H), 7.21(t,1H), 7.16(d,1H), 6.80(d,2H), 4.09(t,2H), 3.39(m,6H), 2.77(m,4H), 2.12,2.09(s,3H), 1.99-1.82(m,4H), 1.59(m,4H);

Ejemplo 20

N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida
(Compuesto 20)

En el Ejemplo 19, citado anteriormente, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite (0,06 g, 4,0%)

tomando otra fracción de cromatografía sobre gel de sílice y tratando la fracción con resina de intercambio de iones CG-50.

^1H NMR(MeOD) : 7.99(m,1H), 7.70(d,2H), 7.61(m,1H), 7.17(m,2H), 6.80(d,2H), 4.01(m,2H), 3.42(m,6H), 2.87(m,4H), 2.10(s,3H), 1.97-1.90(m,4H), 1.64(m,4H);

Ejemplo 21

N-{3-[acetil-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)amino]propil}-4-hidroxibenzamida (Compuesto 21)

En el Ejemplo 19, citado anteriormente, se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,53 g, 35,4%) tomando otra fracción de cromatografía sobre gel de sílice.

^1H NMR(MeOD) : 7.93(t,1H), 7.70(dd,2H), 7.60(m,1H), 7.15(m,2H), 6.80(dd,2H), 3.99(m,2H), 3.42-3.30(m,10H), 2.09(t,3H), 2.07(t,3H), 1.92-1.78(m,4H), 1.55(m,4H);

Ejemplo 22

N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)butil]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida (Compuesto 22)

En el Ejemplo 4, citado anteriormente, se usó 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolin-2,4-diona (1 g, 2,3 mmol) en lugar de 3-(3-4-

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilaminopropil)-1H-quinazolin-2,4-diona. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho Ejemplo 4, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,89 g, 81%) en la mezcla de solventes de piridina y diclorometano.

^1H NMP(Me_2OD) : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.16(m,4H), 4.02(m,4H), 3.42(m,4H), 2.09(d,3H), 1.95(m,2H), 1.64(m,4H);

Ejemplo 23

3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolin-2,4-diona
(Compuesto 23)

En el Ejemplo 7, citado anteriormente, se usó N,N'-bis(2-aminoetil)-1,3-propandiamina 2,4 g (14,8 mmol) en lugar de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho Ejemplo 7, para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (3,7 g, 55%).

^1H NMP($\text{DMSO}-d_6$) : 7.88(d,2H), 7.59(t,2H), 7.14(m,4H), 3.92(t,4H), 2.65(t,4H), 2.47(m,4H), 1.43(m,2H);

Ejemplo 24

3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]propilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona

(Compuesto 24)

En el Ejemplo 7, citado anteriormente, se usó N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-propandiamina 2,8 g (14,8 mmol) en lugar de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho Ejemplo 7, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,9 g, 41%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.91(d,2H), 7.63(t,2H), 7.17(m,4H), 3.92(t,4H), 2.49(t,8H), 1.70(m,4H), 1.49(m,2H);

Ejemplo 25

3-(3-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]-2-butenilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona
(Compuesto 25)

En el Ejemplo 7, citado anteriormente, se usó N,N'-bis(3-aminopropil)-2-buten-1,4-diamina 2,96 g (14,8 mmol), en lugar de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho Ejemplo 7, dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (4,5 g, 62%).

¹H NMR(DMSO-d₆) : 7.91(d,2H), 7.62(t,2H), 7.17(m,4H), 5.51(z,2H), 3.91(t,4H), 3.06(z,4H), 2.47(m,4H), 1.68(m,4H);

Ejemplo 26

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-

metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino} butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) propil]carbámico (Compuesto 26)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico (2 g, 2,9 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano y 10 mL de diclorometano, y se enfrió. Se agregó hidruro de sodio (0,2 g, 8,3 mmol) y yoduro de metilo (0,6 mL, 9,6 mmol), y se agitó durante 2 horas. Después de concentrar el solvente bajo presión reducida, se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de aceite (1,9 g, 91%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.21(d,2H), 7.66(t,2H), 7.24(t,2H), 7.13(d,2H), 4.09(t,4H), 3.59(3,6H), 3.26-3.19(m,8H), 1.91(m,4H), 1.43(s,4H), 1.40(s,18H);

Ejemplo 27

Sal del ácido diclorhídrico de 1-metil-3-(3-{4-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino] butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 27)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico (1,8 g, 2,5

mmol) en 20 mL de metanol, se agregó ácido clorhídrico concentrado y se agitó. Después de concentrar el metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido (1,3 g, 88%) por cristalización.

^1H NMR(D_2O) : 7.81(d,2H), 7.71(t,2H), 7.25(t,2H), 7.19(d,2H), 4.04(t,4H), 3.34(s,6H), 3.13(m,8H), 2.10(m,4H), 1.89(s,4H);

Ejemplo 28

Sal del ácido diclorhídrico de 3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 28)

Se calentó y agitó a 125~130 °C 3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona (1,06 g, 3,1 mmol) y ftalato de dietilo (0,68 g, 3,1 mmol). Después de 3 horas, se agregó 25 mL de alcohol isopropílico y ácido clorhídrico concentrado, para formar un sólido. Se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del sólido obtenido por filtración, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,25 g, 15%).

^1H NMR(D_2O) : 7.77(d,1H), 7.71(m,4H), 7.61(m,1H), 7.19(t,1H), 6.99(d,1H), 3.98(t,2H), 3.71(t,2H), 3.10(m,8H), 2.06(m,4H), 1.81(s,4H);

Ejemplo 29

Sal del ácido diclorhídrico de 3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-

dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]etilamino}propil)-
1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 29)

En el Ejemplo 7, citado anteriormente, se usó N,N'-bis(3-aminopropil)-etilendiamina (2,5 g, 14,3 mmol) en lugar de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en dicho Ejemplo 7, para formar un sólido y, luego, se trató con ácido clorhídrico, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,5 g, 9,5%) en metanol.

¹H NMR(D₂O) : 7.91(d,2H), 7.64(m,2H), 7.25(m,2H), 7.07(d,2H), 4.07(t,4H),
3.48(s,4H), 3.21(t,4H), 2.12(m,4H);

Ejemplo 30

Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)carbámico (Compuesto 30)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)carbámico (2 g, 3,4 mmol) en 40 mL de tetrahidrofurano. Se agregó hidruro de sodio (0,16 g, 6,7 mmol) y 1-bromohexano (0,67 g, 4,0 mmol), y se agitó bajo reflujo. Se concentró el solvente bajo presión reducida, y se procedió a la

cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,52 g, 23%).

^1H NMR(Me_2OD) : 7.99(m,2H), 7.61(m,2H), 7.20(m,2H), 7.12(dd,2H), 4.04(m,4H), 3.26(m,4H), 2.74(m,6H), 1.93(m,4H), 1.54(m,6H), 1.40(s,9H), 1.29(s,6H), 0.88(t,3H);

Ejemplo 31

Sal del ácido diclorhídrico de 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-hexilamino}butilamino)propil]-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 31)

Se desprotegió éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)carbámico 0,4 g (0,6 mmol) mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 27, citado anteriormente, y se separó por cromatografía, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,1 g, 26%).

^1H NMR(Me_2OD) : 7.97(m,2H), 7.60(m,2H), 7.20(m,2H), 7.11(t,2H), 4.13(t,2H), 4.04(t,2H), 3.04(m,4H), 2.75(t,2H), 2.67(m,4H), 2.10(m,2H), 1.91(m,2H), 1.79(m,2H), 1.70(m,2H), 1.55(m,2H), 1.30(m,6H), 0.88(t,3H);

Ejemplo 32

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)

propil]carbámico (Compuesto 32)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico (3 g, 4,3 mmol) en 120 mL de acetonitrilo. Se agregó carbonato de potasio (3,45 g, 25,0 mmol) y 1-bromohexano (3,5 g, 21,1 mmol) y se agitó durante 3 horas bajo reflujo. Se concentró el solvente bajo presión reducida, y se procedió a la cromatografía sobre gel de sílice del residuo restante, para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (3,7 g, 99%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.13(d,2H), 7.57(t,2H), 7.14(t,2H), 7.09(d,2H), 4.01(m,8H), 3.13(m,8H), 1.84(m,4H), 1.64(m,4H), 1.36(s,18H), 1.41-1.25(m,16H), 0.82(t,6H);

Ejemplo 33

Sal del ácido diclorhídrico de 1-hexil-3-(3-{4-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 33)

Se desprotegió el ácido terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico (2 g, 2,3 mmol) mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 27, citado anteriormente, y se cristalizó en etanol, para dar el

compuesto del título en forma de sólido blanco (1,07 g, 63%).

¹H NMR(MeOD) : 8.15(d,2H), 7.73(m,2H), 7.43(d,2H), 7.30(t,2H), 4.17(m,8H), 3.09(t,3H), 2.12(m,4H), 1.84(s,4H), 1.72(m,4H), 1.45-1.35(m,12H), 0.91(t,6H);

Ejemplo 34

Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)carbámico (Compuesto 34)

Se sometió a reacción el éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico (0,4 g, 0,7 mmol) con anhídrido heptanoico (0,2 g, 0,8 mmol) en lugar del anhídrido acético del Ejemplo 4, citado anteriormente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,37 g, 88%) mediante el mismo procedimiento de dicho Ejemplo 4.

¹H NMR(CDCl₃) : 8.10(m,2H), 7.53(m,2H), 7.26-7.10(m,4H), 4.08(m,4H), 3.49-3.23(m,3H), 2.23(t,2H), 1.95(m,4H), 1.66-1.50(m,6H), 1.43(d,9H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);

Ejemplo 35

Sal de ácido clorhídrico de la amida de [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}heptanoico

(Compuesto 35)

Utilizando el éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)carbámico (0,36 g, 0,5 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,2 g, 61%) mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 31, citado anteriormente.

¹H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.13(m,4H), 4.14(t,2H), 4.05(m,2H), 3.45(m,4H), 3.02(m,4H), 2.35(m,2H), 2.10-1.95(m,4H), 1.76-1.55(m,6H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);

Ejemplo 36

Sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 36)

En el Ejemplo 3, citado anteriormente, se usó anhídrido trifluoroacético 1,5 g (7,3 mmol) en lugar de anhídrido acético, y se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amarillo (0,6 g, 15,8%), mediante el mismo procedimiento de dicho Ejemplo 3.

¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.25-7.13(m,4H), 4.14(m,2H), 4.06(m,2H), 3.54(m,4H), 3.01(m,4H), 2.07(m,4H), 1.74(m,4H);

Ejemplo 37

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 37)

Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,1 g, 26,4%) tomando otra fracción de cromatografía sobre gel de sílice y sólido formado en el Ejemplo 36, citado anteriormente.

¹H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.62(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.03(m,4H), 3.50(m,8H), 2.01(m,4H), 1.65(m,4H);

Ejemplo 38

Sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2-metoxiacetamida (Compuesto 38)

Se utiliza el material de parte del Ejemplo 5, citado anteriormente, 0,5 g (1,0 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (0,12 g, 1,1 mmol), en lugar de cloroformato de etilo. Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho Ejemplo 5, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,1 g, 16,4%).

¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.14(m,4H), 4.05(m,2H), 3.48-3.32(m,7H), 3.01(m,4H), 2.12-2.01(m,4H), 1.70(m,4H);

Ejemplo 39

Sal del ácido clorhídrico del éster bencílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil} carbámico (Compuesto 39)

Se utilizó cloroformato de bencilo 1,05 g (6,1 mmol) en lugar de anhídrido acético del Ejemplo 3, citado anteriormente, y se llevó a cabo el mismo procedimiento de dicho Ejemplo 3, para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (0,34 g, 8,4%).

^1H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.33-7.19(m,7H), 7.13(t,2H), 5.08(s,2H), 4.13(t,2H), 4.00(m,2H), 3.41(m,4H), 3.00-2.92(m,4H), 2.06(m,2H), 1.96(m,2H), 1.69(bs,4H);

Ejemplo 40

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-4-metilbencenosulfonamida (Compuesto 40)

Se utiliza cloruro de p-toluenosulfonilo 1,4 g (7,3 mmol), en lugar de cloruro de metanosulfonilo del Ejemplo 12, citado anteriormente. Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en dicho Ejemplo 12, en metanol, y luego se trató con resina de intercambio de iones CG-50, para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,3 g, 8%).

107

^1H NMR(MeOD) : 7.95(d,2H), 7.66(d,2H), 7.58(m,2H), 7.33(d,2H),
7.18-7.08(m,4H), 4.02(m,4H), 3.23(t,2H), 3.15(t,2H), 2.55(q,4H), 2.39(s,3H),
1.89(m,4H), 1.63(m,2H), 1.52(m,2H);

Ejemplo 41

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-
{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-4-
metilbencenosulfonilamino}butil)-4-metilbencenosulfonamida
(Compuesto 41)

En el Ejemplo 40, citado anteriormente, se obtuvo el
compuesto del título en forma de sólido blanco (1,27 g, 26%)
tomando otra fracción de cromatografía sobre gel de sílice.

^1H NMR(DMSO- d_6) : 11.40(c,2H), 7.90(d,2H), 7.62(m,6H), 7.32(d,4H),
7.17(m,4H), 3.86(t,4H), 3.03(m,8H), 2.35(s,6H), 1.75(m,4H), 1.42(s,4H);

Ejemplo 42

Sal del ácido diclorhídrico de 3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-
pírrolidin-1-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin
-2,4-diona (Compuesto 42)

Se utiliza el material de partida 1,5 g (4,3 mmol) del
Ejemplo 28, citado anteriormente, y anhídrido succínico
(0,43 g, 4,33 mmol), en lugar de ftalato de dietilo. Se
llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en dicho
Ejemplo 28, para dar el compuesto del título en forma de
sólido amarillo (0,23 g, 11%).

¹H NMR(MeOD) : 3.05(d,1H), 7.67(m,1H), 7.25(t,1H), 7.20(d,1H), 4.16(t,2H), 3.61(t,2H), 3.07(m,3H), 2.72(s,4H), 2.12(m,2H), 1.97(m,2H), 1.82(m,4H);

Se explicará, detalladamente, que el compuesto de la antedicha fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tiene excelentes efectos como agente neuroprotector, mediante los siguientes Ejemplos que utilizan los compuestos preparados por medio de los Ejemplos anteriores.

Los siguientes Ejemplos Emperimentales se presentan para ayudar a la comprensión de la invención, y no debe considerarse que limitan en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que se presentan más adelante.

<Ejemplo Experimental 1> Experimento del efecto de prevención del accidente cerebrovascular en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO)

Se usaron como animales de laboratorio ratas macho de especies SD de 290-300 g de peso corporal, y se utilizaron en cada grupo experimental 8 ratas. La operación se llevó a cabo utilizando el método de Nagasawa et al. (Nagasawa, H. and Gogure, K. 1989, Stroke, 20: 1037-1043).

Las ratas se anestesiaron con ketamina y se realizó la operación al mismo tiempo que se mantenía la temperatura corporal con una termoplaca. Se efectuó una incisión en la

región cerebral luego de la línea media del cuello, y se separaron la arteria carótida común izquierda, la arteria carótida interna y la arteria carótida externa tratando de no dañar el nervio vago. La arteria carótida común y la arteria carótida externa se ligaron y se insertó una sonda en la arteria carótida interna desde el punto de ramificación de las arterias carótidas interna y externa. Y luego, el fondo de la arteria cerebral media se ocluyó con una ligadura justo en el lado superior de la región de inserción. Se realizó una sonda calentando el extremo de una sutura quirúrgica de nailon 4-0 (Dafilon, B. Braun, Alemania) y se cortó con una longitud de 30 mm. El extremo de 7-9 mm de la sonda se recubrió con la mezcla de silicona (Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Alemania) y agente de curado (Optosyl-Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Alemania), y el espesor era de 0,3-0,4 mm. Después de la intervención de la inserción de sonda y de que los animales se despertaran de la anestesia, se incluyeron en el grupo de isquemia aquellos animales en los cuales se observaron síntomas de déficit neurológico (caminar en círculo hacia la derecha).

Después de 3 horas de isquemia, se retiró la sonda insertada para repenfundir la circulación sanguínea. Después de 24 horas, se extrajo el cerebro y se lo tiñó histológicamente.

Se administró el compuesto 3 en un tiempo programado antes o después de la inserción de la sonda por vía oral o intravenosa. La tinción con TTC (cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio) se llevó a cabo para calcular el daño del tejido cerebral causado por la isquemia. Se realizó un corte secuencial del procefalón del cerebro extraído utilizando una matriz de cerebro (ASI instrument, Warren, MI, EUA). Los cortes se colocaron en una solución de TTC al 2% y se incubaron a 37 °C durante 60 minutos para la tinción. El corte de cerebro teñido con TTC se fijó en 10% de buffer de formalina y se fotografió el frente de cada corte con una cámara digital. Las áreas infartadas (cm²) que no se tiñeron de rojo profundo en cada imagen adquirida se midieron utilizando un analizador de imágenes y se calculó el volumen infartado total (cm³) multiplicando el espesor de los cortes.

Como resultado, la administración oral (100 mg/kg) del compuesto 3 mostró que el efecto inhibitorio de ese porcentaje de volumen cerebral infartado fue del 22,3% y 69,8% en comparación con el control negativo por administración oral efectuada durante una hora y antes de inducir el accidente cerebrovascular. Se observó que la citicolina (2 g/kg) administrada como control positivo fue del 51,1 y 37,8% cada uno (Tabla 1 y Figura 1).

222

En el experimento, se retiró la sonda después de inducir el accidente cerebrovascular a fin de reperfundir la circulación. Se administró el compuesto 3 en un tiempo dividido con una dosis de 54 mg/kg, se observó el efecto inhibitorio del volumen de necrosis del 62,7% aunque la administración se llevó a cabo 12 horas después de la reperfusión. Por otro lado, se administró MK-801 como control positivo que mostró el efecto máximo a los 30 minutos después de la reperfusión (Tabla 2). Por lo tanto, el Compuesto 3 posee efectos obvios en la prevención y el tratamiento del accidente cerebrovascular y también se puede aplicar a pacientes cuyo tratamiento fue demorado luego del inicio del accidente cerebrovascular.

Tabla 1. Efecto de prevención de accidente cerebrovascular por administración oral

Tiempo de tratamiento (antes de inducir el accidente cerebrovascular)	Compuesto 3 (100 mg/kg, po)		Citicolina (2 g/kg, po)	
	Volumen infartado (cm ³ , promedio ± desviación estándar	Porcentaje inhibitorio comparado con control negativo (%)	Volumen infartado (cm ³ , promedio ± desviación estándar	Porcentaje inhibitorio comparado con control negativo (%)
0	0,14±0,02	69,8	0,28±0,04	37,8
1	0,35±0,07	22,3	0,22±0,03	51,1

*Volumen infartado de control negativo 0,45±0,03

Tabla 2. Efecto de prevención de accidente cerebrovascular por administración intravenosa

Tiempo de tratamiento (después de la reperfusión)	Compuesto 3 (5 mg/kg, iv)		MK-801 (1 mg/kg, iv)	
	Volumen infartado (cm ³ , promedio ± desviación estándar	Porcentaje inhibitorio comparado con control negativo (%)	Volumen infartado (cm ³ , promedio ± desviación estándar	Porcentaje inhibitorio comparado con control negativo (%)
-0,5	0,14±0,03	67,2	0,19±0,06	55,4
0,5	0,12±0,03	72,3	0,21±0,04	50,2
1	0,20±0,04	53,8	0,31±0,02	27,0
2	0,22±0,02	49,9	0,33±0,02	22,8
4	0,22±0,09	47,9	0,28±0,08	34,4
6	0,17±0,04	60,9	0,37±0,06	13,3
12	0,16±0,04	62,7	0,39±0,06	8,7
18	0,37±0,03	13,5	0,40±0,08	7,4
24	0,36±0,08	16,3	0,39±0,05	8,8

* Volumen infartado de control negativo 0,43±0,02

<Ejemplo Experimental 2> Efecto inhibitorio de neurotoxicidad excitable en cultivo mixto de células nerviosas-células gliales

El aislamiento y el cultivo de células nerviosas se llevaron a cabo a través del método de Choi (Choi, D. W. 1985, Neurosci. Lett., 58: 293-297). Es decir, se aisló la corteza en un ratón ICR fetal de 14 días de embarazo y luego se obtuvieron las células individuales del tejido utilizando una pipeta. Las células se introdujeron en alícuotas a una densidad de 2 x 10⁵/cavidad en una placa de

24 cavidades (Falcon) en las cuales se habían cultivado células gliales de corteza de cerebro en una incubadora mantenida a 37 °C con 5% de CO₂ durante más de 3 semanas. El medio de cultivo se complementó con MEM (medio esencial mínimo, Sigma), 2mM de glutamina, 21 mM de glucosa, 26,5 mM de bicarbonato, 10% de suero bovino fetal (FBS). Durante 3-5 días después de la introducción de las alícuotas, se trataron 10 µM de Ara-C (citosina arabinosa) para suprimir la proliferación de la neuroglia. Y se trató con 100 µM de NMDA y 1 µg/mL o 2 µg/mL de cada muestra (compuesto) para inducir la muerte de las células nerviosas por toxicidad excitable durante 20 minutos, 12-15 días después de la introducción de las alícuotas. Debido a la muerte de las células nerviosas, se acumuló lactato deshidrogenasa (LDH) en proporción al número de células muertas. 24 horas después del tratamiento con fármacos, se midió la cantidad de deshidrogenasa (LDH) liberada hacia el exterior de las células utilizando un kit de medición LDA (CytoTox 96, Promega). Una vez completada la reacción, se midió el cambio de absorbancia según la cantidad de LDH, utilizando un espectrofotómetro de microplaca. El efecto inhibitorio en la muerte celular, comparado con el control negativo, se muestra en la Tabla 3, y fue significativo.

Tabla 3. Efecto protector en la muerte de células nerviosas inducida por NMDA en cultivo mixto de células nerviosas-células gliales

Compuesto	Efecto inhibitorio de muerte celular por neurotoxicidad excitable inducida por NMDA %		Compuesto	Efecto inhibitorio de muerte celular por neurotoxicidad excitable inducida por NMDA %	
	1 µg/ml	2 µg/ml		1 µg/ml	2 µg/ml
MK-801	49,0	63,6	21	19,6	16,6
1	16,1	2,4	22	17,0	14,0
2	11,0	0,7	23	36,0	32,2
3	45,5	54,4	24	27,4	30,3
4	22,3	7,4	25	35,2	28,8
5	11,4	39,4	26	8,8	29,7
7	26,0	39,7	27	33,7	36,0
8	20,0	28,2	28	23,1	22,4
9	21,4	33,3	29	8,5	29,5
10	15,4	13,7	30	38,3	44,4
11	15,0	ND	32	32,0	29,8
12	5,7	2,6	33	14,6	65,1
13	17,4	23,0	35	32,5	35,7
14	18,9	26,9	36	32,2	18,4
15	22,4	22,3	37	27,3	25,0
16	18,1	ND	38	33,5	13,5
17	21,0	10,7	39	30,8	17,1
18	44,4	21,0	40	ND	34,5
19	40,1	45,2	41	ND	28,5
20	36,4	42,5	42	24,6	21,8

ND: No detectada

<Ejemplo Experimental 3> Efecto inhibitorio en la citotoxicidad mediada por H₂O₂ en células SH-SY5Y

115

Las células SH-SY5Y que son orientadas por la línea de células nerviosas de seres humanos se cultivaron a una concentración de 3×10^4 células en una placa de 96 cavidades, y se trató la muestra. Después de 30 minutos, se trataron 200 μ M de peróxido de hidrógeno para inducir la toxicidad durante 24 horas. Una vez completada la reacción, se midió la tasa de sobrevivencia de las células mediante un ensayo MTT.

Como resultado, se identificó que la tasa de sobrevivencia de las células SH-SY5Y se correlacionó positivamente con la concentración del Compuesto 4 y mostró aproximadamente un 35% de efecto protector en células a una concentración de 100 μ g/ml (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto inhibitorio en toxicidad oxidativa inducida por hidroperóxido

Concentración	Porcentaje de inhibición (%)
5 μ g/ml	2,0 $\pm$ 0,4
50 μ g/ml	18,1 $\pm$ 2,1
100 μ g/ml	34,5 $\pm$ 5,8

<Ejemplo experimental 4> Efecto inhibitorio en la citotoxicidad mediada por ZnSO₄ en células SH-SY5Y

Las células SH-SY5Y se cultivaron a una concentración de 3×10^4 células en una placa de 96 cavidades, y se trató

el compuesto (50 µg/ml). Después de 30 minutos, se trataron 600 µM de sulfato de zinc para inducir la toxicidad durante 24 horas y se midió la tasa de sobrevivencia de las células mediante un ensayo MTT. El resultado mostró un efecto inhibitorio del 9,1 al 21,7% en la toxicidad (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto inhibitorio por toxicidad inducida por zinc

Concentración	Porcentaje de inhibición (%)
2	21,7±4,1
3	17,6±3,5
12	12,7±4,3
35	9,1±1,8

<Ejemplo Experimental 5> Efecto inhibitorio de la producción de ROS en células cerebrales

Se midió el estrés oxidativo para evaluar los efectos inhibitorios de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) utilizando DCF-DA, que es una sonda fluorescente. Se obtuvieron células cerebrales de la corteza de cerebro de ratón para preparar la solución de células con 2 x 10⁶ células/ml. Cada célula cerebral se trató con 11 µM de DCF-DA, seguido de la reacción en una incubadora a 37 °C, 5% de CO₂, durante una hora. Después de lavar dos veces, el Compuesto 3 se trató con una concentración de 125 µg/ml y

250 $\mu\text{g/ml}$. Al mismo tiempo, se trataron 300 μM de NMDA y se incubaron en una incubadora a 37 °C y con 5% de CO_2 durante 24 horas. Una vez completada la reacción, se midió la fluorescencia que mostró oxígeno reactivo en solución de reacción utilizando un espectrofotómetro de fluorescencia (excitación 480 nm/emisión 535 nm). Como resultado, el Compuesto 3 suprimió el estrés oxidativo inducido por NMDA de las células nerviosas de un modo dependiente de la dosis (Figura 2).

Se representó el efecto inhibitorio de ROS con respecto a la dosis que suprime un 50% de la producción de oxígeno reactivo, en comparación con el control. Se observó un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD), una enzima que cumple un papel clave en la producción de oxígeno reactivo, y se representó la tasa de incremento en comparación con el control. Se midió la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) utilizando un kit adquirido de Sigma. Como resultado, la mayoría de los compuestos mostraron dosis de ID_{50} menores en comparación con MK-801, que es un control positivo. Ello indica que tienen un efecto superior con menores dosis que MK-801.

Tabla 6. Efecto inhibitorio de producción de ROS en células cerebrales de ratón

Compuesto	Efecto inhibitorio de ROS	Compuesto	Efecto inhibitorio de ROS
	ID ₅₀ (µg/ml)		ID ₅₀ (µg/ml)
MK-801	164,8±17,6	27	21,9±16,1
1	73,0±14,1	28	30,9±13,7
3	108,3±27,2	29	10,1±17,3
5	24,4±10,5	30	79,5±15,7
7	17,7±17,3	32	14,4±7,6
8	102,7±20,4	33	172,7±19,7
13	87,3±10,9	35	140,0±18,6
14	90,1±12,2	37	22,9±17,3
22	172,5±23,6	38	136,1±11,0
23	55,5±27,2	39	32,3±20,0
24	122,4±32,4	40	31,0±8,1
25	104,0±32,5	41	27,2±18,6
		42	137,7±21,0

Tabla 7. Efecto en el aumento de la actividad de superóxido dismutasa (SOD) en células de cerebro de ratón

Compuesto	Aumento de la actividad SOD	Compuesto	Aumento de la actividad SOD
	100 µg/ml comparado con control		100 µg/ml comparado con control
MK-801	-0,5±2,9	21	-0,3±3,7

1	0,7±5,6	22	3,7±0,8
2	2,8±4,0	23	4,0±10
3	3,2±2,7	24	6,9±3,8
4	0,6±2,2	25	1,6±9,3
5	2,5±2,8	26	0,7±5,7
7	ND	27	2,4±7,8
8	ND	28	ND
9	ND	29	3,0±1,1
10	ND	30	6,2±6,2
11	2,3±3,4	32	0,3±7,1
12	2,8±1,8	33	ND
13	7,6±2,9	35	3,4±7,9
14	2,7±1,0	36	4,9±1,2
15	1,3±3,1	37	2,0±5,8
16	7,5±2,3	38	3,2±4,9
17	0,3±0,0	39	19,0±6,3
18	ND	40	8,3±3,2
19	ND	41	2,0±0,9
20	ND	42	1,6±2,6

Los efectos antagonistas de los compuestos en el receptor de NMDA examinados en los Ejemplos Experimentales 2 a 5 demostraron que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como fármacos no sólo para tratar el accidente cerebrovascular isquémico, sino también para prevenir y tratar la enfermedad cerebral degenerativa

relacionada con este receptor, tal como epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y lesión cerebral traumática o lesión de la médula espinal. También se pueden utilizar para mejorar la memoria.

<Ejemplo experimental 6> Experimento del efecto anticonvulsivo

Se realizó un experimento a través del método de Ali et al. (Ali, A. et al. 2006, Pharmacological Reports, 58: 242-245). Se administró por vía intraperitoneal una dosis de 10 mg/kg para identificar el efecto anticonvulsivo y se observó el efecto (Tabla 8). La investigación del proceso de actividad se llevó a cabo por medio del Programa de Desarrollo de Fármacos epilépticos (ADD) de NIH durante el desarrollo del fármaco anticonvulsivo. Uno de los puntos evaluados de la actividad anticonvulsivo en la primera etapa de este programa es la prueba con pentilentetrazol (PTZ). Después de la administración del fármaco de prueba, se administró por vía subcutánea una dosis de 80 mg/kg de PTz y se observó durante al menos 30 minutos. Después de administrar 10 mg/kg de fármaco de prueba, se efectuó la evaluación calculando el tiempo de iniciación de la convulsión, la duración hasta que la convulsión desapareció por completo y la tasa de mortalidad. Se determinó que tenía un efecto anticonvulsivo cuando no se observaba un único

episodio de espasmo clónico durante 5 segundos en al menos uno de los 4 animales de laboratorio después de la administración de PTZ.

Tabla 8. Efecto anticonvulsivo de los compuestos

Compuesto	Tiempo de iniciación de convulsión (min)	Duración de convulsión (min)	Porcentaje de inducción de convulsión (%)	Tasa de mortalidad (%)
control negativo	5,0±0,7	46,7±3,3	100 (23/23)	70 (17/23)
Control positivo Diazepam	N.D.**	N.D.**	0(0/6)	0(0/6)
1	16,1±9,0*	43,9±9,0	83(5/6)	67(4/6)
2	12,9±3,7**	35,7±7,1	100(6/6)	67(4/6)
3	34,7±7,7**	11,8±5,6**	50(6/12)	17(2/12)
7	3,1±0,3	42,9±8,7	100(6/6)	67(4/6)
9	4,4±0,7	39,8±10,3	100(6/6)	67(4/6)
10	5,8±1,4	49,9±5,4	100(6/6)	17(1/6)
11	10,1±4,9	44,9±5,8	100(6/6)	17(1/6)
12	13,7±6,2*	39,3±8,8	100(6/6)	67(4/6)
14	8,5±1,8*	2,9±2,1**	100(6/6)	0(0/6)
15	25,7±7,2**	34,3±7,2	83(5/6)	83(5/6)
16	7,6±1,7	6,4±2,3**	100(6/6)	0(0/6)
18	19,1±8,4**	5,2±3,4**	83(5/6)	0(0/6)
19	38,7±1,5**	1,8±2,7**	50(3/6)	0(0/6)
20	44,7±11,0**	0,9±1,9**	50(3/6)	0(0/6)
21	22,2±11,9**	6,7±3,1**	67(4/6)	0(0/6)

Compuesto	Tiempo de iniciación de convulsión (min)	Duración de convulsión (min)	Porcentaje de inducción de convulsión (%)	Tasa de mortalidad (%)
22	15,2±9,0*	7,0±3,2**	83(5/6)	0(0/6)
23	9,3±2,5*	28,7±8,6*	100(6/6)	33(2/6)
24	6,1±1,7	35,7±8,4	100(6/6)	50(3/3)
25	6,2±1,5	48,3±5,9	100(6/6)	83(5/6)
26	15,4±9,0*	33,0±9,5	83(5/6)	50(3/6)
27	8,4±2,6	35,8±9,8	100(6/6)	50(3/6)
28	4,8±2,2	26,9±6,5*	100(6/6)	0(0/6)
29	18,2±9,1**	30,3±11,1	83(5/6)	17(1/6)
30	15,9±8,0*	44,1±9,0	83(5/6)	83(5/6)
32	11,3±4,5*	29,8±12,0	100(6/6)	50(3/6)
33	16,1±2,2**	36,6±7,6	100(6/6)	83(5/6)
35	5,4±1,6	33,3±7,3	100(6/6)	33(2/6)
36	8,9±2,3*	25,1±9,7*	100(6/6)	33(2/6)
38	16,0±9,0*	11,2±7,3**	83(5/6)	17(1/6)
39	9,5±2,8*	19,8±6,4**	100(6/6)	0(0/6)
40	11,2±2,4**	42,3±8,5	100(6/6)	83(5/6)
42	9,8±4,1*	18,2±8,6**	100(6/6)	17(1/6)

Cada valor representa un valor promedio (n=6) de medición
(En el caso del control negativo, n=23)

*: Significación estadística comparada con control (95% confianza)

** : Significación estadística comparada con control (99%

confianza)

N.D.: No Detectado

<Ejemplo Experimental 7> Efecto relajante de la aorta torácica en ratas

Después de anestesiar ratas macho de la especie SD (250-300 g) por inhalación de éter, se extrajeron sus aortas torácicas y se las colocó en buffer de Krebs (mM; NaCl 118, NaHCO₃ 27,3, KCl 4,8, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,0, CaCl₂ 1,25, glucosa 11,1). Se obtuvieron 2 mm de anillo aórtico bajo un microscopio de disección y se los cultivó en un baño de órgano para medir la tensión de los vasos sanguíneos. El baño de órgano se llenó con buffer de Krebs y se saturó con 95% de O₂, 5% de CO₂ para mantener el oxígeno disuelto y un pH fisiológico. Se midió el cambio de tensión con un tensiómetro (Hugo-sachs, modelo K30) y se registró con un registrador fisiológico (polígrafo Coulbourn). Se incrementó paso a paso la longitud de los vasos sanguíneos para obtener 1,0 g de tensión basal durante 90 minutos. El vaso sanguíneo equilibrado se contrajo con fenilefrina (0,5 µM). Cuando el surco de contracción logró el equilibrio, se agregaron los compuestos, y posteriormente se observó la respuesta de relajación.

En la Tabla 9 se indica el resultado de la adición del Compuesto 3 a una dosis de 50 µg/mL, 100 µg/mL y 200 µg/mL,

y el Compuesto 3 relajó, según la dosis, la aorta torácica de ratas contraída por la fenilefrina (Tabla 9). En la Tabla 10 se indica el resultado de la administración de cada compuesto a una dosis de 67 µg/mL, y se puede presumir que este resultado retarda la muerte celular e induce el renacimiento de células muertas, debido al aumento del torrente sanguíneo por expansión de un vaso sanguíneo en un cuerpo.

Tabla 9. Efecto relajante dependiente de la dosis en músculos de los vasos sanguíneos

	Dosis (µg/mL)	Porcentaje de relajación (%), (promedio ± desviación estándar)
Control	-	0
Compuesto 3	50	16,2±4,4
	100	44,2±8,5
	200	65,6±7,1

Cada valor representa un valor promedio ± desviación estándar (n=3) de medición.

Tabla 10. Efecto relajante en compuestos de músculos de los vasos sanguíneos de la aorta torácica

Compuesto	Porcentaje de relajación (%)	Compuesto	Porcentaje de relajación (%)
MK-801	ND	21	2,6
1	12,8	22	ND
2	10,9	23	20,4
3	27,4	24	ND
4	7,7	25	20,0
5	19,2	26	3,7
7	56,8	27	ND
8	35,7	28	8,3
9	95,5	29	ND
10	4,9	30	40,4
11	10,9	32	ND
12	10,9	33	38,5
13	9,3	35	42,6
14	ND	36	ND
15	ND	37	7,9
16	ND	38	88,2
17	51,7	39	54,8
18	42,4	40	ND
19	11,8	41	7,1
20	15,2	42	14,6

Cada valor representa en promedio (n=3) de medición.

N.D.: No Detectado

Se observó un efecto de relajación superior de músculos

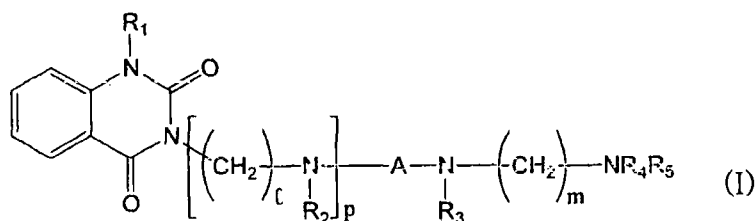
de los vasos sanguíneos, comparado con los de control en la mayoría de los compuestos.

[APLICABILIDAD INDUSTRIAL]

Tal como se ha mencionado anteriormente en los ejemplos, los compuestos de la presente invención muestran un efecto de prevención de accidente cerebrovascular, un efecto antagonista en receptores NMDA, un efecto inhibidor de toxicidad H_2O_2 y toxicidad $ZnSO_4$ en células nerviosas, un efecto antioxidante en células nerviosas, un efecto anticonvulsivo y un efecto relajante de la aorta torácica. Por lo tanto, pueden utilizarse como fármacos para prevenir y tratar las diversas enfermedades mencionadas anteriormente, tales como accidente cerebrovascular, trastorno funcional del sistema nervioso, pérdida de memoria, disfunción cerebrovascular, daño cerebral o de la columna vertebral, isquemia cerebral, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de quinazolin-2,4-diona de fórmula (I):



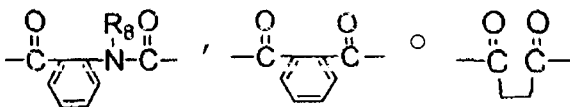
en la cual:

R_1 es hidrógeno o alquilo;

cada uno entre R_2 y R_3 se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo, $-COR_6$, $-SO_2R_7$, o está sustituido o no sustituido por un fenilo o bencilo, donde R_6 es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitro, y R_7 es un alquilo o arilo inferior no sustituido o sustituido;

A es $-(CH_2)_n-$ o $-CH_2CH=CHCH_2-$, donde n es un entero seleccionado entre 2 y 4;

R_4 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitro en un anillo benceno o cuando R_4 y R_5 junto con N forman un anillo, R_4 y R_5 forma una parte divalente de



donde R_8 es hidrógeno o alquilo;
 cada uno entre l y m se selecciona, independientemente,
 entre un entero seleccionado entre 2 y 4; y
 p es un entero de 0 a 1,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1

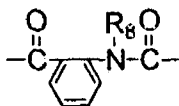
en la cual:

R_1 es hidrógeno;

cada uno entre R_2 y R_3 se selecciona,
 independientemente, entre hidrógeno, alquilo, $-C_1-C_6$, $-COR_6$, $-SO_2R_7$, o está sustituido o no sustituido por un
 fenilo o bencilo, donde R_6 es alquilo, alcoxi, fenilo,
 feniloxi o benciloxi, cada uno de los cuales está no
 sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi,
 etoxi o nitro, y R_7 es un alquilo o arilo inferior no
 sustituido o sustituido;

A es $-(CH_2)_n-$ o $-CH_2CH=CHCH_2-$, donde n es un entero
 seleccionado entre 2 y 4;

R_4 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno o benzoilo no
 sustituido o sustituido por uno o más halógeno,
 hidroxilo, alcoxi o nitro en un anillo benceno o cuando
 R_4 y R_5 junto con N forman un anillo, R_4 y R_5 forma una
 parte divalente de



donde R_8 es hidrógeno o

alquilo;

cada uno entre l y m se selecciona, independientemente, entre un entero seleccionado entre 2 y 4; y

p es un entero de 0 a 1,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona entre el grupo que comprende:

3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida;

N-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;

Éster etílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-

il)propil]metilamino}butil)acetamida;
3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolin-2,4-diona;
N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida;
3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil}amino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona;
N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}benzamida;
Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico;
N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}metanosulfonamida;
N-(4-{bencil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;
Éster etílico del ácido (4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-

dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;
 3-{[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencilamino}butil)-N-bencilamino]propil}-
 1H-quinazolin-2,4-diona;

Éster etílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]etoxicarbonilamino}butil)carbámico;

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metanosulfonilamino}butil)metanosulfonamida;

N-[3-(acetil-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}amino)propil]-4-hidroxibenzamida;

N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida;

N-{3-[acetil-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)amino]propil}-4-hidroxibenzamida;

N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)butil]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil] acetamida;

3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]propilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]-2-butenilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;

1-metil-3-(3-{4-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]etilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-
Éster terc-butílico del ácido (4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-

dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)
carbámico;

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-hexilamino}butilamino)propil]-1H-
quinazolin-2,4-diona;

Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]carbámico;

1-hexil-3-(3-{4-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-
quinazolin-2,4-diona;

Éster terc-butílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)carbámico;

Amida [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)heptanoico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-
N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-
N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)

propil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2-metoxiacetamida;

Éster bencílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-4-metilbencenosulfonamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-4-metilbencenosulfonilamino}butil)-4-metilbencenosulfonamida; y

3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolin-2,4-diona,

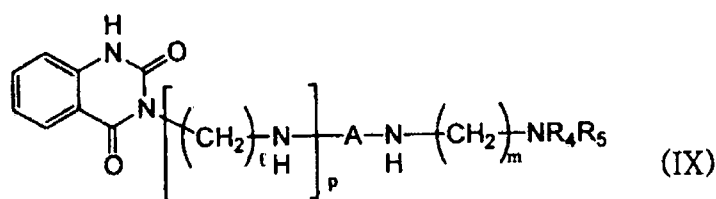
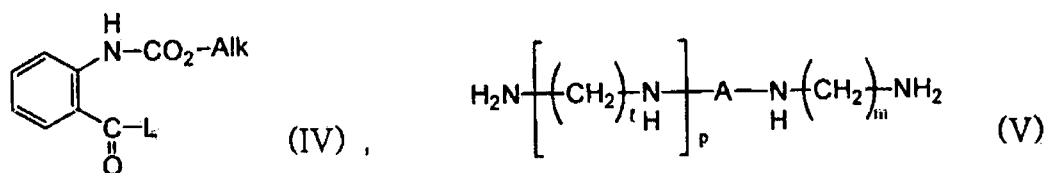
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-

- il) propilamino]butil}-1H-quinazolin-2,4-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil}amino)butilamino]propil}-1H-quinazolin-2,4-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es N-[3-(acetil-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}amino)propil]-4-hidroxibenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es 3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolin-2,4-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. El compuesto de la Reivindicación 1 que es éster terciario del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-

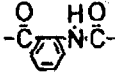
2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)carbámico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es el éster bencílico del ácido [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}carbámico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino] butil}-4-metilbencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) que comprende una etapa de reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto amina de fórmula (V), para obtener el compuesto de fórmula (IX) en presencia o en ausencia de solventes:



en la cual:

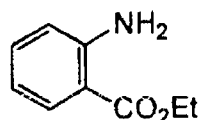
A, l, m y p son tal como se los ha definido en la Reivindicación 1;

R₄ y R₅ representan hidrógenos, o cuando R₄ y R₅ junto con N forman un anillo, R₄ y R₅ forman una parte divalente de  ;

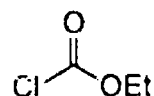
Alk representa alquilo; y

L representa un grupo de partida.

14. El procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) de acuerdo con la Reivindicación 13, en la cual el compuesto de fórmula (IV) es 2-etoxicarbonilamino benzoato de etilo, que se obtiene mediante la reacción de 2-aminobenzoato de etilo de fórmula (II) y cloroformato de etilo de fórmula (III) en un solvente orgánico:

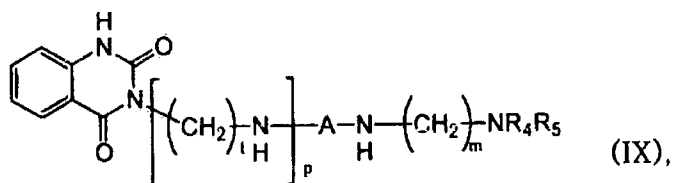
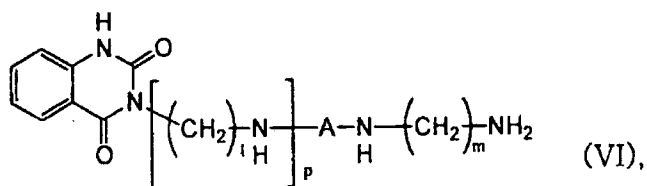


(II) ,



(III)

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) que comprende una etapa que consiste en someter a reacción a un compuesto amina primaria de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (VIII), para obtener el compuesto de fórmula (IX) en presencia o en ausencia de solventes:



en la cual:

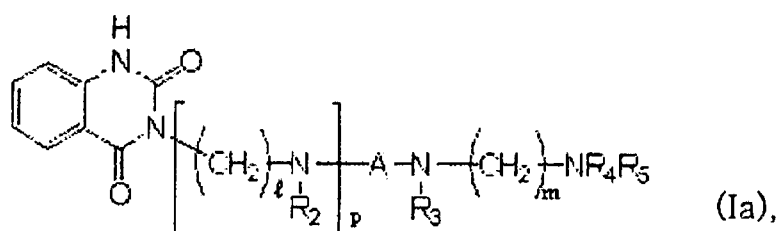
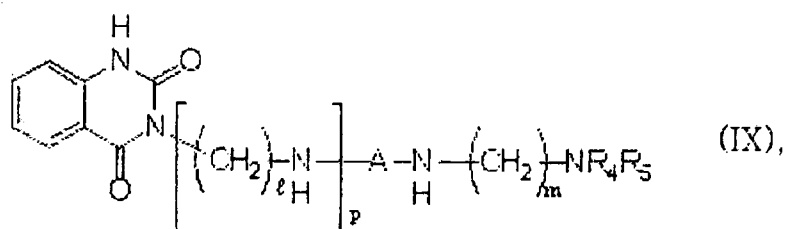
A, R₄, R₅, l, m y p son tal como se los ha definido en la Reivindicación 1;

R_5 no es hidrógeno;

X representa hidroxí, halógeno, alcoxi o $-OR_5$;

Cada uno entre Y e Y' es hidroxí, halógeno o alcoxi, o cuando Y e Y' forman un anillo, Y e Y' forman -O-.

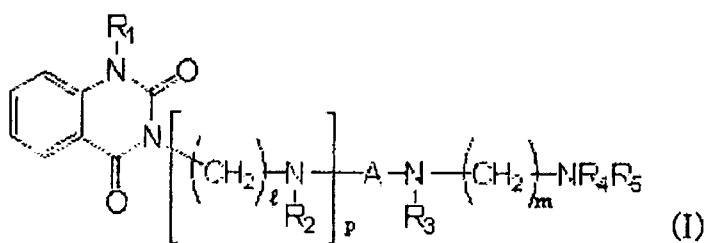
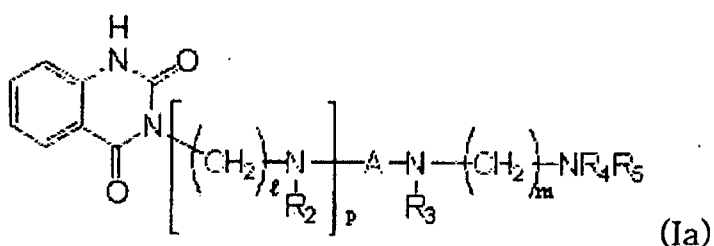
16. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia) que comprende una etapa que consiste en obtener un compuesto de fórmula (Ia) en la cual, por lo menos, uno entre R_2 y R_3 no es hidrógeno, por sustitución de, por lo menos, un hidrógeno de un compuesto de amina secundaria de fórmula (IX) con R_2 , R_3 , o R_2 y R_3 :



en la cual:

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , ℓ , m y p son tal como se los ha definido en la Reivindicación 1, siempre que R_5 no sea hidrógeno.

17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_1 es alquilo, que comprende una etapa que consiste en someter a reacción un compuesto de fórmula (Ia) con un agente de alquilación y, de ser necesario, extraer un grupo protector para obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual R_1 es alquilo.



en la cual:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , l , m y p son tal como se los ha definido en la Reivindicación 1, siempre que R_1 y R_5 no sean hidrógeno.

18. Una composición farmacéutica para proteger las células nerviosas, o para prevenir o tratar la enfermedad neurocerebral, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
19. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la enfermedad neurocerebral degenerativa, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables.

20. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para prevenir o tratar la enfermedad que se selecciona entre la disfunción neurológica, falta de memoria, insuficiencia cerebrovascular, lesión cerebral localizada, traumatismo cerebral focal, traumatismo cerebral difuso, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, demencia, infarto cerebral, oclusión embólica, oclusión trombótica, reperusión resultante de una isquemia aguda, ataque isquémico transitorio, lesión hipóxico isquémica perinatal, paro cardíaco, hemorragia intracraneal, hemorragia subaracnoide, aneurisma cerebral, aneurisma de Willis, hemiplejía infantil aguda, latigazo cervical, síndrome de niño maltratado, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpo de Lewy difusa, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración sistémica múltiple (síndrome de Shy-Drager), afecciones epilépticas crónicas asociadas con neurodegeneración, enfermedades neuromotoras, esclerosis lateral

amiotrófica, esclerosis lateral primaria, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, atrofia musculoespinal y atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, enfermedad de Tay-Sach, paraplejía espástica, enfermedad priónica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epilepsia, plexopatía o neuropatía.

21. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar el accidente cerebrovascular, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
22. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
23. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la epilepsia, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

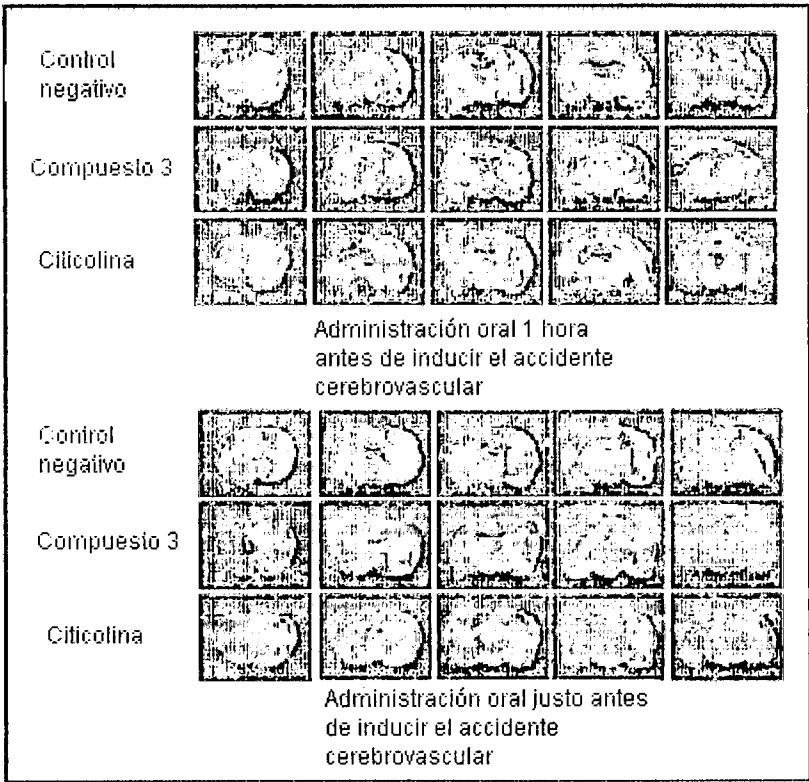
24. Una composición farmacéutica para mejorar la memoria, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

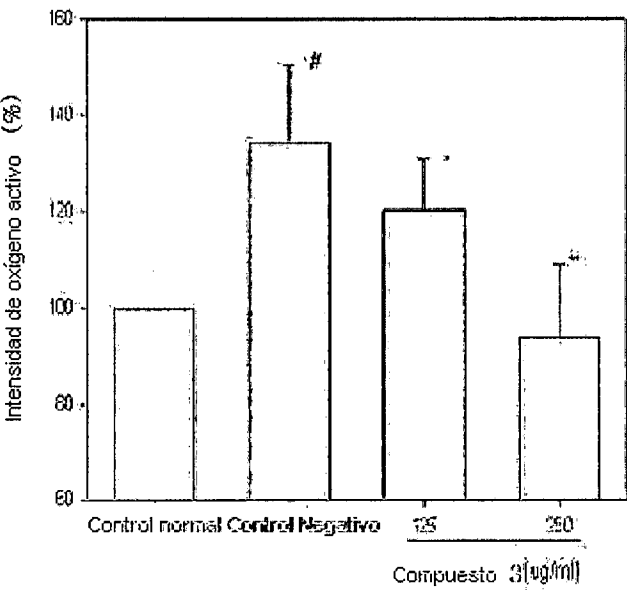
NUEVOS DERIVADOS QUINAZOLIN-2,4-DIONA Y UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA PARA PREVENIR O TRATAR LA ENFERMEDAD
NEUROCEREBRAL

La presente invención se refiere a un nuevo derivado quinazolin-2,4-diona de fórmula (I) a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como un ingrediente activo para prevenir o tratar las enfermedades neurocerebrales.

[Figura 1]



[Figura 2]



145

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2009/000083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 239/96(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC8 as above Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), CAS (online), PUBMED, Google; 'quinazolyl dion'		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006-121095 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 16 November 2006 See page 73 (3-37 compound)	1-24
A	WO 2006-010591 A2 (NOVARTIS PHARMA GMBH) 02 February 2006 See the entire document	1-24
A	WO 01-53273 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 26 July 2001 See the entire document	1-24
A	WO 01-32214 A1 (SUNTORY LIMITED) 10 May 2001 See the entire document	1-24
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 AUGUST 2009 (17.08.2009)		Date of mailing of the international search report 18 AUGUST 2009 (18.08.2009)
Name and mailing address of the ISA/ Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonza-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Telephone No.

246.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

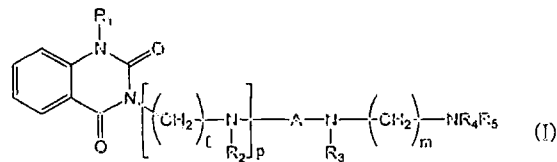
International application No.
PCT/KR2009/000083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006-121095 A1	16.11.2006	AU 2006-244905 A1	16.11.2006
		CA 2608180 A1	16.11.2006
		CN 101272774 A	24.09.2008
		EP 1880720 A1	23.01.2008
		KR 10-2008-0007361 A	18.01.2008
		US 2009-0118199 A1	07.05.2009
WO 2006-010591 A2	02.02.2006	AU 2005-266490 A1	02.02.2006
		CA 2571223 A1	02.02.2006
		EP 1773788 A2	18.04.2007
		JP 2008-508216 A	21.03.2008
		KR 10-2007-0044439 A	27.04.2007
		US 2007-0208018 A1	06.09.2007
WO 2001-053273 A1	26.07.2001	AU 783078 B2	22.09.2005
		AU 2001-20899 A1	12.12.2000
		CA 2393802 A1	26.07.2001
		CN 1425008 A	18.06.2003
		EP 1255739 A1	13.11.2002
		JP 2003-520277 A	02.07.2003
		KR 10-2002-0067701 A	23.08.2002
		US 2006-0183762 A1	17.08.2006
		US 07094780 B1	22.08.2006
WO 2001-032214 A1	10.05.2001	AU 784467 B2	06.04.2006
		AU 2001-10536 A1	01.11.2000
		CA 2358314 A1	10.05.2001
		CN 1335778 A	13.02.2002
		EP 1142586 A1	10.10.2001
		KR 10-2001-0100004 A	09.11.2001
		US 06921766 B1	26.07.2005

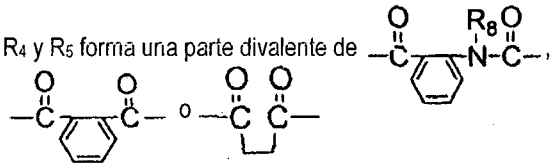
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (3) Prioridad (32) Fecha (33) País 1) 10-2008-0009390 30/01/2008 KR		(51) Int Cl: C07D 239/096 (71) Solicitante(s) SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (72) Inventor(es) IL HWAN CHO Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 30/03/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03/01/2009 No. de solicitud PCT/KR2009/000083		(37) Publicación internacional Fecha: 06/08/2009 N° publicación: WO 2009/096667 A4	
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS QUINAZOLIN-2,4-DIONA Y UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA PREVENIR O TRATAR LA ENFERMEDAD NEUROCEREBRAL			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de quinazolin-2,4-diona de fórmula (I):



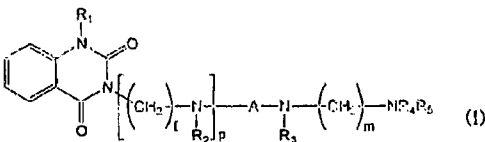
en la cual:
 R1 es hidrógeno o alquilo;
 cada uno entre R2 y R3 se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo, -COR6, -SO2R7, o está sustituido o no sustituido por un fenilo o bencilo, donde R6 es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitró, y R7 es un alquilo o arilo inferior no sustituido o sustituido;
 A es -(CH2)n- o -CH2CH=CHCH2-, donde n es un entero seleccionado entre 2 y 4;
 R4 es hidrógeno y R5 es hidrógeno o bencilo no sustituido o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitró en un anillo benceno o cuando R4 y R5 junto con N forman un anillo,

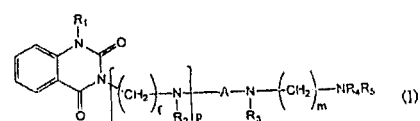
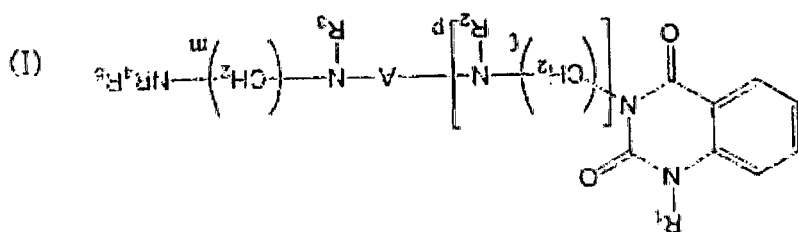
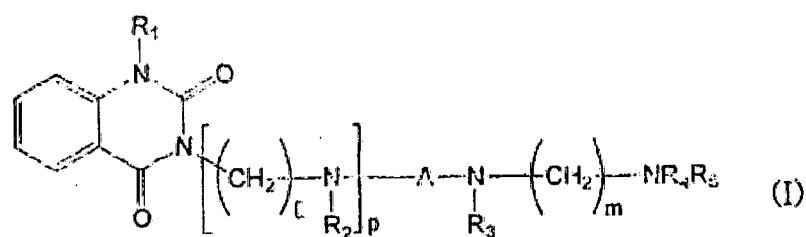


donde R6 es hidrógeno o alquilo;
 cada uno entre l y m se selecciona, independientemente, entre un entero seleccionado entre 2 y 4; y
 p es un entero de 0 a 1,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en la cual:
 R1 es hidrógeno;
 cada uno entre R2 y R3 se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo, -C1-C6, -COR6, -SO2R7, o está sustituido o no sustituido por un fenilo o bencilo, donde R6 es

alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitró, y R7 es un alquilo o arilo inferior no sustituido o sustituido;
 A es -(CH2)n- o -CH2CH=CHCH2-, donde n es un entero seleccionado entre 2 y 4;
 R4 es hidrógeno y R5 es hidrógeno o bencilo no sustituido o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitró en un anillo benceno o cuando R4 y R5 junto con N forman un anillo, R4 y R5 forma una parte divalente de  donde R6 es hidrógeno o alquilo;
 cada uno entre l y m se selecciona, independientemente, entre un entero seleccionado entre 2 y 4; y
 p es un entero de 0 a 1,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.





149

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,633
FECHA : MAYO 4 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092621- -00000-0000

Fecha: 2010-07-29 16:43:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534520	03/05/2010	61,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL C.RECARGO AÑOS 13 a 16	900,000.00

TOTAL : \$ 900,000.00

SON: NOVECIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 12816-841-0016

ISO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 59,116
FECHA : JULIO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092621- -00000-0000

Fecha: 2010-07-29 16:48:30 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR.
Tra. 11 PATENTE/VII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111250491	19/07/2010	31,979,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Cdo 12816-841-0016

151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 59,609
FECHA : JULIO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092621-00000-0000

Fecha: 2010-07-29 16:43:36
Tra. 11 PATENTE I/II
Act. 411 PRESENTACION
Disp. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASENACIONAL I
Folios: 151

***** CONS *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542441	22/07/2010	260,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 12816-841-0016



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092621-00000-0000

Fecha: 2010-07-29 16:43:36 Dep. 2030 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD

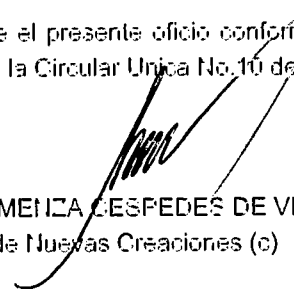
REFERENCIA	Radicación No.	10 091621
	Solicitud internacional	PCT/PE2009/000093
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11659

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA DESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

10 SET. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11