



No. 03-079613- -00006-0000

Fecha: 2008-02-27 16:35:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 60

2
494

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 03-079.613

Solicitud de patente de Invención titulada:

**“DERIVADOS ESPIRO-CÍCLICOS NUEVOS Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE LA FOSFODIESTERASA”.**

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

Nuestra Referencia: P2003/000123

**RESPUESTA AL OFICIO No. 13301, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 387
DE FECHA 19 DE OCTUBRE DE 2007 (EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presento un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Los siguientes cambios corresponden a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado:

- En la reivindicación 1:
 - los compuestos reivindicados se limitan a aquellos de formula I, eliminando las formulas Markush II y II del antiguo Capítulo Reivindicatorio (la base para esta modificación se encuentra en la página 79, línea 15, de la Descripción);
 - se restringieron las definiciones para los grupos X^1 , X^2 , y X^3 (la base para esta modificación se encuentra en la página 67, línea 22, y página 68 de la Descripción);
 - la definición del grupo X^4 fue limitada, eliminado hidrogeno y metoxi, y limitando el halógeno a F, Cl o Br (con base en la página 74, líneas 7-8, de la Descripción);
 - las definiciones de los grupos X y Y se limitaron a NH y fueron incorporados en la formula I (con base en las reivindicaciones 15 a 16 originales);
 - la definición de Z ha sido limitada a O o N-CN (con base en la reivindicación 17 original);
 - el grupo A ha sido restringido a un grupo ciclohexil o cicloheptil no sustituido (con base en la reivindicación original 20);
 - los términos “alquilo inferior”, “alquileo inferior”, “alquenilo inferior”, “alquinilo inferior”, “cicloalquil”, “cicloalquenil”, “aril”, “hetroaril”, “anillo heterocíclico”, y “grupo biciclo” han sido definidos al final de la Reivindicación 1 (con base en la página 80, línea 11, a la pagina 83, línea 3, de la Descripción). Valga anotar que el término “alquileo inferior” es perfectamente entendible por una persona medianamente versada en el campo químico, de la misma manera que el término “alquilo inferior”. Estos dos términos corresponden a una cadena carbonada lineal o ramificada con 1-6 átomos de carbono, con la diferencia que en el alquileo inferior el grupo es divalente.
 - Las reivindicaciones restantes han sido modificadas en virtud de la Reivindicación 1; así, los compuestos específicos que no estaban cubiertos por la nueva Reivindicación 1 fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Para facilitar la comprensión de los cambios efectuados se adjunta un capítulo reivindicatorio (en inglés) en el que se señalan las modificaciones efectuadas, (ANEXO1).

Valga anotar que las anteriores modificaciones en ningún momento corresponden a una ampliación de la materia originalmente revelada por la presente solicitud, por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación de lo originalmente reclamado, cumpliendo así con lo dispuesto por el Artículo 34 de la Decisión 486.

2. a- El Examinador establece que el lenguaje empleado en la Descripción es inespecífico y que las Fórmulas Markush reclamadas en las reivindicaciones son generales,

amplias, complejas y cubren una gran variedad de compuestos los cuales pueden no presentar un único concepto común inventivo. De hecho, el examinador identifica como invenciones independientes aquellas representadas por las formulas I, II y III. Finalmente el Examinador requiere que se identifiquen los grupos que pertenecen a las categorías funcionales mediante la incorporación de los nombres comunes para los radicales.

b- i) En primer lugar, debo resaltar que el Manual Andino de Patentes establece claramente que la descripción debe estar escrita en el lenguaje que normalmente se emplea en el área técnica de la solicitud y las reivindicaciones deben interpretarse de acuerdo con la descripción.¹ En el presente caso, los términos incluidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado corresponden al lenguaje estándar empleado normalmente en el campo químico y son completamente entendibles por una persona versada en el arte. Adicionalmente, la presente solicitud incluye las definiciones necesarias para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados. (página 80, línea 10 a página 83, a línea 3). Asimismo, la descripción de la invención incluye numerosos ejemplos (99 ejemplos) en los que se ilustran gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés.

De esta forma, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones, y cuáles no.

ii) En cuanto al amplio número de compuestos cobijados por la formula Markush, resulta importante aclarar que aún cuando las fórmulas Markush proveen múltiples sustituyentes que permiten al solicitante reclamar diferentes compuestos, la protección esta dirigida hacia moléculas que comprenden el mismo núcleo estructural y exhiben la misma actividad biológica.

La descripción estructural de compuestos químicos mediante las mencionadas fórmulas de tipo Markush es un método clásico para definir familias de moléculas que comprenden el mismo núcleo. En este sentido llamamos respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 3.2, 4.6.1, 4.6.2

no.² Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.³

ii) Con el único propósito de facilitar el trámite de la presente invención, y sin que esto signifique la aceptación de los argumentos presentados por el Examinador, el Capítulo Reivindicatorio Modificado ha sido limitado a la reivindicación de compuestos de Fórmula I que se encuentran enteramente sustentados en la Descripción y especialmente en los ejemplos. Asimismo, los sustituyentes han sido restringidos tal como se explicó detalladamente en el numeral 1 de la presente comunicación.

Adicionalmente, me permito adjuntar datos de IC₅₀ que ilustran la actividad biológica de un amplio número de compuestos de la presente invención correspondientes a la Fórmula I del Capítulo Reivindicatorio Modificado, con el objeto de demostrar que las moléculas reivindicadas, aún con variaciones estructurales producto de diversas sustituciones contempladas en la fórmula Markush de la Reivindicación 1, presentan una actividad similar correspondiente a la inhibición de la PIED7, lo que constituye un único concepto inventivo constituido por una estructura básica común que proporciona una actividad biológica similar (ANEXO 2).

3. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 26-31 no son patentables por cuanto se dirigen a usos o métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 24 a 27 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Europa (EP1373224), Korea (617435) y Estados Unidos (US7.217.676).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que

² Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

³ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de la Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁵

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 1801 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se emita un segundo examen de fondo donde se pronuncie sobre los requisitos de patentabilidad, en particular respecto de la novedad y el nivel inventivo. De lo contrario, ruego se tengan por cumplidos tales requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago.
- ANEXO 1: Capítulo Reivindicatorio Modificado con las modificaciones realizadas señaladas;
- ANEXO 2: Datos de actividad biológica de compuestos de Fórmula I.

⁴ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

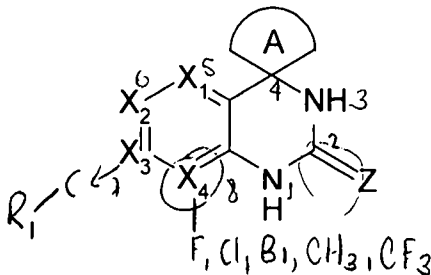
⁵ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha amado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

Capítulo Reivindicatorio Modificado

499 ⁶

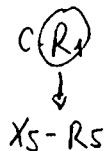
1. Un compuesto con la siguiente fórmula (I):



en donde:

X1, X2 y X3 son los mismos o diferentes y son seleccionados a partir de $\text{C}-\text{R}^1$, en donde R^1 es seleccionado a partir de:

- ⊖ Q1, ó
- ⊖ alquilo menor, alquenilo menor o alquinilo menor, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos Q2;
- ⊖ el grupo X^5-R^5 en donde,
 - X^5 es seleccionado a partir de un enlace sencillo o alquileo menor, opcionalmente interrumpido con un heteroátomo escogido a partir de O, S, ó N;



y

- R^5 es seleccionado a partir de arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$ o con 1, 2, ó 3 heteroátomos escogidos a partir de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 , ó N, cicloalquenilo opcionalmente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$ o con 1, 2, ó 3 heteroátomos escogidos a partir de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 , ó N, o un grupo bicíclico,

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados a partir de Q3, heteroarilo o alquilo menor opcionalmente sustituido con Q3;

en donde Q1, Q2, Q3 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de

- ⊖ hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , SO_3H ,
- ⊖ OR_2 , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$, SR_2 , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$, $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, NR_3R_4 , Q- R_2 , Q- NR_3R_4 , NR_2 - Q- NR_3R_4 , ó NR_3 - Q- R_2 en donde Q es seleccionado a partir de $\text{C}(=\text{NR})$, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, ó SO_2 , R es seleccionado a partir de hidrógeno o alquilo menor y R_2 , R_3 , y R_4 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de:

- hidrógeno,
- alquilo menor opcionalmente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$, Q4-arilo, Q4- heteroarilo, Q4- cicloalquilo opcionalmente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$ o con 1 ó 2 heteroátomos escogidos a partir de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 , ó N, o Q4- cicloalquenilo opcionalmente interrumpido con $\text{C}(=\text{O})$ o con 1 ó 2 heteroátomos escogidos a partir de O, S, $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 , ó N, en donde

- Q4 es seleccionado a partir de $(\text{CH}_2)_n$, alquilo menor interrumpido con un heteroátomo seleccionado a partir de O, S ó N, alquenilo menor o alquinilo menor, estos grupos son opcionalmente sustituidos con alquilo menor, OR' ó $\text{NR}'\text{R}''$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor;

- n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2, 3 ó 4;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados entre alquilo menor, halógeno, CN, SO_3H , SO_2CH_3 , $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{SO}_2-$

W09714686
W0 0066560

DE 4018666
JP 63023883
US 3704234

5007

CH₃, CF₃, OR⁶, COOR⁶, C(=O) R⁶, NR⁶R⁷, C(=O) NR⁶R⁷, ó SO₂NR⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OR, COOR, ó NRR⁸ en donde R y R⁸ son hidrógeno o alquilo menor, y,

- R⁶ y R⁷, y/o R³ y R⁴, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, S(=O), SO₂, ó N, y los cuales pueden ser sustituidos con,

- (CH₂)_n- Q₅, en donde N es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2 y 3, y Q₅ es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S o N y los cuales pueden ser sustituidos con un alquilo menor, o,

- un alquilo menor opcionalmente sustituido con OR', NR'R'', C(=O) NR'R'', ó COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de,

- H, ó,

- alquilo menor opcionalmente sustituido con OR ó COOR en donde R es hidrógeno o alquilo menor y,

R' y R'' juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S o N;

X₄ es C-R¹, en donde R¹ es seleccionado a partir de F, Cl, Br, CF₃ y CH₃;

Z es O ó N-CN; y

A es ciclohexilo no sustituido o cicloheptilo no sustituido;

o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable;

entendiéndose lo siguiente:

alquilo menor y alqueno menor describen cadenas de carbono lineales y ramificadas con 1 a 6 átomos de carbono;

alqueno menor describe radicales de hidrocarburo lineales y ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un enlace doble;

alquino menor describe radicales de hidrocarburo lineales y ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un enlace triple;

cicloalquilo describe un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono cíclicos;

cicloalqueno describe un anillo carbocíclico insaturado y no aromático que contiene entre 3 y 10 átomos de carbono cíclicos y por lo menos un enlace doble;

arilo se refiere a un carbociclo aromático que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono;

heteroarilo se refiere a un anillo aromático que tiene entre 5 y 10 átomos cíclicos, los cuales entre 1 y 4 son seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste de O, S y N;

anillo heterocíclico incluye un heteroarilo tal cual se define anteriormente y cicloalquilo o cicloalqueno interrumpidos con 1, 2 o 3 heteroátomos escogidos entre O, S, S(=O), SO₂, ó N;

SOL B

grupo bicíclico describe dos ciclos, los cuales son iguales o diferentes y los cuales son escogidos a partir de arilo, anillo heterocíclico, cicloalquilo o cicloalquenilo, unidos para formar dicho grupo bicíclico.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde X1, X2, y X3 son los mismos o diferentes y son C- R1, en donde R1 es seleccionado a partir de:

- hidrógeno, halógeno, CN, SO₃H, NO₂, CF₃, OR₂, SR₂, COR₂, COOR₂, SO₂CH₃, en donde R₂ es seleccionado a partir de hidrógeno o alquilo menor opcionalmente sustituido por halógeno, CN, OR⁶, COOR⁶, NR₆R₇, SO₂NR₆R₇, ó C(=O) NR₆R₇, en donde R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor, y,

R₆ y R₇, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

- alquilo menor, alquenilo menor, o alquinilo menor, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, SO₃H, OR₂, COOR₂, NR₃R₄, SO₂NR₃R₄, ó C(=O) NR₃R₄ en donde R₂, R₃ y R₄ son los iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor, y,

R₃ y R₄, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

- el grupo X5- R5, en donde,
 - X5 es seleccionado a partir de alquilenio menor o un enlace sencillo, y,

- R5 es seleccionado a partir de fenilo, piridilo o indolilo, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados a partir de Q3, heteroarilo o alquilo menor opcionalmente sustituido con Q3 en donde Q3 es seleccionado a partir de:

- halógeno, CN, SO₃H, NO₂, CF₃, OR₂, OC(=O) R₂, C(=O) R₂, C(=O) OR₂, NH- C(=O) R₂, NR₃R₄, SO₂NR₃R₄, ó C(=O) NR₃R₄ en donde R₂, R₃, y R₄ son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de:

- hidrógeno, alquilo menor no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, OR₆, COOR₆ ó NR₆R₇ en donde R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor y,

- R₆ y R₇, y/o R₃ y R₄, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, ó N, y los cuales pueden ser sustituidos con,

- un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, ó N y que pueden ser sustituidos con un alquilo menor, o,

- un alquilo menor opcionalmente sustituido con OR', NR'R'', C(=O) NR'R'' ó COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de,

- H, ó,
 - alquilo menor opcionalmente sustituido con OR ó COOR en donde R es hidrógeno o alquilo menor y,

R' y R'' juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, ó N;

o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde X1, X2, y X3 son los mismos o diferentes y son C- R1, en donde R1 es seleccionado a partir de:

- Q1, ó
- alquilo menor o alquinilo menor, estos grupos son no sustituidos o sustituidos por 1, 2, ó 3 átomos de fluoro, ó NR3R4 en donde R3 y R4 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor, ó R3 y R4, junto al átomo de nitrógeno al cual está unidos, también podrán formar un anillo heterocíclico de 6 miembros, el cual podrá contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O ó N;

- el grupo X⁵- R⁵ en donde X⁵ es un enlace sencillo y R⁵ es seleccionado a partir de arilo, heteroarilo, o un grupo bicíclico, estos grupos son no sustituidos o sustituidos por 1, 2, ó 3 grupos seleccionados a partir de Q3,

en donde Q1 y Q3 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de

- hidrógeno, halógeno, CN,
- OR2, C(=O) OR2, NR3R4, C(=O) NR3R4, ó SO2NR3R4 en donde R2, R3, y R4 son iguales o diferentes y son seleccionados entre:

- hidrógeno,
- alquilo menor, Q4- heteroarilo en donde Q4 es seleccionado a partir de alquilo menor interrumpido con un heteroátomo seleccionado entre O, S ó N y (CH₂)_n en donde n es un entero seleccionado entre 0, 1, 2, ó 3;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos por 1 o 2 grupos seleccionados a partir de alquilo menor, CN, SO₃H, C(=O) - NH- SO₂- CH₃, OR₆, COOR₆, ó NR₆R₇, en donde R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados a partir de OR, COOR, ó NRR₈ en donde R y R₈ son hidrógeno o alquilo menor, y

- R₆ y R₇, y/o R₃ y R₄, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O ó N, y los cuales pueden ser sustituidos con,

- un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O ó N y que pueden ser sustituidos con un alquilo menor, o,

- un alquilo menor opcionalmente sustituido con OR', NR'R'', C(=O) NR'R'' ó COOR' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de,

- H, ó,
- alquilo menor opcionalmente sustituido con OR ó COOR en donde R es hidrógeno o alquilo menor y,

R' y R'' juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 6 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O ó N;

o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X_1 es $C-R^1$, en donde R^1 es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, OR_2 , COR_2 ó $COOR_2$ en donde R_2 es seleccionado a partir de

- hidrógeno,
- alquilo menor, Q4- heteroarilo, Q4- cicloalquilo opcionalmente interrumpido con $C(=O)$ ó con 1 ó 2 heteroátomos escogidos entre O, S, ó N, o Q4- cicloalqueno opcionalmente interrumpido con $C(=O)$ o con 1 ó 2 heteroátomos escogidos entre O, S, ó N, en donde

- Q4 es seleccionado a partir de $(CH_2)_n$, alquilo menor interrumpido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, ó N, alqueno menor o alquino menor;

- n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2 ó 3;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con alquilo menor, CN, OR_6 , SO_3H , $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, $CONR_6R_7$, $COOR_6$, COR_6 , ó NR_6R_7 ,

en donde R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor, opcionalmente sustituidos con NH_2 , $COOH$ u OH ;

R_6 y R_7 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, ó N, y los cuales pueden ser sustituidos con

- $(CH_2)_n-Q_5$, en donde n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2, y 3, y Q_5 es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, ó N y los cuales pueden ser sustituidos con un alquilo menor, ó,

- alquilo menor opcionalmente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ ó $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor;

- alquilo menor opcionalmente sustituido con CN, SO_3H , NR_3R_4 , ó $CONR_3R_4$ en donde R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno y alquilo menor opcionalmente sustituido con OH, $COOH$ ó NH_2 ;

- el grupo X^5-R^5 en donde X^5 es un alqueno menor opcionalmente interrumpido con un heteroátomo seleccionado a partir de O y N y R^5 es seleccionado a partir de arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente interrumpido con $C(=O)$ o un 1, 2 ó 3 heteroátomos escogidos entre O, S, ó N;

R_3 y R_4 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O ó N, y los cuales pueden ser sustituidos con

- $(CH_2)_n-Q_5$, en donde n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2, y 3, y Q_5 es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, ó N y los cuales pueden ser sustituidos con un alquilo menor, ó,

- un alquilo menor opcionalmente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ ó $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor;

o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

S04
11

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X_1 es $C-R^1$, en donde R^1 es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, u OR_2 en donde R_2 es seleccionado a partir de

- hidrógeno,
- alquilo menor, no sustituido o sustituido con CN , $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, OR_6 , SO_3H , $COOR_6$ o NR_6R_7 ;

Q_4 - oxadiazol, Q_4 - tetrazol, Q_4 - morfolina, Q_4 - furano, Q_4 - isoxazol, en donde Q_4 es seleccionado a partir de alquilo menor interrumpido con un heteroátomo seleccionado a partir de O , S ó N y $(CH_2)_n$ en donde n es un entero seleccionado a partir de 1 y 2;

estos grupos son no sustituidos o sustituidos con CH_3 , OR_6 ó $COOR_6$, en donde R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de hidrógeno o alquilo menor, opcionalmente sustituido con NH_2 ó $COOH$;

o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5 en donde X_2 es $C-R^1$, en donde R^1 es X^5-R^5 , en donde

- X^5 es un enlace sencillo,
- R^5 es fenilo o piridilo,
- opcionalmente sustituido con un alquilo menor, y,
- sustituido con $C(=O)NR_3R_4$ en donde R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O , S , $S(=O)$, SO_2 ó N , y los cuales pueden sustituirse con,
- un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O , S , ó N , y los cuales pueden sustituirse con alquilo menor, ó,
- un alquilo menor opcionalmente sustituido con OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ ó $COOR'$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son seleccionados a partir de,

- H , ó,
- alquilo menor opcionalmente sustituido con OR ó $COOR$ en donde R es hidrógeno o alquilo menor y,

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, el cual puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de O , S , ó N ;

o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 - 6 en donde uno entre X_1 , X_2 y X_3 es $C-R^1$ en donde R^1 es hidrógeno mientras que los otros son idénticos o diferentes y son $C-R_1$ en donde R_1 es diferente a hidrógeno; o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde X_3 es $C-R^1$ en donde R^1 es hidrógeno; o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 - 7 en donde X_3 es C-R¹, en donde R¹ es seleccionado a partir de:
- hidrógeno o halógeno, ó,
 - X^5 -R⁵ en donde X^5 es un enlace sencillo y R⁵ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y los cuales son seleccionados a partir de halógeno, CN, CF₃, SO₂Me, OR₂, y COOR₂ y en donde R₂ es seleccionado a partir de hidrógeno o alquilo menor; o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto según la reivindicación 9 en donde X_3 es C-R¹, en donde R¹ es seleccionado a partir de hidrógeno o halógeno; o su forma tautomérica, o su forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de:
- 8'- Cloroespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- metilespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- bromoespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- fluoroespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 5',8'- dicloroespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- Bromoespиро[cicloheptano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 6',8'- dicloroespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- yodoespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- metoxiespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- fenilespиро[cicloheptano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- fenilespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- metilespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- (3- piridil) espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- (4- piridil) espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 6'- (4- carboxifenil) - 8'- cloroespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 6'- (3- carboxifenil) - 8'- cloroespиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- (1H- indol- 5il) espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- (2- piridil) espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- (3- dimetilamino- prop- 1- inil) espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- (3- metilamino- prop- 1- inil) espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- [4- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) fenil]espиро[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 - 8'- cloro- 6'- [4- (3- N- dimetilamino- propilcarboxamida) fenil]-espиро-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,

ejemplo 26
NO9714686



8'- cloro- 6'- [4- (2- N- dimetilamino- etilcarboxamida) fenil]-espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- cloro- 6'- [3- (3- N- dimetilamino- propilcarboxamida) fenil]-espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- cloro - 6'- [3- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- cloro- 6'- [3- (2- N- dimetilamino- etilcarboxamida) fenil]espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 2'- cianoiminoespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolina
 8'- cloro- 6'- [4- (4- pirimidin- 2- il- piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[-ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- cloro- 6'- [4- (4- (2- morfolin- 4- il- etil) - piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro[- ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- cloro- 6'- [4- (4- (2- morfolin- 4- il- 2- oxo- etil) - piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro[-ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- cloro- 6'- [4- (4- (2- hidroxi- etoxi) - etil) - piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro[- ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- metoxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 5',8'- difluoroespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- metilespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 6'- (morfolin- 4- il) metilespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- hidroxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- hidroxi- 6'- iodo- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 6'- iodo- 5'- metoxi- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 6'- ciano- 5'- metoxi- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- [2- (4- morfolino) etoxi]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- [2- dimetilaminoetoxi]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- (2- aminoetoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- [2- (metilamino) etoxi]- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- [2- (2- aminoetoxi) etoxi]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- [3- dimetilaminopropoxi]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 8'- Cloro- 5'- etoxicarbonilmetoxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 5'- carboximetoxi- 8'- cloro- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
 5'- carboxipropoxi- 8'- cloro- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,

8'- cloro- 5'- (3- sulfopropoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- [2- (tetrahidro- piran- 2- iloxi) - etoxi]- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (2- hidrox- etoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (5- etoxicarbonil- furan- 2- ilmetoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (5- carboxi- furan- 2- ilmetoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- cianometoxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (1H- tetrazol- 5- ilmetoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (5- hidrox- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 6'- iodo- 5'- [2- dimetilamino- etoxi]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
6'- (4- carboxifenil) - 8'- cloro- 5'- metoxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
6'- (3- carboxifenil) - 8'- cloro- 5'- metoxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [2- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [2- metil- 4- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- carbamoil- fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- ((1- metil- piperidin- 4- il) - piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 5'- metoxi- 6'- [4- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Trifluorometilespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 6'- cianometilespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (3- dimetilamino- 2- hidrox- propoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (3- metilamino- 2- hidrox- propoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- [2- (etoxicarbonilmetil- amino) - etoxi]- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,

✓

Hidrocloreuro de 8'- Cloro- 5'- [2- (carboximetil- amino) - etoxi]- espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Cloro- 5'- (2- metanosulfonilamino- 2- oxo- etoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona, y
8'- Cloro- 5'- (2- [(5- metil- isoxazol- 3- ilmetil) - amino]etoxi) - espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona;
o una forma tautomérica o una forma racémica o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de:

8'- bromoespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
5',8'- dicloroespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- Bromoespiro[cicloheptano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- metoxiespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- feniliespiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolina]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- (3- piridil) espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- (4- piridil) espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
6'- (4- carboxifenil) - 8'- cloro-espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
6'- (3- carboxifenil) - 8'- cloro-espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- (1H- indol- 5il) espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) -quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- (2- piridil) espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- (3- dimetilamino- prop- 1- inil) espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) - quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- (3- metilamino- prop- 1- inil) espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (3- N- dimetilamino- propilcarboxamida) fenil]-espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (2- N- dimetilamino- etilcarboxamida) fenil]-espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [3- (3- N- dimetilamino- propilcarboxamida) fenil]-espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [3- (4- metil- piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [3- (2- N- dimetilamino- etilcarboxamida) fenil]espiro-[ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (4- pirimidin- 2- il- piperazina- 1- carbonil) fenil]espiro[-ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (4- (2- morfolin- 4- il- etil) - piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro[- ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,
8'- cloro- 6'- [4- (4- (2- morfolin- 4- il- 2- oxo- etil) - piperazina- 1- carbonil) - fenil]espiro[-ciclohexano- 1- 4'- (3',4'- dihidro) quinazolin]- 2'(1'H) - ona,

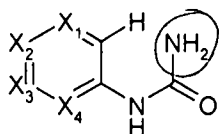
8'-cloro-6'-[4-(4-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil]espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-metoxiespiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-metilespiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-hidroxiespiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-6'-ciano-5'-metoxi-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-[2-(4-morfolino)etoxi]espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
5'-carboximetoxi-8'-cloro-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
5'-carboxipropoxi-8'-cloro-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-cloro-5'-(3-sulfopropoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(2-hidroxi-etoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(5-carboxi-furan-2-ilmetoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-cianometoxiespiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
6'-(4-carboxifenil)-8'-cloro-5'-metoxiespiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
6'-(3-carboxifenil)-8'-cloro-5'-metoxiespiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)fenil]espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(piperazina-1-carbonil)fenil]espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-carbamoil-fenil]espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-cloro-6'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carbonil]fenil]espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
Hidrocloreto de 8'-Cloro-5'-[2-(carboximetil-amino)-etoxi]-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona,
8'-Cloro-5'-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona, y
8'-Cloro-5'-(2-[5-metil-isoxazol-3-ilmetil]-amino)etoxi)-espiro[
ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona;
o una forma tautomérica o una forma racémica o una sal, solvato, hidrato o polimorfo
farmacéuticamente aceptable del mismo.

510
17

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1- 12, o una forma tautomérica, o una forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

14. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 12, o una forma tautomérica, o una forma racémica o sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo adecuado.

15. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 en donde Z es O, el cual comprende hacer reaccionar una urea sustituida de fórmula



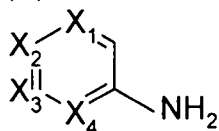
en donde X1, X2, X3 y X4 son tal cual se definen en la reivindicación 1, con una cetona cíclica de la fórmula



en donde A es tal cual se define en la reivindicación 1, para obtener dicho compuesto de la fórmula (I) y aislar dicho compuesto de la fórmula (I) .

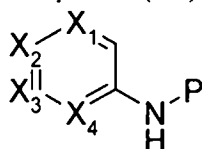
16. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 en donde X1, X2, X3, X4 y A son tal cual se definen en la reivindicación 1, dicho método comprende,

(1) hacer reaccionar un compuesto (2a)



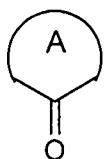
(2a)

en donde X1, X2, X3 y X4 son tal cual se definen en la reivindicación 1, con un P- LG grupo en donde P es un grupo protector y LG es un grupo saliente, para obtener el compuesto (2b)



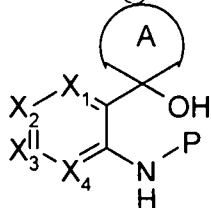
(2b)

(2) hacer reaccionar (2b) con R- Li en donde R es un alquilo menor y luego con una cetona de la fórmula



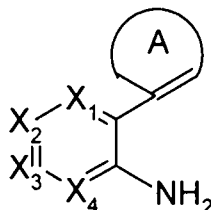
ciclohexilo
cicloheptilo.

en donde A es tal cual se define en la reivindicación 1 para obtener el compuesto (2c)



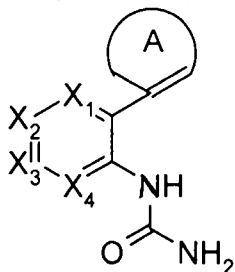
(2c)

(3) remover el grupo protector P bien sea bajo condiciones reductoras, condiciones ácidas o condiciones alcalinas para obtener el compuesto (2d)



(2d)

(4) hacer reaccionar el compuesto (2d) con un grupo O=C=N- H para obtener el compuesto (2e)



(2e)

(5) hacer reaccionar el compuesto (2e) con un ácido para obtener dicho compuesto de fórmula (I),

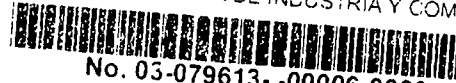
(6) aislar dicho compuesto de fórmula (I).

19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-079613- -00006-0000

Fecha: 2008-02-27 16:35:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 60

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 15,427
FECHA : FEBRERO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483221	21/02/2008	22,239,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

red - additional changes
made in response to 2nd exam

512

151

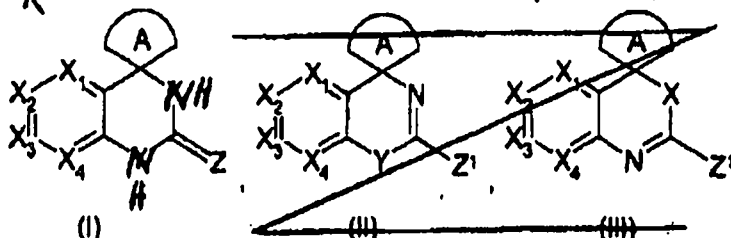
green - further changes made
in response to 51(4) exam - 22/01/07

Claims

A

blue - additional correction
agreed with @ 02/05/07

1. Compound having the following formula (I), (II) or (III)



in which

a) X_1, X_2, X_3 and X_4 are the same or different and are selected from:

~~N, provided that not more than two of the groups X_1, X_2, X_3 and X_4~~

~~simultaneously represent a nitrogen atom, or,~~

~~C-R¹, in which R¹ is selected from:~~

- Q1, or
- lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with ~~one or several~~ groups Q2;
- the group X^5-R^3 in which,
- X^5 is selected from:

a single bond ~~or~~ (inc. in the copy in reply to 2nd ex)

lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene, optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, ~~S(=O)~~

~~SO₂ or N⁶, the carbon atoms of these groups being~~

~~unsubstituted or substituted with one or several groups,~~

~~identical or different, selected from SR⁶, OR⁶, NR⁶R⁷, =O, =S or~~

~~=N-R⁶ in which R⁶ and R⁷ are the same or different and are~~

~~selected from hydrogen or lower alkyl, and,~~

R⁶ is selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted

with C(=O) or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S, S(=O),

SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with C(=O) or with 1,

2, or 3 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, or a

bicyclic group,

these groups being unsubstituted or substituted with ^{1, 2 or 3} ~~one or several~~ groups selected from Q3, heteroaryl or lower alkyl optionally substituted with Q3;

In which Q1, Q2, Q3 are the same or different and are selected from

- hydrogen, halogen, CN, NO₂, SO₃H, ~~P(=O)(OH)₂~~
- OR², OC(=O)R², C(=O)OR², SR², S(=O)R², C(=O)-NH-SO₂-CH₃, NR³R⁴, Q-R², Q-NR³R⁴, NR²-Q-NR³R⁴ or NR³-Q-R² in which Q is selected from C(=NR), C(=O), C(=S) or SO₂, R is selected from hydrogen ~~CN, SO₂NH₂~~ or lower alkyl and R², R³ and R⁴ are the same or different and are selected from:

- hydrogen,
- lower alkyl optionally interrupted with C(=O), Q4-aryl, Q4-heteroaryl, Q4-cycloalkyl optionally interrupted with C(=O) or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, or Q4-cycloalkenyl optionally interrupted with C(=O) or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, in which

- Q4 is selected from (CH₂)_n, lower alkyl interrupted with one heteroatom selected from O, S or N, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being optionally substituted with lower alkyl, OR' or NR'R'' in which R' and R'' are the same or different and are selected from hydrogen or lower ~~lower~~ alkyl;

- n is an integer selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

these groups being unsubstituted or substituted with ^{1 or 2} ~~one or several~~ groups selected from lower alkyl, halogen, CN, ~~OH~~, SO₃H, SO₂CH₃, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, CF₃, OR⁶, COOR⁶, C(=O)R⁶, NR⁶R⁷, ~~NR⁶C(=O)R⁷~~ C(=O)NR⁶R⁷ or SO₂NR⁶R⁷, in which R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with one or two groups selected from OR, COOR or NRR⁶ in which R and R⁶ are hydrogen or lower alkyl, and,

- R⁶ and R⁷, and/or, R³ and R⁴, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic

2

ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S, S(=O), SO₂, or N, and which may be substituted with,

- (CH₂)_n-Q5, in which n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3, and Q5 is a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
- a lower alkyl optionally substituted with OR', NR'R'', C(=O)NR'R'' or COOR' in which R' and R'' are the same or different and are selected from,
 - H; or,
 - lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,

R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N; ~~or,~~

~~when X₁ and X₂ both represent C-R¹, the 2 substituents R¹ may form together with the carbon atoms to which they are attached, a 5-membered heterocyclic ring comprising a nitrogen atom and optionally a second heteroatom selected from O, S or N;~~

X₄ is C-E', in which E' is selected from F, Cl, Br, CF₃ and CH₃;

~~b) X is O or NR⁹, in which R⁹ is selected from,~~

- hydrogen, CN, OH, NH₂,
- lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with cycloalkyl optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, aryl, heteroaryl, OR¹⁰, COOR¹⁰ or NR¹⁰R¹¹ in which R¹⁰ and R¹¹ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

~~c) Y is selected from O, S or N R¹², in which R¹² is selected from:~~

- hydrogen, CN, OH, NH₂,
- lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with, cycloalkyl optionally interrupted with 1

~~or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, aryl, heteroaryl, OR¹⁰, COOR¹⁰ or NR¹⁰R¹¹ in which R¹⁰ and R¹¹ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;~~

N-CN; and

d) Z is ~~chosen from CH₃NO₂, O, S or NR¹³ in which R¹³ is selected from:~~

- hydrogen, CN, OH, NH₂, aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, C(=O)R¹⁴, C(=O)NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁴, or,
- lower alkyl, unsubstituted or substituted with one or several groups which are the same or different and which are selected OR¹⁴, COOR¹⁰ or NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ and R¹⁵ being independently selected from hydrogen or lower alkyl, or, R¹⁴ and R¹⁵, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms chosen from O, S or N, and which may be substituted with a lower alkyl, or,

- when Y is N-R¹² and Z is N-R¹³, may form together a -CH=N- group or a -C=C- group,
- when X is N-R⁹ and Z is N-R¹³, R⁹ and R¹³ may form together a -CH=N- group or a -C=C- group;

e) Z¹ is chosen from H, CH₃ or NR¹⁶R¹⁷ in which R¹⁶ and R¹⁷ are the same or different and are selected from:

- hydrogen, CN, aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, C(=O)R¹⁴, C(=O)NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁴, or,
- lower alkyl unsubstituted or substituted with one or several groups selected from OR¹⁴, COOR¹⁴ or NR¹⁴R¹⁵;

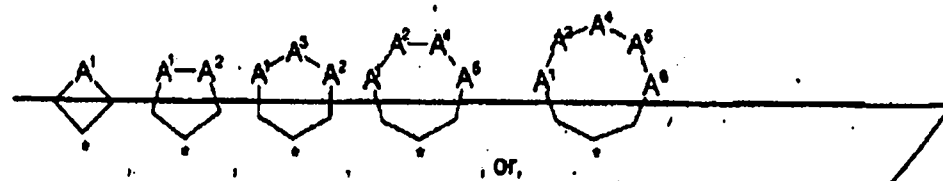
R¹⁴ and R¹⁵ being chosen from hydrogen or lower alkyl, and,

R¹⁴ and R¹⁵, and/or, R¹⁶ and R¹⁷, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain

~~one or two heteroatoms chosen from O, S or N, and which may be substituted with a lower alkyl;~~

unsubstituted cyclohexyl or unsubstituted cycloheptyl

f) A is a cycle chosen from:



in which,

- A^1, A^2, A^4, A^5 and A^6 are the same or different and are selected from O, S, C, C(=O), SO, SO_2 or $N-R^{18}$ in which R^{18} is selected from:
 - hydrogen, aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO_2 or N,
 - lower alkyl unsubstituted or substituted with aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO_2 or N, CN, $NR^{19}R^{20}$, C(=O) $NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , C(=O) R^{19} or C(=O) OR^{19} in which R^{19} and R^{20} are identical or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;
- A^3 is selected from O, S, C, C(=O), SO or SO_2 , or $N-R^{18}$ when A^1 and/or A^2 are C(=O) or when Y is O or S, wherein R^{18} is as defined above;
- * represents the carbon atom which is shared between the cycle A and the backbone cycle containing X and/or Y;
- each carbon atom of the cycle A is unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups, identical or different, selected from lower alkyl optionally substituted with OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ or $CONR^{21}R^{22}$, lower haloalkyl, CN, F, =O, $SO_2NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , SR^{19} , C(=O) OR^{19} , C(=O) $NR^{19}R^{20}$ or $NR^{19}R^{20}$ in which R^{19} and R^{20} are identical or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted

~~R¹⁹ and R²⁰, and/or, R²¹ and R²², together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring;~~

- ~~provided that:~~

~~not more than two of the groups A¹, A², A³, A⁴, A⁵ and A⁶ simultaneously~~
represent a heteroatom;

- the cycle A does not contain more than 2 carbon atoms in an sp^2 hybridization state;
- when X is O, X_2 is not C-R¹ in which R¹ is
 - a thienyl substituted with CN or with CN and CH₃,
 - a phenyl substituted with CN, Cl, NO₂ or CN and F,
 - Br

or its
or their tautomeric forms, or their racemic forms, or their isomers and their
pharmaceutically acceptable ^{salts} derivatives, solvates, hydrates and polymorphs;

definitiva

~~2. A compound of formula (II) or (III) according to claim 1, in which,~~

- a) X_1 , X_2 and X_3 are the same or different and are $C-R^1$, in which R^1 is selected from:

- hydrogen, halogen, CN, SO₃H, NO₂, CF₃, OR², SR², NR²R³, COR², COOR², CONR²R³, SO₂CH₃, SO₂NR²R³ in which R² and R³ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with halogen, CN, SO₃H, OR⁶, COOR⁶, NR⁶R⁷, SO₂NR⁶R⁷ or C(=O)NR⁶R⁷ in which R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, and, R⁶ and R⁷ together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring;

- ~~lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 groups selected from~~

halogen, CN, OR², COOR², NR³R⁴, SO₂NR³R⁴ or C(=O)NR³R⁴ in which R², R³ and R⁴ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, and,

R³ and R⁴, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring;

- the group X⁵-R⁵ in which,

-X⁵ is selected from a lower alkylene or a single bond, and,

-R⁵ is selected from phenyl, pyridyl or indolyl,

these groups being unsubstituted or substituted with one or several groups selected from Q3, heteroaryl or lower alkyl optionally substituted with Q3 in which Q3 is selected from:

-halogen, CN, SO₃H, NO₂, CF₃, OR², OC(=O)R², C(=O)R², C(=O)OR², NH-C(=O)R², NR³R⁴, SO₂NR³R⁴ or C(=O)NR³R⁴ in which R², R³ and R⁴ are the same or different and are selected from:

- hydrogen, lower alkyl unsubstituted or substituted with one or several groups selected from halogen, OR⁶, COOR⁶ or NR⁶R⁷ in which R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl and,

- R⁶ and R⁷, and/or, R³ and R⁴, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N, and which may be substituted with

- a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,

- a lower alkyl optionally substituted with OR', NR'R'', C(=O)NR'R'' or COOR' in which R' and R'' are the same or different and are selected from

- H, or,

- lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,

R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N;

b) X_4 is $C-R^1$ in which R^1 is selected from hydrogen, halogen, CN, NO_2 , SO_2CH_3 , SO_3H , CH_3 , CF_3 , OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$ or $SO_2NR^2R^3$ in which R^2 and R^3 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

c) X is NH;

d) Y is NH;

e) Z^1 is chosen from $NR^{16}R^{17}$ in which R^{16} and R^{17} are the same or different and are selected from:

- hydrogen, CN, $C(=O)R^{14}$, $(C=O)NR^{14}R^{15}$, OR^{14} ,
- lower alkyl unsubstituted or substituted with one or several groups selected from OR^{14} or $NR^{14}R^{15}$,

R^{14} and R^{15} being chosen from hydrogen or lower alkyl, and,

R^{14} and R^{15} , and/or, R^{16} and R^{17} , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N, and which may be substituted with a lower alkyl;

f) A is a cycle chosen from:



in which,

- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 and A^5 are the same or different and are selected from:
 - a carbon atom, unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups, identical or different, selected from lower alkyl, OH or F, or,
 - an oxygen atom;
- * represents the carbon atom which is shared between the cycle A and the backbone cycle containing X and/or Y;
- 2 atoms of the cycle A, which are not adjacent, may be linked by a 2, 3 or 4 carbon atom chain;

provided that:

- not more than one of the groups A^1 , A^2 , A^3 , A^4 and A^5 simultaneously represent an oxygen atom.

~~3. A compound of formula (I) in which $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Y, Z$ and A are as defined in claim 1.~~

2. ~~1. A compound of formula (I) according to claim 1 in which~~
~~1a) X_1, X_2 and X_3 are the same or different and are $C-R^1$, in which R^1 is selected from:~~

- hydrogen, halogen, CN, SO_3H , NO_2 , CF_3 , OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , COR^2 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$, SO_2CH_3 , $SO_2NR^2R^3$ in which R^2 and R^3 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with halogen, CN, OR^6 , $COOR^6$, NR^6R^7 , $SO_2NR^6R^7$ or $C(=O)NR^6R^7$ in which R^6 and R^7 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, and, is

- lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 groups selected from halogen, CN, SO_3H , OR^2 , $COOR^2$, NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$ or $C(=O)NR^3R^4$ in which R^2 , R^3 and R^4 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, and, R^3 and R^4 , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring;

- the group X^5-R^5 in which,

- X^5 is selected from a lower alkylene or a single bond, and,

- R^5 is selected from phenyl, pyridyl or indolyl,

these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 groups selected from Q3, heteroaryl or lower alkyl optionally substituted with Q3 in which Q3 is selected from:

- halogen, CN, SO_3H , NO_2 , CF_3 , OR^2 , $OC(=O)R^2$, $C(=O)R^2$, $C(=O)OR^2$, $NH-C(=O)R^2$, NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$ or $C(=O)NR^3R^4$ in which R^2 , R^3 and R^4 are the same or different and are selected from:

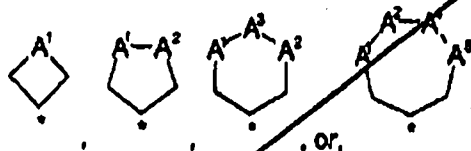
- hydrogen, lower alkyl unsubstituted or substituted with one or two ~~several~~ groups selected from halogen, OR^6 , $COOR^6$ or NR^6R^7 in which R^6 and R^7 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl and,

- R^6 and R^7 , and/or, R^3 and R^4 , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N, and which may be substituted with,
 - a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
 - a lower alkyl optionally substituted with OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ or $COOR'$ in which R' and R'' are the same or different and are selected from,
 - H, or,
 - lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,

R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N.

passage
[] ϕ , are
inserted
here

- ~~b) X is CR^1 in which R^1 is selected from hydrogen, halogen, CN, NO_2 , SO_2CH_3 , SO_3H , CH_3 , CF_3 , OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , $COOR^2$, $CONR^2R^3$ or $SO_2NR^2R^3$ in which R^2 and R^3 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;~~
- c) X is NH;
- d) Y is NH;
- e) Z is chosen from O, S or NR^{13} in which R^{13} is hydrogen or CN;
- f) A is a cycle chosen from:



in which,

- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 and A^5 are the same or different and are selected from:
 - a carbon atom, unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups, identical or different, selected from lower alkyl, OH or F, or,
 - an oxygen atom;

~~represents the carbon atom which is shared between the cycle A and the backbone cycle containing X and/or Y;~~

- ~~2 atoms of the cycle A, which are not adjacent, may be linked by a 2, 3 or 4 carbon atom chain;~~

~~provided that:~~

- ~~not more than one of the groups A^1 , A^2 , A^3 , A^4 and A^5 simultaneously represent an oxygen atom.~~

~~8. A compound of formula (I), according to claim 1 in which X_1 , X_2 , X_3 and X_4 are the same or different and are $C-R^1$, in which R^1 is selected from:~~

- ~~Q1, or~~
- ~~lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 groups Q2;~~
- ~~the group X^5-R^5 in which,~~
 - ~~X^5 is selected from :~~
 - ~~a single bond,~~
 - ~~a lower alkylene, optionally interrupted with 1 heteroatom chosen from O, S and N;~~
 - ~~R^5 is selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, or a bicyclic group,~~
- ~~these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 groups selected from Q3, heteroaryl or lower alkyl optionally substituted with Q3;~~

~~in which Q1, Q2, Q3 are the same or different and are selected from~~

- ~~hydrogen, halogen, CN, NO_2 , SO_3H ,~~
- ~~OR^2 , $OC(=O)R^2$, $C(=O)OR^2$, SR^2 , $S(=O)R^2$, $C(=O)NH-SO_2-CH_3$, NR^3R^4 , $Q-R^2$, $Q-NR^3R^4$, $NR^2-Q-NR^3R^4$ or NR^3-Q-R^2 in which Q is selected from $C(=NR)$, $C(=O)$, $C(=S)$ or SO_2 , R is selected from hydrogen or lower alkyl and R^2 , R^3 and R^4 are the same or different and are selected from:~~

~~hydrogen,~~

- ~~lower alkyl optionally interrupted with C(=O), Q4-aryl, Q4-heteroaryl, Q4-cycloalkyl optionally interrupted with C(=O) or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, or Q4-cycloalkenyl optionally interrupted with C(=O) or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, in which~~
- ~~- Q4 is selected from (CH₂)_n, lower alkyl interrupted with one heteroatom selected from O, S or N, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being optionally substituted with lower alkyl, OR' or NR'R'' in which R' and R'' are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;~~
 - ~~- n is an integer selected from 0, 1, 2, 3 or 4;~~
 - ~~- these groups being unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups selected from lower alkyl, halogen, CN, CH₃, SO₃H, SO₂CH₃, CF₃, C(=O)NH-SO₂CH₃, OR⁶, COOR⁶, C(=O)R⁶, NR⁶R⁷, C(=O)NR⁶R⁷ or SO₂NR⁶R⁷, in which R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with one or two groups selected from OR, COOR or NRR⁶ in which R and R⁶ are hydrogen or lower alkyl, and,~~
 - ~~- R⁶ and R⁷, and/or, R³ and R⁴, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S, S(=O), SO₂ or N, and which may be substituted with,~~
 - ~~- (CH₂)_n-Q5, in which n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3, and Q5 is a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,~~
 - ~~- a lower alkyl optionally substituted with OR', NR'R'', C(=O)NR'R'' or COOR' in which R' and R'' are the same or different and are selected from,~~
 - ~~- H, or,~~
 - ~~- lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,~~

~~R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 6-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N.~~

3. ~~A compound of formula (I) according to claim 1, in which X₁, X₂, X₃ and X₄ are the same or different and are C-R¹, in which R¹ is selected from:~~

- Q1, or
- lower alkyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 fluor atoms, ~~OR², COOR²~~ or NR³R⁴ in which R³ and R⁴ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, or

~~R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are linked, may also form a 6-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O or N;~~

- the group X⁵-R⁵ in which X⁵ is a single bond and R⁵ is selected from aryl, heteroaryl, or a bicyclic group, these groups being unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 groups selected from Q3,

in which Q1 and Q3 are the same or different and are selected from

- hydrogen, halogen, CN, ~~lower alkyl~~
- OR², C(=O)OR², NR³R⁴, C(=O)NR³R⁴ or SO₂NR³R⁴ in which R², R³ and R⁴ are the same or different and are selected from:

- hydrogen,
- lower alkyl, Q4-heteroaryl in which Q4 is selected from lower alkyl interrupted with one heteroatom selected from O, S or N and (CH₂)_n in which n is an integer selected from 0, 1, 2 or 3; these groups being unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups selected from lower alkyl, CN, SO₃H, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, OR⁶, COOR⁶ or NR⁶R⁷, in which R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with one or two groups selected from OR, COOR or NRR⁸ in which R and R⁸ are hydrogen or lower alkyl, and,
- R⁵ and R⁷, and/or, R³ and R⁴, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 6-membered heterocyclic

ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O or N, and which may be substituted with,

- a 6-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
- a lower alkyl optionally substituted with OR', NR'R'', C(=O)NR'R'' or COOR' in which R' and R'' are the same or different and are selected from,
 - H, or,
 - lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,

R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 6-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O or N;

4.5. ~~A compound of formula (I) according to claim 3, in which, X₁ is C-R¹, in which R¹ is selected from,~~ ^{or} ~~hydrogen, halogen, OR², COR², COOR², CONR²R³ in which R² and R³ are the same or different and are selected from~~

- hydrogen,
- lower alkyl, Q4-aryl, Q4-heteroaryl, Q4-cycloalkyl optionally interrupted with C(=O) or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, or N, or Q4-cycloalkenyl optionally interrupted with C(=O) or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, or N, in which
 - Q4 is selected from (CH₂)_n, lower alkyl interrupted with one heteroatom selected from O, S or N, lower alkenyl or lower alkynyl;
 - n is an integer selected from 0, 1, 2 or 3;

these groups being unsubstituted or substituted with lower alkyl, CN, OR⁶, SO₃H, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, CONR⁶R⁷, COOR⁶, COR⁶ or NR⁶R⁷,

in which ~~and~~ R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, optionally substituted with NH₂, COOH/OH⁵

R⁶ and R⁷ together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with,

34

- $(CH_2)_n-Q5$, in which n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3, and Q5 is a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
- ~~lower alkyl~~ lower alkyl optionally substituted with OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ or $COOR'$ in which R' and R'' are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;
- lower alkyl optionally substituted with CN , SO_3H , ~~or~~ NR^3R^4 , ~~or~~ $CONR^3R^4$ in which R^3 and R^4 are the same or different and are selected from
 $\hookrightarrow$ hydrogen and,
 $\hookrightarrow$ lower alkyl optionally substituted with OH , $COOH$ or NH_2 ;
- the group X^5-R^5 in which X^5 is a lower alkylene optionally interrupted with a heteroatom selected from O and N and R^5 is selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S or N and cycloalkenyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S or N,
~~these groups being unsubstituted or substituted with OR^3 or $COOR^3$ in which R^3 is selected from hydrogen and lower alkyl~~
- R^3 and R^4 , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 6-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O or N, and which may be substituted with,
- $(CH_2)_n-Q5$, in which n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3, and Q5 is a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
- ~~lower alkyl~~ lower alkyl optionally substituted with OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ or $COOR'$ in which R' and R'' are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

CJP

5.

8. A compound of formula (I) according to claim 1 in which X_1 is $C-R^1$, in which R^1 is selected from hydrogen, halogen or OR^2 in which R^2 is selected from

- hydrogen,
- lower alkyl, unsubstituted or substituted with CN, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, OR^6 , SO_3H , $COOR^6$ or NR^6R^7 ;
- Q4-oxadiazole, Q4-tetrazole, Q4-morpholine, Q4-furan, Q4-isoxazole, in which Q4 is selected from lower alkyl interrupted with one heteroatom selected from O, S or N and $(CH_2)_n$ in which n is an integer selected from 1 and 2;

these groups being unsubstituted or substituted with CH_3 , OR^6 or $COOR^6$, in which R^6 and R^7 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, optionally substituted with NH_2 or $COOH$;

6. 7. 8. ~~9.~~ ~~A compound of formula (I) according to any one of claims 1, 4 and 5 in which X_2 is $C-R^1$, in which R^1 is X^5-R^5 , in which~~

1, 4 and 5
2, 5 and 6

~~X^5 is a single bond,~~

~~R^5 is phenyl or pyridyl,~~

- optionally substituted with a lower alkyl, and,
- substituted with $C(=O)NR^3R^4$ in which R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are linked, form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, and which may be substituted with,
- a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
- a lower alkyl optionally substituted with OR' , $NR'R''$, $C(=O)NR'R''$ or $COOR'$ in which R' and R'' are the same or different and are selected from,
 - H, or,
 - lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,

R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O, S or N;

7. 8. 10. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 7 in which one of X_1 , X_2 , X_3 and X_4 is C-R¹ in which R¹ is hydrogen while the others are identical or different and are C-R¹ in which R¹ is other than hydrogen;

8. 8. 11. A compound of formula (I) according to claim 10, in which X_3 is C-R¹ in which R¹ is hydrogen;

9. 10. 12. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 10, in which X_3 is C-R¹, in which R¹ is selected from:

- hydrogen or halogen, or,
- X^5-R^5 in which X^5 is a single bond and R⁵ is aryl or heteroaryl, optionally substituted with one, two or three groups which are the same or different and which are selected from halogen, CN, CF₃, SO₂Me, OR², COOR², NR²R³, SO₂NR²R³ and CONR²R³ in which R² and R³ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

10. 11. 13. A compound of formula (I) according to claim 12 in which X_3 is C-R¹, in which R¹ is selected from hydrogen or halogen;

14. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 13 in which X_4 is C-R¹, in which R¹ is selected from

- hydrogen, halogen, CF₃, O-lower alkyl, COOR² or,
- lower alkyl optionally substituted with OR², COOR² or SO₂NR²R³ in which R² and R³ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl.

15. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 14 in which X is NH.

~~16. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 15 in which Y is NH.~~

17. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 16 in which Z is O or N-CN.

18. A compound of formula (I) according to any one of claims 17 in which Z is O.

19. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 18 in which A is selected from cyclohexyl or cycloheptyl, optionally interrupted with C(=O) or O, and unsubstituted or substituted with CH₃, OH or OCH₃.

20. A compound of formula (I) according to any one of claims 5 to 19 in which A is selected from unsubstituted cyclohexyl or cycloheptyl.

21. A compound of formula (I), (II) or (III) according to any one of claims 1 to 20 wherein when X₂ is G-R¹ and R¹ is X⁶-R⁵, then X⁶ is not a single bond.

11 ~~12~~ ^{according to claim 1} 22. A compound selected from the group consisting of:

~~Spiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~

6-Methoxyspiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

Spiro[cycloheptane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

7-Methoxyspiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

6'-Phenylspiro[cycloheptane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

~~8-Methoxyspiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~

8'-Chlorospiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

~~7'-chlorospiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~

~~5'-chlorospiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~

8'-methylspiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

~~6'-chlorospiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~

8'-bromospiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-fluorospiro[cyclohexane-1,4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

28

~~8'-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
 5,8'-dichlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
~~6,7'-dichlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
~~6,6'-dichlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
~~6'-phenylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
~~8'-iodospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
~~8'-Bromospiro[cyclobutane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
 8'-Bromospiro[cycloheptane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
~~8'-Bromo-4-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
~~8'-Bromospiro[bicyclo[3,2,1]octane-2-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,~~
 6',8'-dichlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one
 8'-chloro-6'-iodospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-phenylspiro[cycloheptane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-phenylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-(3-pyridyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-
 one,
 8'-chloro-6'-(4-pyridyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-
 one,
 6'-(4-carboxyphenyl)-8'-chlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 6'-(3-carboxyphenyl)-8'-chlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-(1H-indol-5yl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-(2-pyridyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-
 one,
 8'-chloro-6'-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-
 quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-(3-methylamino-prop-1-ynyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

29

- 8'-chloro-6'-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[4-(3-N-dimethylamino-propylcarboxamide)phenyl]-spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[4-(2-N-dimethylamino-ethylcarboxamide)phenyl]-spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[3-(3-N-dimethylamino-propylcarboxamide)phenyl]-spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[3-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[3-(2-N-dimethylamino-ethylcarboxamide)phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- ~~8'-Chlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-thione~~
- 8'-Chloro-2'-cyanoiminospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazoline]
- ~~8'-Chloro-2'-methoxyiminospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazoline]~~
- 8'-Chloro-2'-dimethylaminospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazoline],
- 8'-Chloro-1'-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-Chloro-1'-(ethoxycarbonylmethyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-2'(1'H)-one,
- ~~8'-Chloro-3'-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one~~
- 8'-chloro-6'-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[4-(4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[4-(4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- 8'-chloro-6'-[4-(4-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
- ~~8'-Chlorospiro[cyclohexane-1-5'-(5',10'-dihydro)]-imidazo[2,1-b]quinazoline~~
- 9'-Chlorospiro[cyclohexane-1-5'-(5',10'-dihydro)]-[1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazoline,
- ~~8'-Chlorospiro[cyclohexane-1-5'-(4',5'-dihydro)]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline,~~
- ~~Spiro[cyclohexane-1-6'-(8',9'-dihydro)-pyrazolo[4,3-f]quinazolin]-7'(6'H)-one,~~
- 8'-Chloro-5'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

20

5',8'-difluorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-8'-(morpholin-4-yl)methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-hydroxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-hydroxy-8'-iodo-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
8'-Chloro-8'-iodo-5'-methoxy-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
8'-Chloro-8'-cyano-5'-methoxy-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[2-(4-morpholino)ethoxy]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[2-dimethylaminoethoxy]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-(2-aminoethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[2-(methylamino)ethoxy]-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[3-dimethylaminopropoxy]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-ethoxycarbonylmethoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
5'-carboxymethoxy-8'-chloro-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
5'-carboxypropoxy-8'-chloro-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
8'-chloro-5'-(3-sulphopropoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Chloro-5'-(2-hydroxy-ethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(5-ethoxycarbonyl-furan-2-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(5-carboxy-furan-2-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-cyanomethoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-6'-iodo-5'-(2-dimethylamino-ethoxy)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 6'-(4-carboxyphenyl)-8'-chloro-5'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 6'-(3-carboxyphenyl)-8'-chloro-5'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[2-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[2-methyl-4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[4-carbamoyl-phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[4-((1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-5'-methoxy-8'-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
~~8'-Chloro-5'-methoxyspiro[4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ylamine-4,4'-(tetrahydro-pyran-4'-yl)]-~~
 8'-Trifluoromethylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Chloro-6'-cyanomethylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Chloro-5'-(3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Chloro-5'-(3-methylamino-2-hydroxy-propoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Chloro-5'-[2-(ethoxycarbonylmethyl-amino)-ethoxy]-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Chloro-5'-[2-(carboxymethyl-amino)-ethoxy]-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one hydrochloride,

8'-Chloro-5'-(2-methanesulfonylamino-2-oxo-ethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one, and

8'-Chloro-5'-(2-[(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amino]ethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one.

a tautomeric form or racemic form
12.18 *or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or polymorph thereof.*
20. A compound selected from the group consisting of:

8'-bromospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

5',8'-dichlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-Bromospiro[cycloheptane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-chloro-6'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-chloro-6'-phenylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-chloro-6'-(3-pyridyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-chloro-6'-(4-pyridyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

6'-(4-carboxyphenyl)-8'-chlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-2'(1'H)-one,

6'-(3-carboxyphenyl)-8'-chlorospiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-chloro-6'-(1H-indol-5yl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-2'(1'H)-one,

8'-chloro-6'-(2-pyridyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

N3

8'-chloro-6'-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)-quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-(3-methylamino-prop-1-ynyl)spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(3-N-dimethylamino-propylcarboxamide)phenyl]-spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(2-N-dimethylamino-ethylcarboxamide)phenyl]-spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[3-(3-N-dimethylamino-propylcarboxamide)phenyl]-spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[3-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[3-(2-N-dimethylamino-ethylcarboxamide)phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-chloro-6'-[4-(4-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]spiro-[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-methylspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-hydroxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-6'-cyano-5'-methoxy-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
8'-Chloro-5'-[2-(4-morpholino)ethoxy]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
5'-carboxymethoxy-8'-chloro-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

24

5'-carboxypropoxy-8'-chloro-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-chloro-5'-(3-sulphopropoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(2-hydroxy-ethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(5-ethoxycarbonyl-furan-2-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(5-carboxy-furan-2-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-cyanomethoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-Chloro-5'-(5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-
 (3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 6'-(4-carboxyphenyl)-8'-chloro-5'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 6'-(3-carboxyphenyl)-8'-chloro-5'-methoxyspiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[2-methyl-4-(4-methyl-piperazine-1-
 carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-
 dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[4-carbamoyl-phenyl]spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-
 2'(1'H)-one,
 8'-chloro-6'-[4-((1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazine-1-carbonyl)phenyl]
 spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one, and,

8'-Chloro-5'-[2-(carboxymethyl-amino)-ethoxy]-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one hydrochloride,

8'-Chloro-5'-(2-methanesulfonylamino-2-oxo-ethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one, and

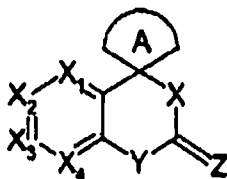
8'-Chloro-5'-(2-[(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amino]ethoxy)-spiro[cyclohexane-1-4'-(3',4'-dihydro)quinazolin]-2'(1'H)-one,

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or polymorph thereof.

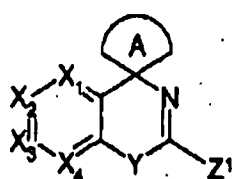
13. 24. A compound according to any one of claim 1 to 23 for use as a medicament,

14 15. 25. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 24 in combination with an appropriate carrier.

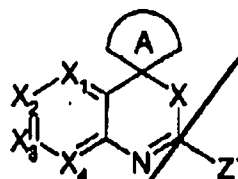
26. Use of a compound of formula (I), (II) or (III),



(I)



(II)



(III)

in which,

a) X_1 , X_2 , X_3 and X_4 are the same or different and are selected from:

- N, provided that not more than two of the groups X_1 , X_2 , X_3 and X_4 simultaneously represent a nitrogen atom, or,
- C- R^1 , in which R^1 is selected from:
 - Q1, or
 - lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or several groups Q2;
 - the group X^5 - R^5 in which,
 - X^5 is selected from:
 - a single bond,
 - lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene, optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O),

~~or N, the carbon atoms of these groups being~~

538
26

unsubstituted or substituted with one or several groups, identical or different, selected from SR^6 , OR^6 , NR^6R^7 , $=O$, $=S$ or $=N-R^6$ in which R^6 and R^7 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, and,

- R^5 is selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1, 2, or 3 heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, or a bicyclic group, these groups being unsubstituted or substituted with one or several groups selected from Q3, heteroaryl or lower alkyl optionally substituted with Q3;

in which Q1, Q2, Q3 are the same or different and are selected from

- hydrogen, halogen, CN, NO_2 , SO_3H , $P(=O)(OH)_2$
- OR^2 , $OC(=O)R^2$, $C(=O)OR^2$, SR^2 , $S(=O)R^2$, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, NR^3R^4 , $Q-R^2$, $Q-NR^3R^4$, $NR^2-Q-NR^3R^4$ or NR^3-Q-R^2 in which Q is selected from $C(=NR)$, $C(=O)$, $C(=S)$ or SO_2 , R is selected from hydrogen, CN, SO_2NH_2 or lower alkyl and R^2 , R^3 and R^4 are the same or different and are selected from:

- hydrogen,
- lower alkyl optionally interrupted with $C(=O)$, Q4-aryl, Q4-heteroaryl, Q4-cycloalkyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, or Q4-cycloalkenyl optionally interrupted with $C(=O)$ or with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, in which

- Q4 is selected from $(CH_2)_n$, lower alkyl interrupted with one heteroatom selected from O, S or N, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being optionally substituted with lower alkyl, OR' or $NR'R''$ in which R' and R'' are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

n is an integer selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

these groups being unsubstituted or substituted with one or several groups selected from halogen, lower alkyl, CN, CH_3 , SO_3H ,

2/7

SO_2CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, CF_3 , OR^6 , COOR^6 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, NR^6R^7 , $\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ or $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, in which R^6 and R^7 are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with one or two groups selected from OR , COOR or NRR^8 in which R and R^8 are hydrogen or lower alkyl, and,

R^6 and R^7 , and/or, R^3 and R^4 , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O , S , $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 or N , and which may be substituted with,

- $(\text{CH}_2)_n\text{Q5}$, in which n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3, and Q5 is a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from O , S or N and which may be substituted with a lower alkyl, or,
- a lower alkyl optionally substituted with OR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ or COOR' in which R' and R'' are the same or different and are selected from,
 - H , or,
 - lower alkyl optionally substituted with OR or COOR in which R is hydrogen or lower alkyl and,

R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, which may contain one or two heteroatoms selected from O , S or N ; or,

- when X_1 and X_2 both represent C-R^1 , the 2 substituents R^1 may form together with the carbon atoms to which they are attached, a 5-membered heterocyclic ring comprising a nitrogen atom and optionally a second heteroatom selected from O , S or N ;

b) X is O , S or NR^9 , in which R^9 is selected from,

- hydrogen, CN , OH , NH_2 ,
- lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with cycloalkyl optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O , S , $\text{S}(=\text{O})$, SO_2 or N , cycloalkenyl

optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, aryl, heteroaryl, OR¹⁰, COOR¹⁰ or NR¹⁰R¹¹ in which R¹⁰ and R¹¹ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

c) Y is selected from O, S or N-R¹², in which R¹² is selected from:

- hydrogen, CN, OH, NH₂,
- lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with, cycloalkyl optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with 1 or 2 heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, aryl, heteroaryl, OR¹⁰, COOR¹⁰ or NR¹⁰R¹¹ in which R¹⁰ and R¹¹ are the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

d) Z is chosen from CH-NO₂, O, S or NR¹³ in which R¹³ is selected from:

- hydrogen, CN, OH, NH₂, aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, S(=O), SO₂ or N, C(=O)R¹⁴, C(=O)NR¹⁴R¹⁵, OR¹⁴, or,
- lower alkyl, unsubstituted or substituted with one or several groups which are the same or different and which are selected OR¹⁴, COOR¹⁴ or NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ and R¹⁵ being independently selected from hydrogen or lower alkyl, or, R¹⁴ and R¹⁵, together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms chosen from O, S or N, and which may be substituted with a lower alkyl, or,

- when Y is N-R¹² and Z is N-R¹³, R¹² and R¹³ may form together a -CH=N- group or a -C=C- group,
- when X is N-R⁹ and Z is N-R¹³, R⁹ and R¹³ may form together a -CH=N- group or a -C=C- group;

541
49

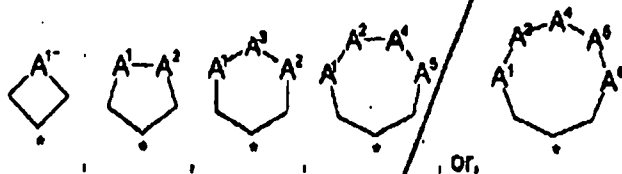
e) Z^1 is chosen from H, CH_3 or $NR^{16}R^{17}$ in which R^{16} and R^{17} are the same or different and are selected from:

- hydrogen, CN, aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, $C(=O)R^{14}$, $C(=O)NR^{14}R^{15}$, OR^{14} , or,
- lower alkyl unsubstituted or substituted with one or several groups selected from OR^{14} , $COOR^{14}$ or $NR^{14}R^{15}$,

R^{14} and R^{15} being chosen from hydrogen or lower alkyl, and,

R^{14} and R^{15} , and/or, R^{16} and R^{17} , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms chosen from O, S or N and which may be substituted with a lower alkyl;

f) A is a cycle chosen from:



in which,

- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 and A^6 are the same or different and are selected from O, S, C, $C(=O)$, SO , SO_2 or $N-R^{18}$ in which R^{18} is selected from:
 - hydrogen, aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N,
 - lower alkyl unsubstituted or substituted with aryl, heteroaryl, cycloalkyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, cycloalkenyl optionally interrupted with one or several heteroatoms chosen from O, S, $S(=O)$, SO_2 or N, CN, $NR^{19}R^{20}$, $C(=O)NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , $C(=O)R^{19}$ or $C(=O)OR^{19}$ in which R^{19} and R^{20} are identical or different and are selected from hydrogen or lower alkyl;

~~— represents the carbon atom which is shared between the cycle A and the backbone cycle containing X and/or Y;~~

- ~~- each carbon atom of the cycle A is unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups, identical or different, selected from lower alkyl optionally substituted with OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ or $CONR^{21}R^{22}$, lower haloalkyl, CN, F, =O, $SO_2NR^{19}R^{20}$, OR^{19} , SR^{19} , $C(=O)OR^{19}$, $C(=O)NR^{19}R^{20}$ or $NR^{19}R^{20}$ in which R^{19} and R^{20} are identical or different and are selected from hydrogen or lower alkyl optionally substituted with OR^{21} , $NR^{21}R^{22}$, $COOR^{21}$ or $CONR^{21}R^{22}$ in which R^{21} and R^{22} are identical or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, and,~~

~~R^{19} and R^{20} , and/or, R^{21} and R^{22} , together with the nitrogen atom to which they are linked, can form a 4- to 8-membered heterocyclic ring;~~

- ~~- 2 atoms of the cycle A, which are not adjacent, may be linked by a 2, 3 or 4 carbon atom chain which may be interrupted with 1 heteroatom chosen from O, S or N;~~

~~provided that not more than two of the groups A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 and A^6 simultaneously represent a heteroatom;~~

~~of their tautomeric forms, their racemic forms or their isomers and of their pharmaceutically acceptable derivatives,~~

~~for the preparation of a medicament for the prevention or the treatment of disorders for which therapy by a PDE7 inhibitor is relevant.~~

~~27. Use according to claim 26 in which said compound is a compound of~~

~~formula (I) in which X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X, Y, Z and A are as defined in claim 25.~~

15-16. 26. Use of a compound according to any one of claims 1 to 25 for the preparation of a medicament for the prevention or the treatment of disorders for which therapy by a PDE7 inhibitor is relevant.

16-17. 29. Use according to any one of claims 26 to 28 in which said disorder is selected from T-cell-related diseases, autoimmune diseases, osteoarthritis, multiple sclerosis, osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease,

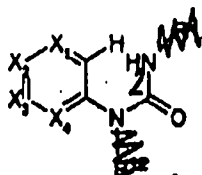
543
51

asthma, cancer, acquired immune deficiency syndrome, allergy or inflammatory bowel disease.

~~30. A method for the prevention or the treatment of a disorder for which a therapy by a PDE7 inhibitor is relevant, comprising administering to a mammal in need thereof, an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 23.~~

~~31. A method according to claim 30 in which said disorder is selected from T-cell-related diseases, autoimmune diseases, osteoarthritis, multiple sclerosis, osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cancer, acquired immune deficiency syndrome, allergy or inflammatory bowel disease.~~

1748. 32. A method for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 in which ~~Y is N-R¹², X is N-R¹³ and Z is O~~ comprising reacting a substituted urea of formula

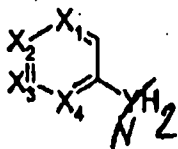


in which X₁, X₂, X₃, X₄, ~~R₁~~ and ~~R₂~~ are as defined ⁱⁿ claim 1, with a cyclic ketone of formula



in which A is as defined in claim 1, to obtain said compound of formula (I) and isolating said compound of formula (I).

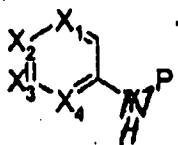
1848. 33. A method for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 in which X₁, X₂, X₃, X₄, ~~A~~ and ~~R¹²~~ are as defined in claim 1, ~~and Y is O, S or NH.~~ said method comprising:
(1) reacting a compound (2a)



(2a)

and

in which X_1 , X_2 , X_3 , X_4 are as defined in claim 1 and Y is O , S or NH with a group $P-LG$ in which P is a protecting group and LG is a leaving group to obtain compound (2b)

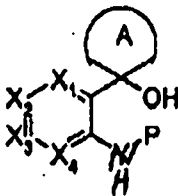


(2b)

(2) reacting compound (2b) with $R-Li$ in which R is lower alkyl and then with a ketone of formula

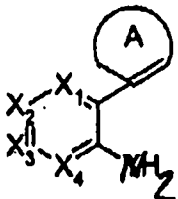


in which A is as defined in claim 1 to obtain compound (2c)



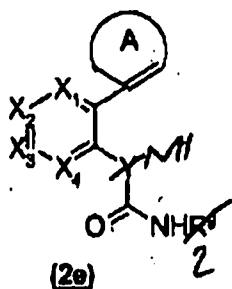
(2c)

(3) removing the protecting group P either under reductive conditions, acidic condition or basic condition to obtain compound (2d)



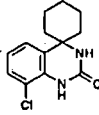
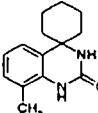
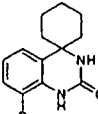
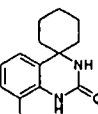
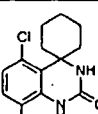
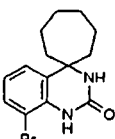
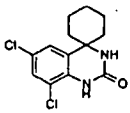
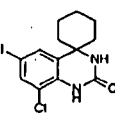
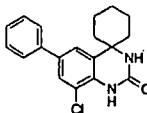
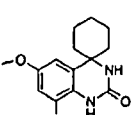
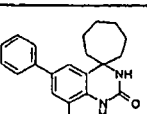
(2d)

(4) reacting compound (2d) with a group $O=C-NH-R^2$ in which R^2 is as defined in claim 1 to obtain compound (2e)



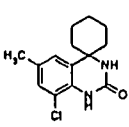
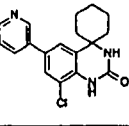
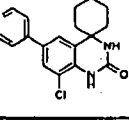
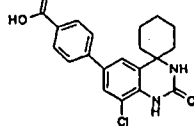
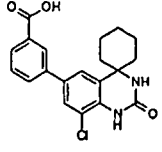
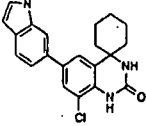
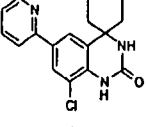
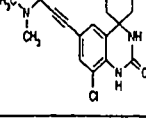
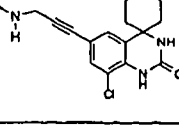
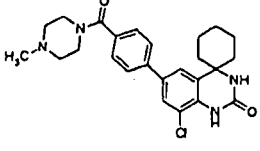
- (5) reacting compound (2e) with an acid to obtain said compound of formula (I),
(6) isolating said compound of formula (I).

546
59

Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
7		0.15
10		0.8
12		0.066
13		0.39
15		0.014
21		0.068
24		0.119
25		0.12
26		0.016
27		0.16
28		0.06

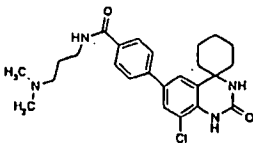
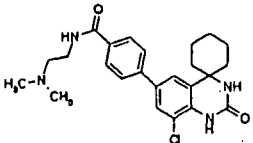
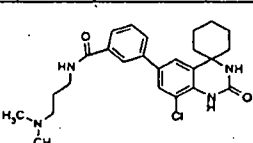
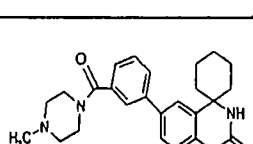
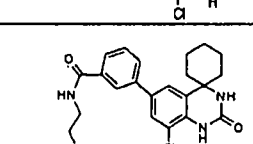
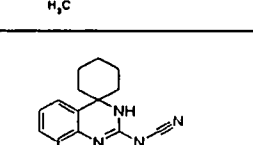
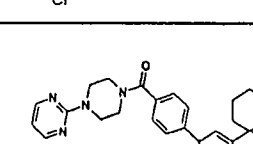
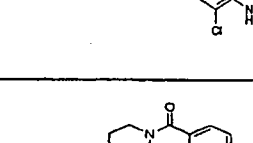
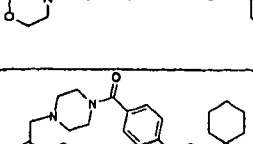
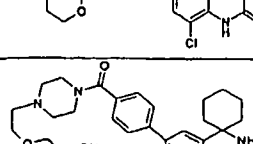
547

65

Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
29		0.164
30		0.051
31		0.032
32		0.048
33		0.027
34		0.012
35		0.033
36		0.067
37		0.081
38		0.014

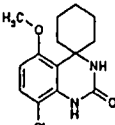
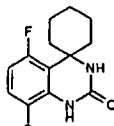
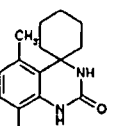
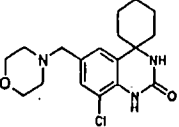
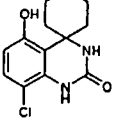
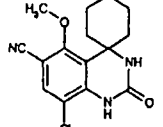
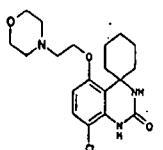
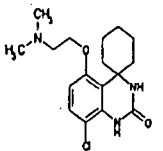
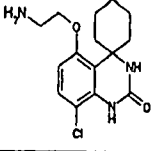
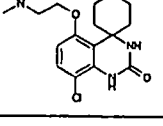
548

56

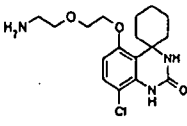
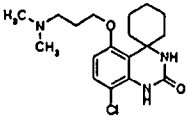
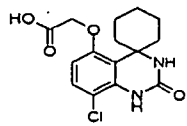
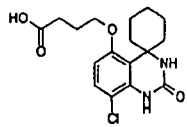
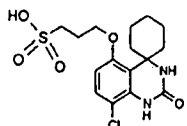
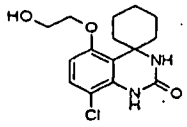
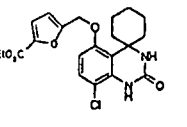
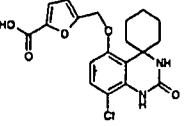
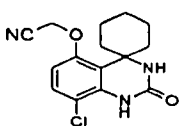
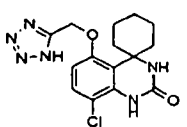
Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
39		0.024
40		0.021
41		0.025
42		0.044
43		0.025
45		0.126
51		0.0076
52		0.015
53		0.0125
54		0.013

549

5

Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
59		0.017
60		0.433
61		0.1
62		0.98
63		0.017
66		0.098
67		0.038
68		0.111
69		1.04
70		0.967

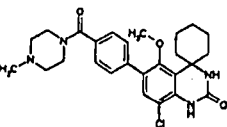
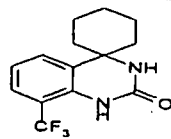
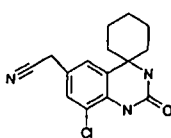
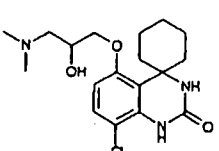
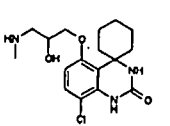
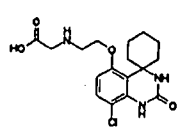
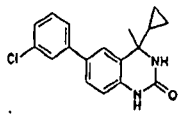
550
58

Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
71		1.62
72		1.24
74		0.046
75		0.02
76		0.015
78		0.070
79		0.011
80		0.016
81		0.028
82		0.004

551
59

Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
83		0.0035
84		1.17
85		0.032
86		0.06
87		1.5
88		0.007
89		0.041
90		0.02
91		0.016

552
60

Ex No	STRUCTURE	PDE7A1 IC ₅₀ (μM)
92		0.197
94		3
95		0.11
96		0.213
97		0.213
99		0.0463
A		1.96

PCT

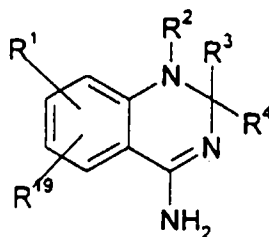
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauD₁
553

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 239/94, 471/10, 239/70, 405/04, 401/04, A61K 31/505		A1	(11) International Publication Number: WO 97/14686
			(43) International Publication Date: 24 April 1997 (24.04.97)
(21) International Application Number: PCT/GB96/02496		(74) Agent: ENGLAND, Christopher, David; Astra Patents, Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).	
(22) International Filing Date: 14 October 1996 (14.10.96)			
(30) Priority Data: 9521231.2 17 October 1995 (17.10.95) GB 9602668.7 9 February 1996 (09.02.96) GB 9614386.2 9 July 1996 (09.07.96) GB		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA PHARMACEUTICALS LIMITED [GB/GB]; Home Park, Kings Langley, Hertfordshire WD4 8DH (GB).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HAMLEY, Peter, Richard, John [GB/GB]; 25 Fowke Street, Rothley, Leicestershire LE7 7PJ (GB). PIMM, Austen, David [GB/GB]; 19 Rectory Road, Loughborough, Leicestershire LE11 1PL (GB). TINKER, Alan, Charles [GB/GB]; 97 Knightthorpe Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5JR (GB). BEATON, Haydn, Graham [GB/GB]; 115 Leicester Road, Quorn, Loughborough, Leicestershire LE12 8BA (GB). McINALLY, Thomas [GB/GB]; 271 Beacon Road, Loughborough, Leicestershire LE11 2RA (GB).		Published With international search report.	
(54) Title: PHARMACEUTICALLY ACTIVE QUINAZOLINE COMPOUNDS			
(57) Abstract			
Compounds of formula (I) wherein R¹ and R¹⁰ independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, alkylthio C1 to 6, halogen, hydroxyl or amino; R² represent H or alkyl; R³ represents phenyl, a 6-membered heterocyclic aromatic ring containing one or two nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S, which phenyl or heterocyclic aromatic ring may be optionally substituted by alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, halogen, hydroxyl, alkylthio C1 to 6, cyano, trifluoromethyl, nitro, hydroxymethyl, amino, a group -(CH₂)_cNHCO₂R¹⁰, a group -(CH₂)_cNR⁵R⁶, or a group -CO₂R¹¹, or R³ represents hydrogen or alkyl C1 to 8, which alkyl group may be optionally substituted by amino or a group -NHCO₂R¹⁰; and R⁴ represents hydrogen or alkyl C1 to 6; or R³ and R⁴ taken together represent a group (CH₂)_aZ⁷(CH₂)_b; c represents an integer 0 to 2; and pharmaceutically acceptable salts thereof, have been found to be useful as a pharmaceuticals. The compounds may especially be used in the treatment of inflammatory disorders.		(I)	

CLAIMS

1. A compound of formula I:



wherein—

R^1 and R^{19} independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, alkylthio C1 to 6, halogen, hydroxyl or amino;

R^3 represents phenyl, a 6-membered heterocyclic aromatic ring containing one or two nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S, which phenyl or heterocyclic aromatic ring may be optionally substituted by alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, halogen, hydroxyl, alkylthio C1 to 6, cyano, trifluoromethyl, nitro, hydroxymethyl, amino, a group $-(CH_2)_cNHCO_2R^{10}$, a group $-(CH_2)_cNR^5R^6$, or a group $-CO_2R^{11}$.

or R^3 represents hydrogen or alkyl C1 to 8, which alkyl group may be optionally substituted by amino or a group $-NHCO_2R^{10}$; and

R^4 represents hydrogen or alkyl C1 to 6;

or R^3 and R^4 taken together represent a group $(CH_2)_aZ(CH_2)_b$;

c represents an integer 0 to 2;

a and b independently represent an integer 1 to 3;

Z represents CH_2 , NH , a group $>\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{YR}^{13}$, a group $>\text{NCOX}(\text{CH}_2)_n\text{YR}^{13}$,
a group $>\text{NCSX}(\text{CH}_2)_n\text{YR}^{13}$, or a group $>\text{NCNHX}(\text{CH}_2)_n\text{YR}^{13}$;

5 X represents O, S or a bond;

Y represents O, S, SO, SO_2 , NR^9 or a bond;

n represents an integer 0 to 6;

R^{13} represents alkyl C1 to 6, alkyl C1 to 6 substituted by one or more halogen
atoms, cyano, quinolyl, phenyl, naphthyl, a 6-membered heterocyclic aromatic
10 ring containing one or two nitrogen atoms, a 5-membered heterocyclic aromatic
ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S, or a benzene ring
fused with a 5-membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms
selected from O, N and S;

or R^{13} may be as defined save that when it contains one or more aromatic
15 rings, said rings may be optionally substituted by one or more groups selected
from alkyl C1 to 6, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, alkoxy C1 to 6,
trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methanesulphonyl, sulphamoyl, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 $-\text{COOR}^{16}$ or $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

or R^{13} may represent a phenyl ring, a 6-membered heterocyclic aromatic ring
20 containing one or two nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic aromatic ring
containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S substituted by—

benzyloxy or optionally substituted phenyl, or

an optionally substituted 5-membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S,

wherein the optional substituents are alkyl C1 to 6, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, alkoxy C1 to 6, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

or R^{13} may be as defined save that when it contains a heterocyclic aromatic ring containing at least one nitrogen atom, said ring may be optionally substituted by one or more oxo groups adjacent to the nitrogen, the ring being attached to the remainder of the molecule through one of the nitrogen atoms or otherwise;

R^2 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^9 , R^{14} , R^{15} and R^{16} independently represent hydrogen or alkyl C1 to 6;

in addition, when Y represents NR^9 , $-NR^9R^{13}$ may together represent a pyrrolidine or piperidine ring;

R^{10} represents alkyl C1 to 6; and

R^7 and R^8 independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6 or phenyl optionally substituted by one or more groups selected from alkyl C1 to 6, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, alkoxy C1 to 6, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

provided that—

(a) when R^3 and R^4 taken together represent a group $(CH_2)_a \cdot Z \cdot (CH_2)_b$, in which Z represents a group $>NCOX(CH_2)_n YR^{13}$, a group $>NCSX(CH_2)_n YR^{13}$, or a group

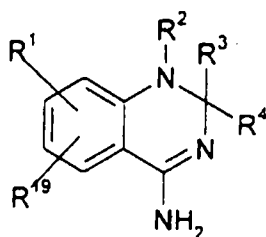
$>\text{NCNHX}(\text{CH}_2)_n\text{YR}^{13}$ in which neither X nor Y represents a bond then n represents an integer 2 to 4; and

(b) when R^3 and R^4 taken together represent a group $(\text{CH}_2)_a\cdot\text{Z}\cdot(\text{CH}_2)_b$, in which Z represents a group $>\text{NCOX}(\text{CH}_2)_n\text{YCN}$, a group $>\text{NCSX}(\text{CH}_2)_n\text{YCN}$, or a group $>\text{NCNHX}(\text{CH}_2)_n\text{YCN}$, then Y represents a bond and either X also represents a bond or X does not represent a bond and n represents an integer 1 to 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

for use as a pharmaceutical.

2. A compound of formula I:



wherein—

R^1 and R^{19} independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, alkylthio C1 to 6, halogen, hydroxyl or amino;

R^3 represents phenyl, a 6-membered heterocyclic aromatic ring containing one or two nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S, which phenyl or heterocyclic aromatic ring may be optionally substituted by alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6,

Example 22.1,2-Dihydro-2-(5-nitro-2-thienyl)-4-quinazolinamine hydrochloride

Prepared using 5-nitro-2-thiophenecarboxaldehyde; m.p. 215–217 °C.

Example 23.Ethyl 2-(4-amino-1,2-dihydroquinazolin-2-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate hydrochloride

Prepared using ethyl 2-formylpyrrole-1-carboxylate (Example P); MS (+ FAB) 285 ([M + H]⁺), ¹H NMR (d₆-DMSO) 9.85 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.92 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.45 (1H, s), 6.19 (2H, d), 4.44 (2H, q), 1.38 (3H, t).

Example 24.1,2-Dihydro-2-(trimethylsilyl-ethynyl)-4-quinazolinamine hydrochloride

Prepared using 3-(trimethylsilyl)propynal; MS (+ FAB) 244 [(M + H)⁺], ¹H NMR (d₆-DMSO) 7.7 (1H, d), 7.5 (1H, br. s), 7.35 (1H, dd), 6.82–6.7 (2H, dt), 5.64 (1H, s), 0.00 (9H, s).

Example 25.Spiro[cyclopentane-1,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine hydrochloride

Prepared using cyclopentanone; m.p. 208.5–210 °C.

Example 26.Spiro[cyclohexane-1,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine hydrochloride

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauD2
558

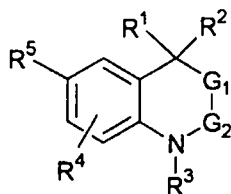
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 215/22, 413/04, 239/80, 265/14, 239/78, A61K 31/517, A61P 5/00		A1	(11) International Publication Number: WO 00/66560
			(43) International Publication Date: 9 November 2000 (09.11.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/11835		(US). ZHI. Lin [CN/US]; 7794 Roan Road, San Diego, CA 92129 (US). JONES, Todd, K. [US/US]; 546 Marview Drive, Solana Beach, CA 92075 (US). MARSCHKE, Keith, B. [US/US]; 12565 Escala Drive, San Diego, CA 92128 (US). TEGLEY, Christopher, M. [US/US]; 478 Thunderhead Street, Thousand Oaks, CA 91360 (US).	
(22) International Filing Date: 1 May 2000 (01.05.00)		(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and Howson, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).	
(30) Priority Data: 09/304,551 4 May 1999 (04.05.99) US 09/552,629 19 April 2000 (19.04.00) US		(81) Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(63) Related by Continuation (CON) or Continuation-in-Part (CIP) to Earlier Application US Not furnished (CON) Filed on 19 April 2000 (19.04.00)		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(71) Applicants (for all designated States except US): AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION [US/US]; Five Giraldia Farms, Madison, NJ 07840 (US). LIGAND PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10275 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ZHANG, Puwen [CN/US]; 7004 Oriole Court, Audubon, PA 19403 (US). FENSOME, Andrew [GB/US]; 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19087 (US). TEREFEKNO, Eugene, A. [US/US]; 266 Live Oak Drive, Quakertown, PA 18951			
(54) Title: QUINAZOLINONE AND BENZOXAZINE DERIVATIVES AS PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS			
(I)			
(57) Abstract			
This invention provides compounds which are agonists and antagonists of the progesterone receptor having general structure (I): wherein R¹ and R² are independently selected from H, COR^A, or NR^BCOR^A, or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclic moieties; or R¹ and R² are fused to form: 3 to 8 membered spirocyclic alkyl, alkenyl or heterocyclic rings; R^A is H or optionally substituted alkyl, aryl, alkoxy, or aminoalkyl groups; R^B is H, C₁ to C₃ alkyl or substituted C₁ to C₃ alkyl; R³ is H, OH, NH₂, COR^C or optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl; R^C is H or optionally substituted alkyl, aryl, alkoxy, or aminoalkyl; R⁴ is H, halogen, CN, NO₂, or optionally substituted alkyl, alkynyl, alkoxy, amino or aminoalkyl; R⁵ is an optionally substituted benzene or five or six membered ring with 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, SO, SO₂ or NR^D; R^D is H or C₁ to C₃ alkyl; G₁ is O, NR₇, or CR₇R₈; G₂ is CO, CS, or CR₇R₈; provided that when G₁ is O, G₂ is CR₇R₈, and G₁ and G₂ cannot both be CR₇R₈; R₇ and R₈ are H or an optionally substituted alkyl, aryl, or heterocyclic moiety; or pharmaceutically acceptable salt thereof, and methods using these compounds in mammals as agonists or antagonists of the progesterone receptor.			

- 76 -

What is Claimed:

1. A compound of the formula:



I

wherein:

R^1 , R^2 are independent substituents selected from the group which includes H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_2 to C_6 alkenyl, substituted C_2 to C_6 alkenyl, C_2 to C_6 alkynyl, substituted C_2 to C_6 alkynyl, C_3 to C_8 cycloalkyl, substituted C_3 to C_8 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, COR^A , or $NR^B COR^A$;

or R^1 and R^2 are fused to form:

- an optionally substituted 3 to 8 membered spirocyclic alkyl ring;
- an optionally substituted 3 to 8 membered spirocyclic alkenyl; or
- an optionally substituted 3 to 8 membered heterocyclic ring containing one to three heteroatoms from the group including O, S and N; the spirocyclic rings of a), b) and c) being optionally substituted by from 1 to 4 groups selected from fluorine, C_1 to C_6 alkyl, C_1 to C_6 alkoxy, C_1 to C_6 thioalkyl, $-CF_3$, $-OH$, $-CN$, NH_2 , $-NH(C_1$ to C_6 alkyl), or $-N(C_1$ to C_6 alkyl) $_2$;

R^A is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, substituted C_1 to C_3 aminoalkyl,

- 77 -

R^B is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl,

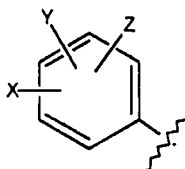
R^3 is H, OH, NH_2 , C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_3 to C_6 alkenyl, substituted C_1 to C_6 alkenyl, alkynyl, or substituted alkynyl, COR^C ,

R^C is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, substituted C_1 to C_3 aminoalkyl,

R^4 is H, halogen, CN, NO_2 , C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, alkynyl, or substituted alkynyl, C_1 to C_6 alkoxy, substituted C_1 to C_6 alkoxy, amino, C_1 to C_6 aminoalkyl, substituted C_1 to C_6 aminoalkyl,

R^5 is selected from a) or b):

a) R^5 is a trisubstituted benzene of the structure:



X is taken from the group including halogen, CN, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, alkynyl, or substituted alkynyl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 thioalkoxy, substituted C_1 to C_3 thioalkoxy, amino, C_1 to C_3 aminoalkyl, substituted C_1 to C_3 aminoalkyl, NO_2 , C_1 to C_3 perfluoroalkyl, 5 or 6 membered heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms, COR^D , $OCOR^D$, or $NR^E COR^D$;

- 78 -

R^D is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_3 aminoalkyl;

R^E is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl;

Y and Z are independent substituents taken from the group including H, halogen, CN, NO_2 , amino, aminoalkyl, C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 alkyl, or C_1 to C_3 thioalkoxy; or

b) R^5 is a five or six membered ring with 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, SO, SO_2 or NR^6 and containing one or two independent substituents selected from H, halogen, CN, NO_2 , amino, and C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, COR^F , or $NR^G COR^F$;

R^F is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_3 aminoalkyl;

R^G is H, C_1 to C_3 alkyl, or substituted C_1 to C_3 alkyl;

R^6 is H or C_1 to C_3 alkyl;

G_1 is O, NR_7 , or CR_7R_8 ;

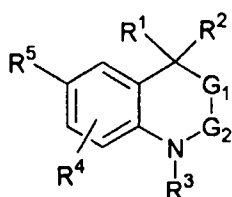
G_2 is CO, CS, or CR_7R_8 ; provided that when G_1 is O, G_2 is CR_7R_8 , and G_1 and G_2 cannot both be CR_7R_8 ;

- 79 -

R_7 and R_8 are independently selected from H or an optionally substituted alkyl, aryl, or heterocyclic moiety;

or pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Claim 1 of Formula I:



I

wherein:

R^1 is H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_3 to C_8 cycloalkyl, substituted C_3 to C_8 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, COR^A , or $NR^B COR^A$;

R^2 is H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_2 to C_6 alkenyl, substituted C_2 to C_6 alkenyl, C_3 to C_8 cycloalkyl, substituted C_3 to C_8 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, COR^A , or $NR^B COR^A$;

or

R^1 and R^2 are fused to form an optionally substituted 3 to 8 membered spirocyclic alkyl, alkenyl or heterocyclic ring containing one to three heteroatoms from the group including O, S and N, the spirocyclic alkyl, alkenyl or heterocyclic rings being optionally substituted by from 1 to 4 groups selected from fluorine, C_1 to C_6 alkyl, C_1 to C_6 alkoxy, C_1 to C_6 thioalkyl, $-CF_3$, $-OH$, $-CN$, NH_2 , $-NH(C_1 \text{ to } C_6 \text{ alkyl})$, or $-N(C_1 \text{ to } C_6 \text{ alkyl})_2$;

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ Offenlegungsschrift
①⑪ DE 40 18 666 A 1

②① Aktenzeichen: P 40 18 666.0
②② Anmeldetag: 11. 6. 90
②③ Offenlegungstag: 20. 12. 90

⑤① Int. Cl. 5:
C 09 B 29/44

D 06 P 1/04
D 06 P 3/02
D 06 P 3/58
C 07 D 221/20
// C 09 B 62/665,
D 06 P 1/39, 1/384,
3/60, 3/62, 3/14, 3/24

DE 40 18 666 A 1

D₃
563

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
13.06.89 CH 2204/89 24.08.89 CH 3068/89

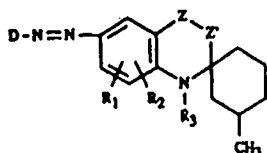
⑦① Anmelder:
Ciba-Geigy AG, Basel, CH

⑦④ Vertreter:
Zumstein sen., F., Dr.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦② Erfinder:
Walter, Harald, Dr., Basel, CH

⑤④ Azofarbstoffe, deren Herstellung und Verwendung

Azofarbstoffe der Formel

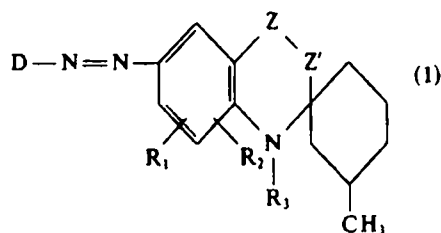


worin D eine Diazokomponente ist, R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Phenoxy oder C₂-C₈-Alkanoylamino sind, R₃ Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₈-Alkyl und -Z-Z'- den Rest der Formel

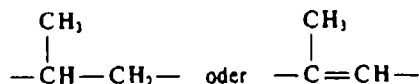


bedeutet, ergeben auf stickstoffhaltigen oder hydroxylgruppenhaltigen Fasermaterialien Färbungen von guten Echtheiten.

DE 40 18 666 A 1



worin D eine Diazokomponente ist, R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkoxy, Phenoxy oder C_2-C_8 -Alkanoylamino sind, R_3 Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1-C_8 -Alkyl und $-Z-Z'$ den Rest der Formel



bedeutet.

2. Azofarbstoffe gemäß Anspruch 1, worin D eine Diazokomponente der Benzol- oder Naphthalinreihe oder der heterocyclische Reihe ist.

3. Azofarbstoffe gemäß Anspruch 1, worin D Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Thiophenyl, Benzthiophenyl, Tetrahydrobenzthiophenyl, 7-Oxotetrahydrobenzo[b]thiophenyl, Pyridinyl, Indazolyl, Phenyl oder Naphthyl ist, wobei jeder der genannten Reste substituiert sein kann durch C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkoxy, C_2-C_8 -Alkanoylamino, C_2-C_8 -Alkoxy-carbonylamino, C_2-C_8 -Alkanoyl, C_5-C_7 -Cycloalkylcarbonyl, im Cycloalkylring durch C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen substituiertes C_5-C_7 -Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, im Phenylring durch C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen substituiertes Benzoyl, Benzthiazol, Benzoxazol, Benzoylamino, Amino, Mono- oder Dialkylamino mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Phenylamino, C_1-C_8 -Alkoxy-carbonyl, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Sulfamoyl, am Stickstoffatom ein- oder zweifach durch C_1-C_4 -Alkyl, C_5-C_7 -Cycloalkyl oder Phenyl substituiertes Carbamoyl oder Sulfamoyl, durch Sulfato oder Hydroxy substituiertes $N-C_1-C_8$ -Alkylcarbamoyl, Ureido, Hydroxy, C_1-C_8 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Sulfomethyl, Sulfo, Sulfato, Thiosulfato und Phenylazo- und Naphthylazogruppen, und gegebenenfalls je 2 benachbarte Substituenten der genannten Ringsysteme weitere ankondensierte Phenylringe oder Cyclohexylringe bilden.

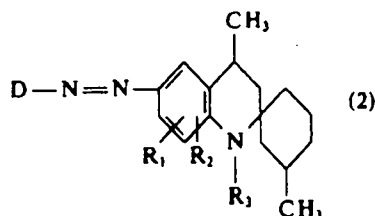
4. Azofarbstoffe gemäß Anspruch 1, worin D Thienyl oder Phenyl ist, wobei jeder der genannten Reste durch C_1-C_8 -Alkyl, C_5-C_7 -Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, C_2-C_8 -Alkanoyl, C_1-C_8 -Alkoxy-carbonyl, durch Sulfo, Sulfato oder Hydroxy substituiertes $N-C_1-C_8$ -Alkylcarbamoyl, durch C_1-C_4 -Alkyl und/oder Halogen substituiertes Phenylsulfonyl, Halogen, Sulfo oder Sulfato substituiert sein kann.

5. Azofarbstoffe gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl, oder C_1-C_4 -Alkoxy, insbesondere Methoxy, ist.

6. Azofarbstoffe gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R_3 Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, insbesondere Aethyl oder β -Hydroxyäthyl, ist.

7. Azofarbstoffe gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R_2 Wasserstoff ist.

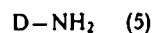
8. Azofarbstoffe gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 der Formel



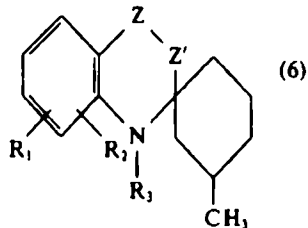
worin D, R_1 , R_2 und R_3 die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Azofarbstoffe gemäß Anspruch 8, worin R_1 Methyl, R_2 Wasserstoff und R_3 Aethyl ist.

10. Verfahren zur Herstellung von Azofarbstoffen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel



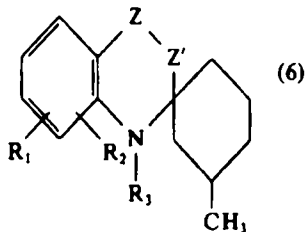
diazotiert und auf eine Kupplungskomponente der Formel



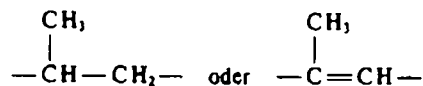
kuppelt, wobei D, R₁, R₂, R₃ und —Z—Z'— die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

11. Verwendung der Azofarbstoffe gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, bzw. der gemäß Anspruch 10 erhaltenen Azofarbstoffe zum Färben und Bedrucken von vorzugsweise stickstoffhaltigen oder hydroxygruppenhaltigen Fasermaterialien.

12. Verbindungen der Formel

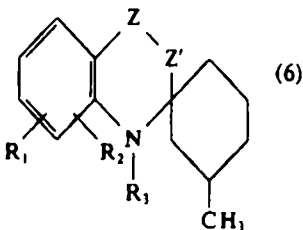


worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁—C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁—C₈-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes C₂—C₈-Alkanoylamino oder Halogen, R₃ Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁—C₈-Alkyl und —Z—Z'— den Rest der Formel

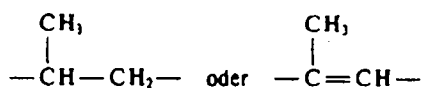


bedeutet.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁—C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁—C₈-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes C₂—C₈-Alkanoylamino oder Halogen, R₃ Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁—C₈-Alkyl und —Z—Z'— den Rest der Formel



bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 03/09/2009

Abogado
Carlos Reinaldo Olarte
Apoderado

ASUNTO	Radicación	03 79613
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10562
	Folios	009

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1 Descripción: Folios: 103 a 349
- 1.2 Reivindicaciones: Folios: 350 a 405
Folios: 416 a 471 Anexos EPI
Folios: 499 a 511 Memorial de 27/02/2008
- 1.3 Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP02/03594
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 18/03/2002
Publicación. Internacional: WO02/074754
Fecha Pub. Internacional: 26/09/2002
Fecha Inicio Fase Nacional: 21/10/2003
Fecha Sol. Nacional: 10/09/2003
- 1.4 Prioridad: Folios: 11 a 102 PCT/EP01/03355 de 21/03/2001
- 1.5 Respuesta del solicitante: Folios 494 a 552 Memorial de 27/02/2008

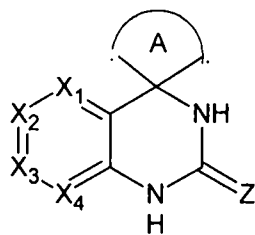
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

***Derivados espiro-cíclicos nuevos y su uso como inhibidores de
fosfodiesterasa - 7***

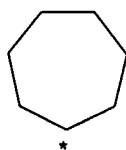
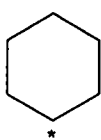
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 13: Se reivindican compuestos caracterizados por las fórmulas (I):



(I)

Para el que A es un ciclo que responde a la estructura:



Dentro de las especies químicas reivindicadas se encuentran los compuestos:

8'-cloroespиро[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona

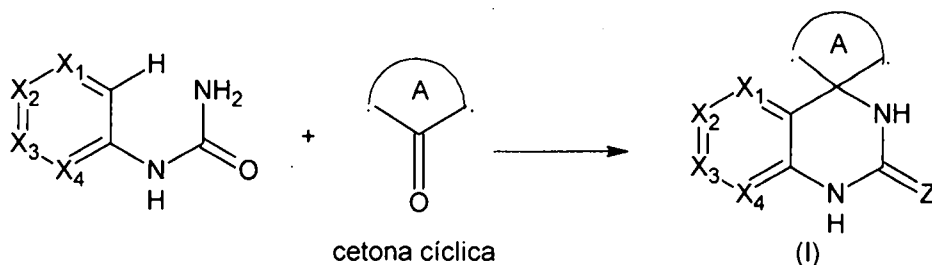
5'-carboxipropoxi-8'-cloro-espиро[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona

8'-cloro-5'-(2-[5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]etoxi)-espиро[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona

Entre otros...

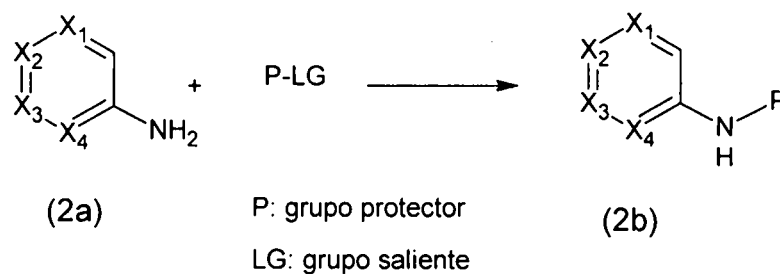
Reivindicación 14: Se reivindica una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con un vehículo.

Reivindicación 15: Se reivindica un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) caracterizado porque comprende hacer reaccionar una úrea sustituida con un cetona cíclica para obtener un compuesto de la fórmula (I) y aislar dicho compuesto de la fórmula (I).

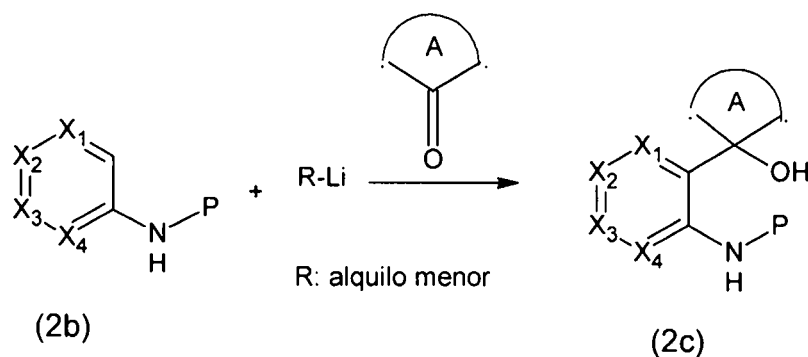


Reivindicación 16: Se reivindica un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) que se caracteriza porque comprende:

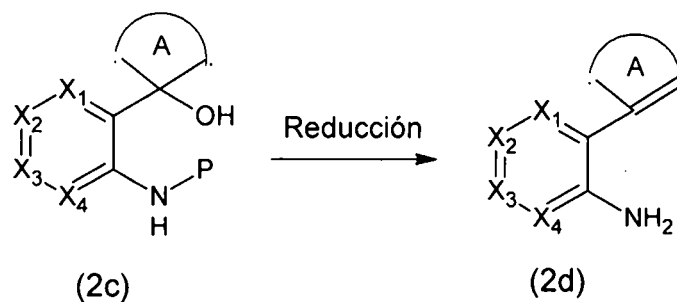
- 1) Hacer reaccionar un compuesto (2a) con un grupo P-LG para obtener el compuesto (2b)



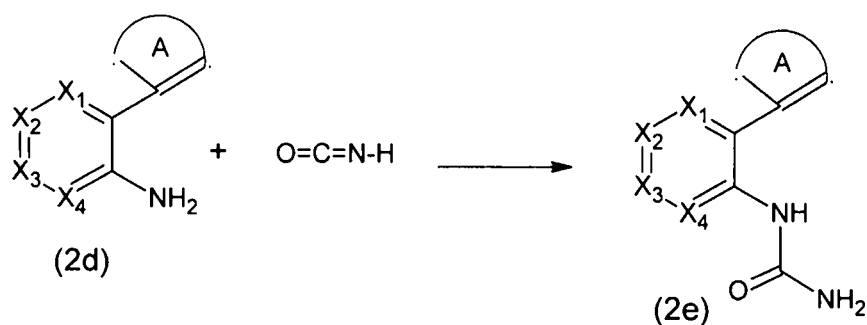
- 2) Hacer reaccionar el compuesto (2b) con R-Li y luego con una cetona para obtener el compuesto (2c).



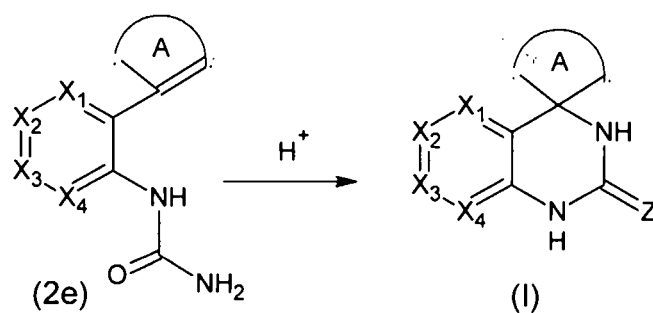
- 3) Remover el grupo protector P en condiciones reductoras para obtener el compuesto (2d).



- 4) Hacer reaccionar el compuesto (2d) con un grupo O=C=N-H para obtener el compuesto (2e).



- 5) Hacer reaccionar el compuesto (2e) con un ácido para obtener el compuesto de la fórmula (I).



6) Aislar dicho compuesto de la fórmula (I).

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con derivados espiro-cíclicos, el proceso para su preparación y su uso como inhibidores de fosfodiesterasa 7 (PDE7). Las fosfodiesterasas (PDE) juegan un papel importante en la mediación de diversos procesos biológicos, hidrolizando los segundos mensajeros de monofosfato 3', 5'-cíclicos de adenosina y guanosina (AMP cíclico y GMP cíclico) en sus nucleótidos 5'-monofosfato correspondientes. Al inhibir la actividad de la enzima fosfodiesterasa se produce un aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico y GMP cíclico que activan las vías de fosforilación de proteína específicas que se involucran en variedad de respuestas funcionales.

Pero en particular el incremento en los niveles de AMP cíclico mediante la inhibición selectiva ha generado respuestas alentadoras en torno al bloqueo de la respuesta inmune mediada por células T. Y diversos estudios han demostrado que la elevación de los niveles de AMP cíclico intracelular puede modular los procesos inflamatorios e inmunológicos y además existía la necesidad de crear inhibidores selectivos de PDE7 que fueran activos a muy bajas concentraciones, particularmente en el orden nanomolar.

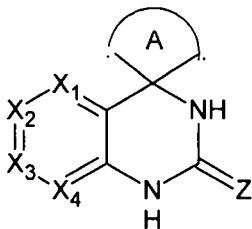
- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/527** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

De acuerdo con el contenido y alcance de la materia reivindicada en los folios 499 a 511 esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

- Los radicales **X1, X2, X3 y X4** sólo tienen la opción de ser C-R¹, por lo que el anillo fusionado que se forma necesariamente será de quinazolina sustituida por R¹ en las posiciones 5, 6, 7 y 8, lo anterior, sin perjuicio de las connotaciones que toma Z, ya que en el caso que sea =O el anillo fusionado corresponderá a quinazolin-2-ona. Así las cosas, es preciso que el solicitante conserve fijos los átomos de carbono sobre el anillo a fin de que la lectura del grupo anular o farmacofórico que se reivindica le permita a un conocedor de la materia identificarlo de manera inequívoca.



(I)

- Por otra parte, el lenguaje técnico empleado para definir las connotaciones químicas de los grupos R5, R2, R3, R4, R6 y R7, R3 y R4, Q5, no permite identificar de manera inequívoca la clase de grupo funcional, el número de

átomos y heteroátomos del radical, a fin de que sea posible identificar de manera inequívoca la especie química del radical.

Si bien es cierto, atendiendo las recomendaciones que formuló esta Superintendencia el solicitante incorporó en el folio 500 una lista de definiciones para los términos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico, con ellas no se precisa de manera inequívoca la clase de especies químicas que fueron objeto de comprobación técnica.

Con la definición genérica incorporada por el señor solicitante se cobija una serie de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo de la solicitud y por otra parte, al tener en cuenta la definición que contempla la norma IUPAC para la denominación de compuestos químicos¹ se hace evidente la falta precisión en el lenguaje empleado para definir los grupos y sustituciones más representativas de la fórmula Markush (I), razón por la cual, esta Dependencia considera que la materia continúa incumpliendo las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

En razón a los argumentos expuestos se hace indispensable que el señor solicitante defina la clase de grupos que fueron objeto de comprobación técnica y que se encuentran debidamente sustentados en el aparte descriptivo de la solicitud.

¹ ARYL GROUPS:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups). E.g. o-tolyl.

ARENES:

Monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons. NOC Rule A-12.4. (See aromatic compounds).

AROMATIC COMPOUNDS:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized $(4n+2)$ pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

HETEROARENES:

Heterocyclic compounds formally derived from arenes by replacement of one or more methine ($-C=$) and/or vinylene ($-CH=CH-$) groups by trivalent or divalent heteroatoms, respectively, in such a way as to maintain the continuous π -electron system characteristic of aromatic systems and a number of out-of-plane π -electrons corresponding to the Hückel rule $(4n + 2)$; an alternative term is hetarenes. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, Ed. O. Meth-Cohn, Pergamon, 1984, p. 3.

HETEROARYL GROUPS:

The class of heterocyclyl groups derived from heteroarenes by removal of a hydrogen atom from any ring atom; an alternative term is hetaryl. E.g. 2-pyridyl (pyridin-2-yl), indol-1-yl.

HETEROCYCLYL GROUPS:

Univalent groups formed by removing a hydrogen atom from any ring atom of a heterocyclic compound. E.g. 4-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl.

CYCLOALKYL GROUPS:

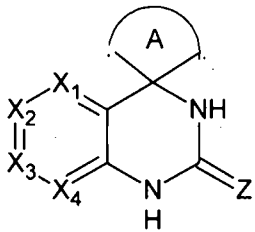
Univalent groups derived from cycloalkanes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom.

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html#12>.

Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1994). Miscellaneous.

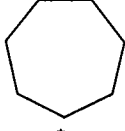
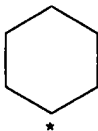
4. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

En virtud de las connotaciones químicas y funcionales que el señor solicitante precisa para el radical A que sustituye al anillo fusionado en la posición 4 esta Dependencia se permite señalar que existen dos grupos farmacofóricos a saber:

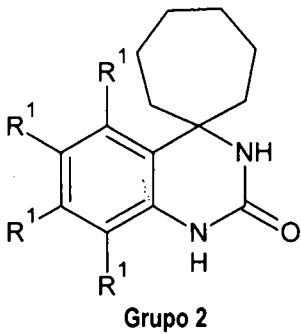
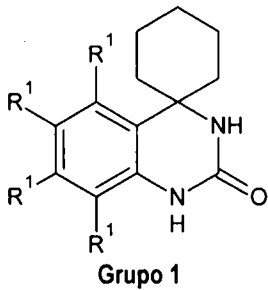


(I)

Donde A es:



El primero formado por quinazolina enlazada en espiro con ciclohexilo por la posición 3 del anillo fusionado y el segundo formado por quinazolina enlazada en espiro con cicloheptilo por la posición 3 del anillo fusionado:



Lo anterior, teniendo en cuenta que Z es =O y conservando la única opción posible para los radicales X1, X2, X3 y X4.

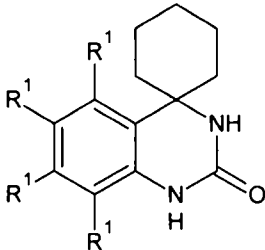
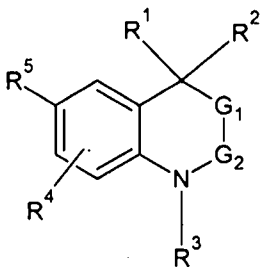
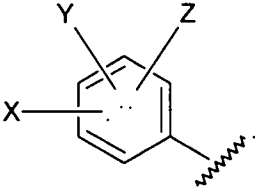
En el requerimiento técnico No. 1801 de fecha 19/10/2007 ya se había señalado que mediante un análisis apriorístico de la unidad de invención era clara la existencia de varios conceptos inventivos debido a la posibilidad de que A pudiera ser un anillo carbocíclico conformado por varios átomos de carbono.

Con la modificación al capítulo reivindicatorio que presenta el señor solicitante mediante memorial de fecha 27/02/2008 no se ha superado la objeción señalada, toda vez que continúan existiendo por lo menos dos grupos inventivos en virtud del número de átomos que conforman el anillo espirocíclico que se enlaza por la posición 4 al anillo de quinazolin-2-ona en el caso que Z=O, o de quinazolina en el caso que Z= N -CN.

El análisis de unidad de invención *a posteriori* permite demostrar que el documento D2 (WO0066560) anticipa todos los elementos característicos del grupo 1, por lo que al carecer de novedad desaparecen los elementos unificadores que relacionan los dos grupos inventivos en el contexto de las reivindicaciones 1 a 13, toda vez que se incumple con los presupuestos técnicos que caracterizan un concepto común, los que tienen que ver con la novedad y el nivel inventivo de los elementos

característicos unificadores. Para corroborar este hecho se remite al señor solicitante al contenido de la Tabla 1, a continuación relacionada:

Tabla 1. Comparación técnica con el documento D2

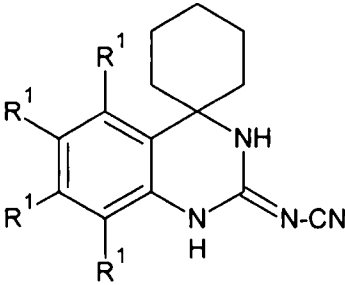
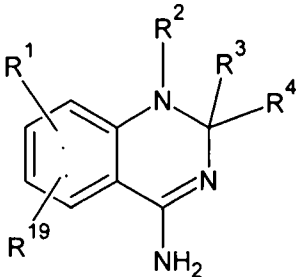
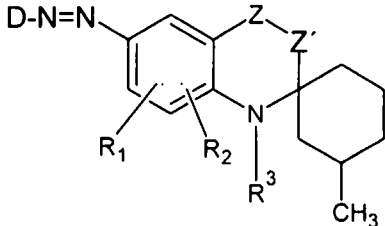
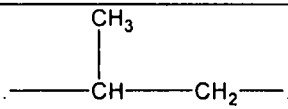
Materia Reivindicada	D2 (WO0066560)
Grupo 1. X1, X3 y X4 son C-R₁ A es ciclohexilo 	
R1 es elegido a partir de: • Q1 es -H, halógeno, -CN, NO₂ • Alquilo menor, alqueno menor y alquino menor • X⁵-R⁵ donde X⁵ es un enlace sencillo o alqueno menor y R⁵ es arilo, heterociclo, cicloalquilo. Donde: Arilo se refiere a un carbociclo aromático que contiene 6 y 10 átomos de carbono. Heteroarilo se refiere a un anillo aromático que tiene entre 5 y 10 átomos	G₁ es O, NR₇ y R₇ es -H G₂ es CO R¹ y R² se fusionan para generar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 8 miembros. R³ es H R⁴ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo R⁵ es un anillo seleccionado entre:  R⁵ es un anillo de 5 ó 6 miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomos

Por otra parte, el estado del arte relacionado con la materia reivindicada, presenta los documentos **D1** (WO9714686) y **D3** (DE4018666). El documento **D1** hace referencia a compuestos utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Sin embargo, difieren en ciertas características estructurales con respecto a los compuestos reivindicados, como es el caso de la posición en la que se enlaza el anillo espiro cíclico a la estructura de quinazolina, además de la presencia de un grupo amino como sustituyente de la posición 3 del anillo fusionado y en que no presenta el grupo cianamido sobre el átomo 2 del anillo.

Con respecto al contenido del documento **D3** las diferencias con la materia reivindicada estriban en la posición en la que se enlaza el anillo espirocíclico y en la naturaleza del anillo fusionado, que no corresponde a la estructura de la quinazolina sino de quinolina y que no presenta el grupo cianamido sobre el átomo 2 del anillo.

Para ilustrar este hecho a continuación se presenta la tabla 2 en la que se comparan los elementos técnicos característicos del concepto común reivindicado con las enseñanzas del estado del arte:

Tabla 2. Diferencias con respecto a D1 y D3

Materia Reivindicada	D1 (WO9714686)	D3 (DE4018666)
Grupo 1. X1, X3 y X4 son C-R₁ A es ciclohexilo 		
Q1 es elegido a partir de: - Q1 es -H, halógeno, -CN, NO₂ - Alquilo menor, alqueno menor y alquino menor - X⁵-R⁵ donde X⁵ es un enlace sencillo o alqueno menor y R⁵ es arilo, heterociclo, cicloalquilo. Donde: Arilo se refiere a un carbociclo aromático que contiene 6 y 10 átomos de carbono. Heteroarilo se refiere a un anillo aromático que tiene entre 5 y 10 átomos	R¹ y R¹⁹ son H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halógeno, hidroxilo o amino R² es H R³ y R⁴ forman juntos un grupo (CH₂)_a.Z.(CH₂)_b donde Z es CH₂, y a y b representan independientemente un número elegido de 1 a 3.	 Z-Z' es R₁ y R₂ son -H o halógeno R₃ es -H o alquilo C₁₋₈ D es un diazocomponente

De esta manera, al combinar las enseñanzas del documento **D1** con cualquiera de los documentos **D2** o **D3** es posible anticipar todos los elementos característicos del concepto común reivindicado, razón por la cual, la estructura anular y unificadora tampoco cumple con el presupuesto de nivel inventivo, por lo que el análisis *a posteriori* demuestra que la materia reivindicada no cumple con el requisito de unidad de invención señalado por el artículo 25 de la Decisión 486, tal y como se indicó en la etapa de examen inmediatamente anterior.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días, contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

11 SET. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1891	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 1003 02

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/03-79613

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS ESPIROCICLICOS NUEVOS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-7", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2002/003594 de fecha 18 de marzo del 2002, fue radicada en esta Superintendencia el 10 de septiembre del 2003 bajo el número 03-079613 -00000-0000, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.(...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 553 a 575 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento no hubo pronunciamiento alguno por parte del solicitante, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

12. 1. 2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia