



No. 11-131880- -00005-0000

Fecha: 2013-05-02 16:15:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 37

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 11.131.880
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE QUINAZOLINDIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS DIVERSAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS**
Solicitante : SANOFI
Fecha solicitud : 06 de octubre de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 1692 notificado por fijación en lista el 05 de febrero de 2013.

2. Mediante oficio No. 1692 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a las reivindicaciones relativas a usos o segundos usos, a la falta de unidad de invención, a la novedad de las reivindicaciones 26 y 29 en vista del documento D1: WO9954284, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 12 en vista de los documentos D2: EP2138482, D3: EP0638567 y D4: Journal of Medicinal Chemistry (1991). Vol. 34: 624-628.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 17 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 13 a 23 han sido eliminadas.
- La reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de tener $n = 1$. Adicionalmente, se ha modificado para ser representativa de los compuestos ejemplificados. De esta manera, amablemente señalamos que hay más de 1 sustituyente ejemplificado para R1 (Ejemplos 4, 64, 65 y 68).
- La reivindicación 10 es una lista de compuestos que ilustran la fórmula general y se espera que dichos compuestos sean activos. Por lo tanto, dicha lista de compuestos no ha sido reducida.
- La reivindicación 2 ha sido eliminada.
- La reivindicación 12 es nueva, y define el proceso de síntesis de acuerdo a 7 esquemas.
- La nueva reivindicación 13 (reivindicación 24 original) ha sido modificada, en donde muestra los compuestos intermediarios obtenidos a partir de la nueva reivindicación 12.
- Las reivindicaciones 26 y 29 han sido eliminadas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la unidad de invención de la presente solicitud

Con respecto a las objeciones de Examinador, en cuanto a la falta de unidad invención, amablemente manifestamos nuestro desacuerdo con el señor Examinador debido a que el objeto de las presentes reivindicaciones si tiene el mismo concepto

inventivo ya que están relacionadas a compuestos, procesos de preparación y sus intermediarios de síntesis. En consecuencia, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a falta de unidad de invención se ven superadas.

3.3 Argumentos a favor de la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto a novedad, el artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis de novedad de una solicitud de patente, se considera que cuando las características técnicas esenciales son idénticas a las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica, puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, en cuyo caso se considera que no tiene novedad. Adicionalmente se considerará nueva la invención si se encuentra alguna diferencia o un sólo aspecto que no hubiese sido revelado en el arte previo.

Por otra parte, con respecto a nivel inventivo, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos

atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad y el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

De acuerdo a las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, en donde las reivindicaciones 26 y 29 ha sido eliminadas, y adicionalmente, la reivindicación 1 ha sido modificada, es importante resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es nuevo e inventivo. Además, adjuntamos Opinión escrita preliminar de la Autoridad Internacional encargada de la Búsqueda, en donde se muestra los mismos documentos del estado de la técnica y soporta el nivel inventivo para las reivindicaciones modificadas, es decir, para $n = 1$.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la nueva reivindicación independiente 1 es novedosa e inventiva sobre el estado de la técnica. Como consecuencia de lo anterior, las reivindicaciones dependientes 2 a 17 son también novedosas e inventivas en virtud de su dependencia de la reivindicación 1.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D2, el documento D3, el documento D4 o su combinación no resulta una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Marruecos, patente No. MA33255 (B1).

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como

también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 1692, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 17 reivindicaciones
- Opinión escrita de la Autoridad Internacional encargada de la Búsqueda

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-00751-0841-022-5
SGD\SGD\ID-241254\WPCL0751
No. M-2013-241254\SGD

7

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

SANOFI

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	174, avenue de France, 75013, Paris, Francia	Paris
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 11.131.880****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones y solicito que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

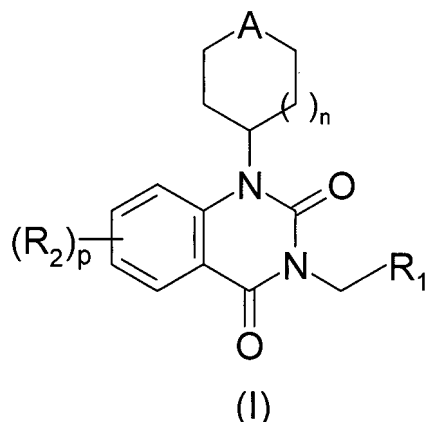
**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SGD\VCB\WPCL0751\ID-241287

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en la que A representa bien un átomo de oxígeno o de azufre, o bien una función sulfóxido (función SO) o una función sulfona (función SO₂) ;

➤ n representa el valor 1;

➤ R₂ representa un átomo o un grupo elegido entre:

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo nitro,
- un grupo arilo, arilalquilo o heteroarilo,
- un grupo alquilo (C₁-C₆), sustituidos opcionalmente con una función -NH₂, con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, con un grupo alquínico, con un grupo alquénico, con un grupo -NHC(O)R_b y/o con un grupo -NHC(O)-NR_bR_c, definiéndose R_b y R_c a continuación,
- un grupo -OR_a, definiéndose R_a a continuación,
- un grupo NR_bR_c, definiéndose R_b y R_c a continuación,
- un grupo C(O)alquilo(C₁-C₆),
- un grupo alquénico o un grupo alquínico, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con al menos un hidroxilo o con al menos un átomo de halógeno ;
- un grupo alquil-S-,
- alquil-S(O)-, y
- alquil-S(O)₂-,

➤ p representa el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es igual a 2 o a 3, entonces los átomos R_2 o los grupos R_2 pueden ser respectivamente idénticos o diferentes;

➤ R_1 representa un grupo arilo, arilalquilo o un grupo heteroarilo, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con (i) un átomo R_3 o un grupo R_3 , o con (ii) 2 ó 3 átomos y/o grupos R_3 , siendo dichos grupos o átomos R_3 respectivamente idénticos o diferentes,

sabiendo que R_3 representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxil,
- un grupo ciano,
- un grupo $-SCF_3$,
- un grupo nitro,
- un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo o $O-SO_2$ -arilalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno ;
- un grupo -alquil-amino-alquilo o un grupo -cicloalquil-amino-alquilo, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente en el alquilo terminal,
- un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente,
- un grupo arilo, arilalquilo o heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C_1-C_6), con uno o varios grupo(s) hidroxil, con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con uno o varios grupo(s) alcoxi(C_1-C_6),
- un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C_1-C_6),
- un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con :
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo arilo o arilalquilo que puede estar sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) alcoxi(C_1-C_6), con uno o varios grupo(s) alquilo(C_1-C_6), con uno o varios grupo(s) ciano y/o con uno o varios grupo(s) hidroxil,
 - un grupo heteroarilo,

- uno o varios grupo(s) hidroxí que pueden estar sustituido(s) con un grupo arilo o arilalquilo él mismo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno, o
- un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo CO(O)Ra, o con un grupo alquilo(C₁-C₆), definiéndose Ra a continuación,
- un grupo -C(O)NRbRc, definiéndose Rb y Rc a continuación,
- un grupo -C(O)ORc, o un grupo -O-C(O)ORc, definiéndose Rc a continuación,
- un grupo alcoxi (C₁-C₆), sustituido opcionalmente con :
 - un grupo amino-alquilo, un grupo amino-cicloalquilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupo(s) hidroxí,
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C₁-C₆),
 - un grupo -C(O)ORc, definiéndose Rc a continuación,
 - un grupo -C(O)NRbRc, definiéndose Rb y Rc a continuación, y/o
 - un grupo arilo o arilalquilo, él mismo sustituido opcionalmente con al menos un átomo y/o al menos un grupo, eligiéndose dichos átomo(s) y grupo(s) entre los átomos de halógeno, un grupo ciano, los alcoxi(C₁-C₆), los grupos -O-halógenoalquilo y los grupos halógenoalquilo,
- un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo, -O- arilalquilo, o un grupo -O-heterocicloalquilo, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con :
 - un grupo arilo o arilalquilo, él mismo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alquilo(C₁-C₆),
 - uno o varios átomo(s) de halógeno, y/o
 - un grupo alquilo(C₁-C₆), pudiendo estar él mismo sustituido con un grupo arilo o arilalquilo,
- un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-arilalquilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo, o un grupo -NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), estando dichos arilo, arilalquilo, heteroarilo y alquilo sustituidos opcionalmente con al menos un átomo y/o al menos un grupo, eligiéndose dichos átomo(s) y grupo(s) entre los átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxí y los grupos alcoxi(C₁-C₆),

■ un grupo -N-alquilo(C₁-C₆), pudiendo estar sustituido el grupo alquilo(C₁-C₆) con al menos un grupo arilo o arilalquilo sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y/o con al menos un grupo SO₂, o

■ un grupo -NH-C(O)-arilo, un grupo -NH-C(O)-aralquilo o un grupo -NH-C(O)-heteroarilo, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno ;

➤ Ra representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo(C₁-C₆), estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxil, con un grupo arilo o arilalquilo, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con un grupo -C(O)NRbRc, definiéndose Rb y Rc a continuación,
- un grupo alquínilo(C₂-C₆),
- un grupo arilo o arilalquilo,

➤ Rb representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxil, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi(C₁-C₆), o con un grupo arilo o arilalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno,
- un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),
- un grupo alquénilo o alquínilo (C₂-C₆),
- un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- un grupo arilo o arilalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno;

➤ Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

➤ Sabiendo que en los grupos -NRbRc, Rb y Rc pueden formar con el átomo de nitrógeno un heteroarilo o un heterocicloalquilo, estando estos últimos sustituidos opcionalmente ;

en forma de base o de una sal de adición a un ácido.

2. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque p representa el valor de 1 ó 2, entendiéndose que cuando p es igual a 2 entonces las combinaciones posibles son bien (i) dos átomos R_2 , idénticos o diferentes, bien (ii) un átomo R_2 y un grupo R_2 , bien (iii) dos grupos R_2 , idénticos o diferentes ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_2 representa un átomo o un grupo elegido entre:

- un átomo de halógeno,
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo nitro,
- un grupo ciano,
- un grupo arilo, arilalquilo o heteroarilo,
- un grupo alquilo (C_1-C_6), sustituidos opcionalmente con una función $-NH_2$, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, con un grupo alquinilo, con uno o varios átomo(s) de halógeno, con un grupo $-NHC(O)R_b$ con R_b un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente, con un grupo $-NHC(O)-NR_bR_c$ con R_b y R_c átomos de hidrógeno y/o con un grupo alquenilo,
- un grupo $-OR_a$, eligiéndose R_a entre:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituidos opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, con un grupo arilo o arilalquilo, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con un grupo $-C(O)NR_bR_c$,
 - un grupo cicloalquilo (C_1-C_6),
 - un grupo alquinilo (C_2-C_6),
 - un grupo arilo,
 - un grupo arilalquilo
- un grupo NR_bR_c , eligiéndose R_b entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un grupo alquinilo (C_2-C_6) y siendo R_c un átomo de hidrógeno, o R_b y R_c forman con el átomo de nitrógeno un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

- un grupo C(O)alquilo(C₁-C₆), y
- un grupo alquenoilo sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₂ representa un átomo o un grupo elegido entre:

- un átomo de halógeno elegido entre bromo, flúor y yodo,
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo nitro,
- un grupo ciano,
- un grupo arilo o heteroarilo elegido entre fenilo y piridinilo,
- un grupo alquilo (C₁-C₆), sustituidos opcionalmente con una función -NH₂, con uno o varios grupo(s) hidroxil, con un grupo alquenoilo, con uno o varios átomo(s) de flúor, con un grupo -NHC(O)Rb con Rb un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente, con un grupo -NHC(O)-NRbRc con Rb y Rc átomos de hidrógeno y/o con un grupo alquenoilo,
- un grupo -ORa, eligiéndose Ra entre:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituidos opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios átomo(s) de flúor, con uno o varios grupo(s) hidroxil, con un grupo bencilo o fenilo, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con un grupo -C(O)NRbRc, siendo Rb y Rc átomos de hidrógeno,
 - un grupo cicloalquilo(C₁-C₆),
 - un grupo alquenoilo(C₂-C₆),
 - un bencilo,
- un grupo NRbRc, eligiéndose Rb entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con un grupo alquenoilo (C₂-C₆) y siendo Rc un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc forman con el átomo de nitrógeno un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con un grupo hidroxil ;
- un grupo C(O)alquilo(C₁-C₆), y

- un grupo alqueno sustituido opcionalmente con al menos un átomo de flúor ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque p es igual a 2 y porque los dos grupo(s) y/o átomo(s) R_2 se eligen entre :

- un átomo de halógeno, y
- un grupo $-ORa$, eligiéndose Ra entre :
 - un átomo de hidrógeno, y
 - un grupo alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno o con un grupo arilo ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque p es igual a 2 y porque los dos grupo(s) y/o átomo(s) R_2 se eligen entre :

- un átomo de flúor, y
- un grupo $-ORa$, eligiéndose Ra entre :
 - un átomo de hidrógeno, y
 - un grupo alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de flúor o con un grupo fenilo ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_1 es un fenilo o un piridinilo, sustituidos opcionalmente con (i) un átomo R_3 o un grupo R_3 o (ii) con dos átomo(s) y/o grupo(s) R_3 , siendo entonces las combinaciones posibles :

- bien dos átomos R_3 , idénticos o diferentes,
- bien un átomo R_3 y un grupo R_3 ,
- bien dos grupos R_3 , idénticos o diferentes,

eligiéndose R_3 entre los grupos hidroxilo y alcoxi(C_1-C_6), estando dichos grupos alcoxi(C_1-C_6) sustituidos opcionalmente con un grupo arilo o arilalquilo, estando

dicho grupo arilo o arilalquilo él mismo sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno ;
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_1 es un fenilo o un piridinilo, sustituidos opcionalmente con (i) un átomo R_3 o un grupo R_3 o (ii) con dos átomo(s) y/o grupo(s) R_3 , siendo entonces las combinaciones posibles :

- bien dos átomos R_3 , idénticos o diferentes,
- bien un átomo R_3 y un grupo R_3 ,
- bien dos grupos R_3 , idénticos o diferentes,

eligiéndose R_3 entre los grupos hidroxilo y alcoxi(C_1-C_6), estando dichos grupos alcoxi(C_1-C_6) sustituidos opcionalmente con un grupo bencilo, estando dicho grupo bencilo él mismo sustituido opcionalmente con al menos un átomo de cloro ;
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata de:

- compuesto n°1 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona ;
- compuesto n°2 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo ;
- compuesto n°3 : hidrocloreto de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-piridin-4-il-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona ;
- compuesto n°4 : 3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-6-piridin-4-il-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona ;
- compuesto n°5 : 6-bromo-3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona ;
- compuesto n°6 : 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°7 : 2-([3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo
- compuesto n°8 : 2-([3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo

- compuesto n°9 : ({3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}oxi)acetonitrilo
- compuesto n°10 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°11 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo
- compuesto n°12 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo
- compuesto n°13 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°14 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo
- compuesto n°15 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo (isómero 1)
- compuesto n°16 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo (isómero 2)
- compuesto n°17 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo (isómero 1)
- compuesto n°18 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo (isómero 2)
- compuesto n°19 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo - metano (1:1) (enantiómero 1)
- compuesto n°20 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo - metano (1:1) (enantiómero 2)
- compuesto n°21 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-iloxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°22 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}-2-metilpropanonitrilo
- compuesto n°23 : 2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}-2-metilpropanamida
- compuesto n°24 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°25 : 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°26 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

- compuesto n°27 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°28 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-ilamino)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°29 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carbonitrilo
- compuesto n°30 : N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- compuesto n°31 : 1-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]urea
- compuesto n°32 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (enantiómero 1)
- compuesto n°33 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (enantiómero 2)
- compuesto n°34 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°35 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)amino]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°36 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-propoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°37 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-metilpropoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°38 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°39 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°40 : 6-acetil-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°41 : 6-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°42 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxipropoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°43 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroximetiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°44 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etenil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

- compuesto n°45 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°46 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metilbut-3-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°47 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°48 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°49 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°50 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°51 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°52 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°53 : 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°54 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°55 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1R)-1-metilpropil]oxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°56 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1S)-1-metilpropil]oxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°57 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°58 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1S)-2-fluoro-1-metiletoxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°59 : 6-(2,2-difluoroetenil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°60 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(fluorometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°61 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°62 : 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

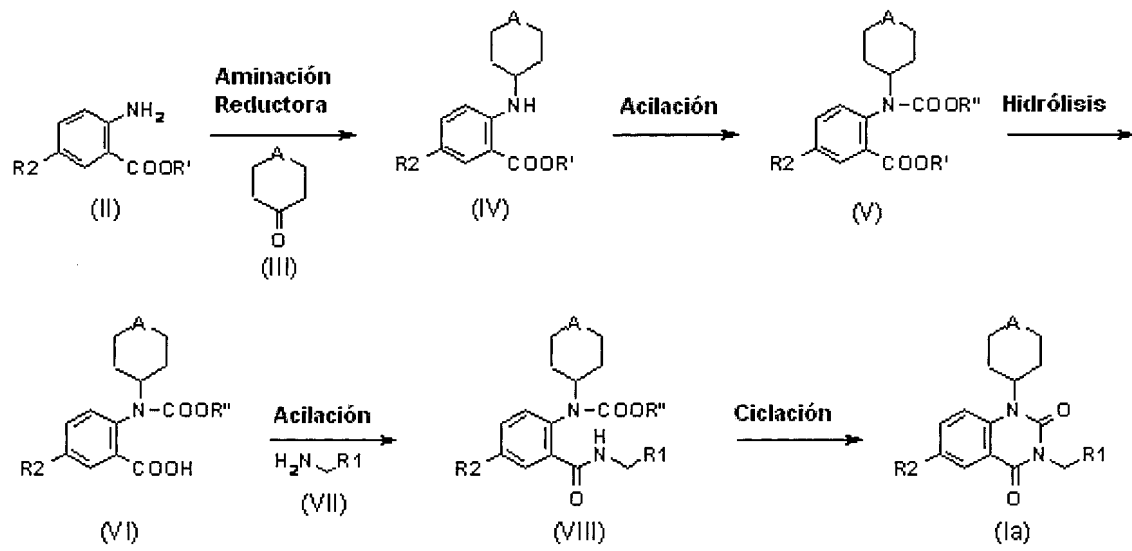
- compuesto n°63 : 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°64 : 3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°65 : 3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°66 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°67: 6-amino-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°68: 6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-7-fluoro-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

10. Medicamento, caracterizado porque comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

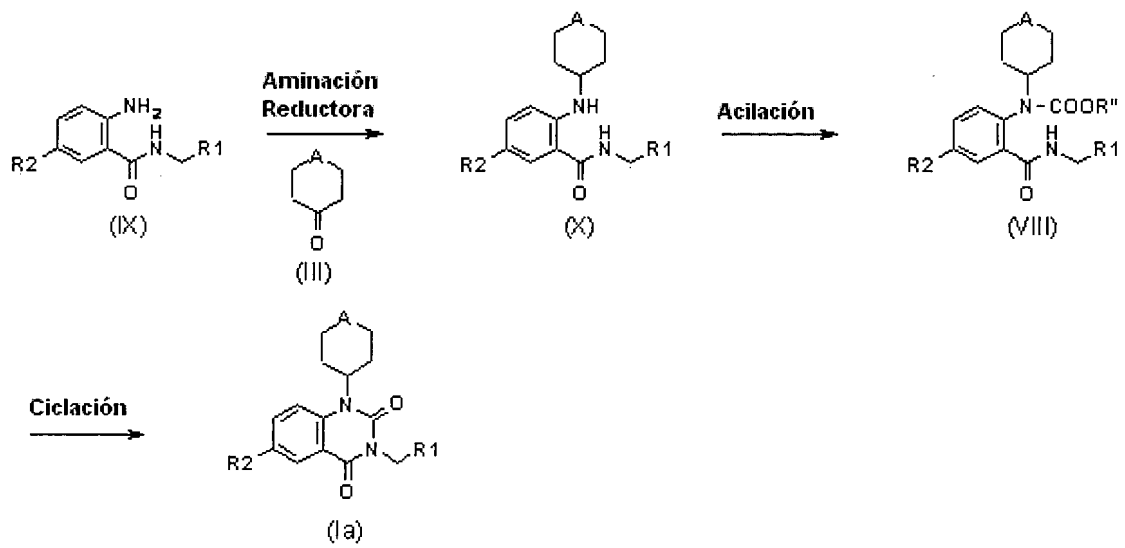
11. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Procedimiento de síntesis de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la reacción para obtener el compuesto anterior se selecciona de uno de los siguientes esquemas:

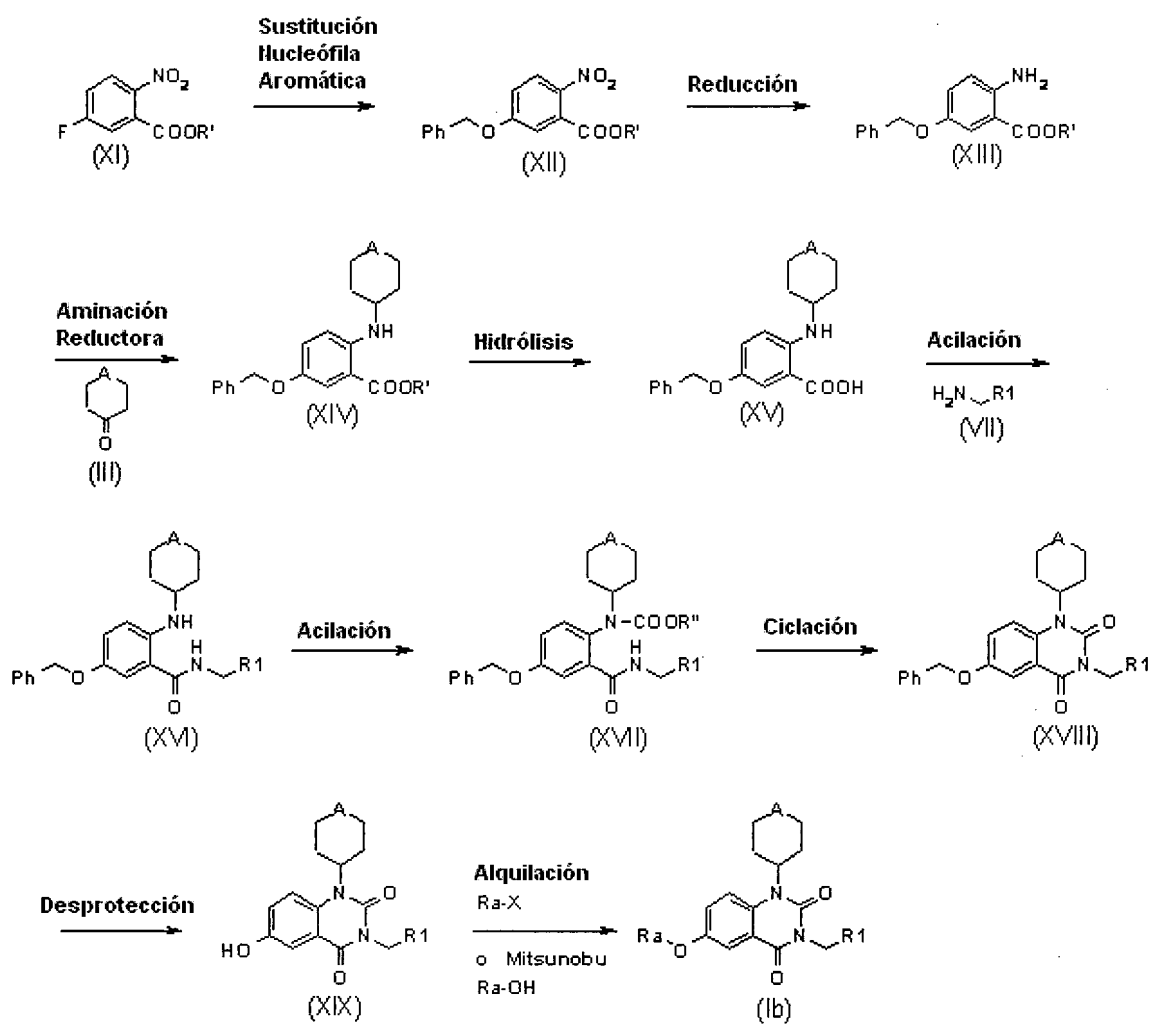
- Esquema 1



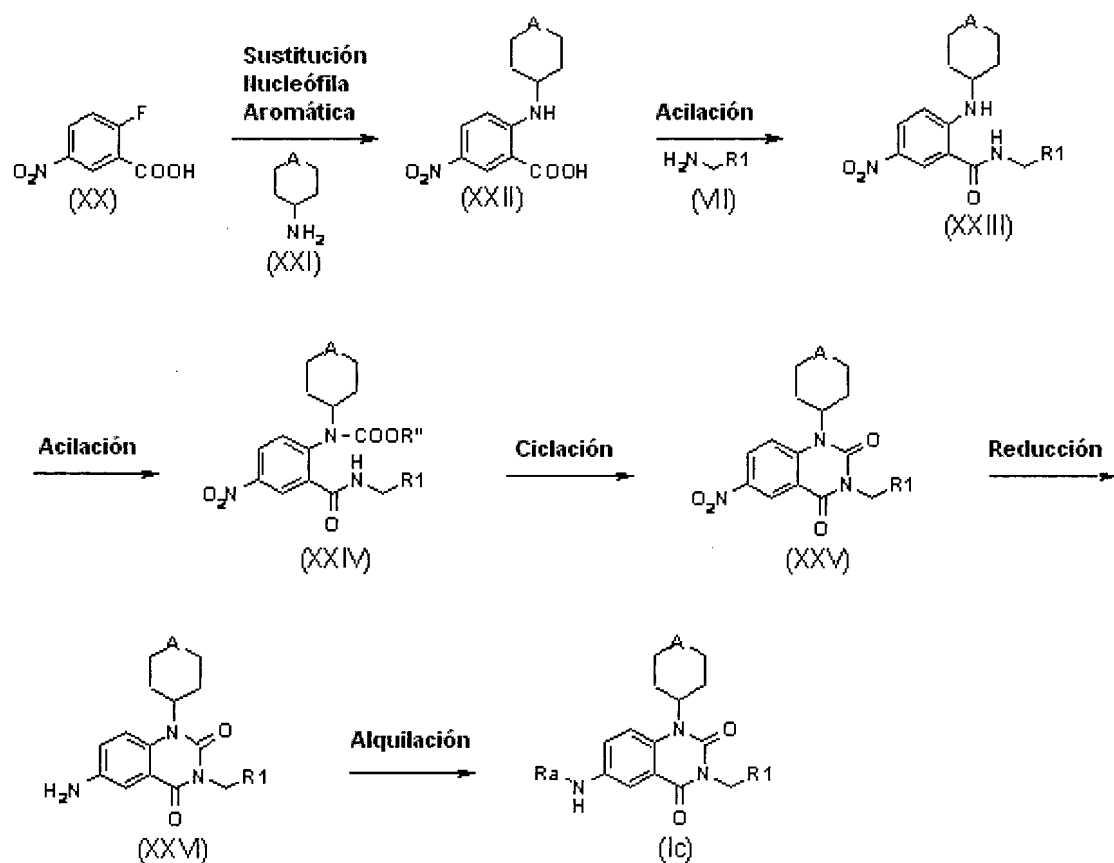
- Esquema 2



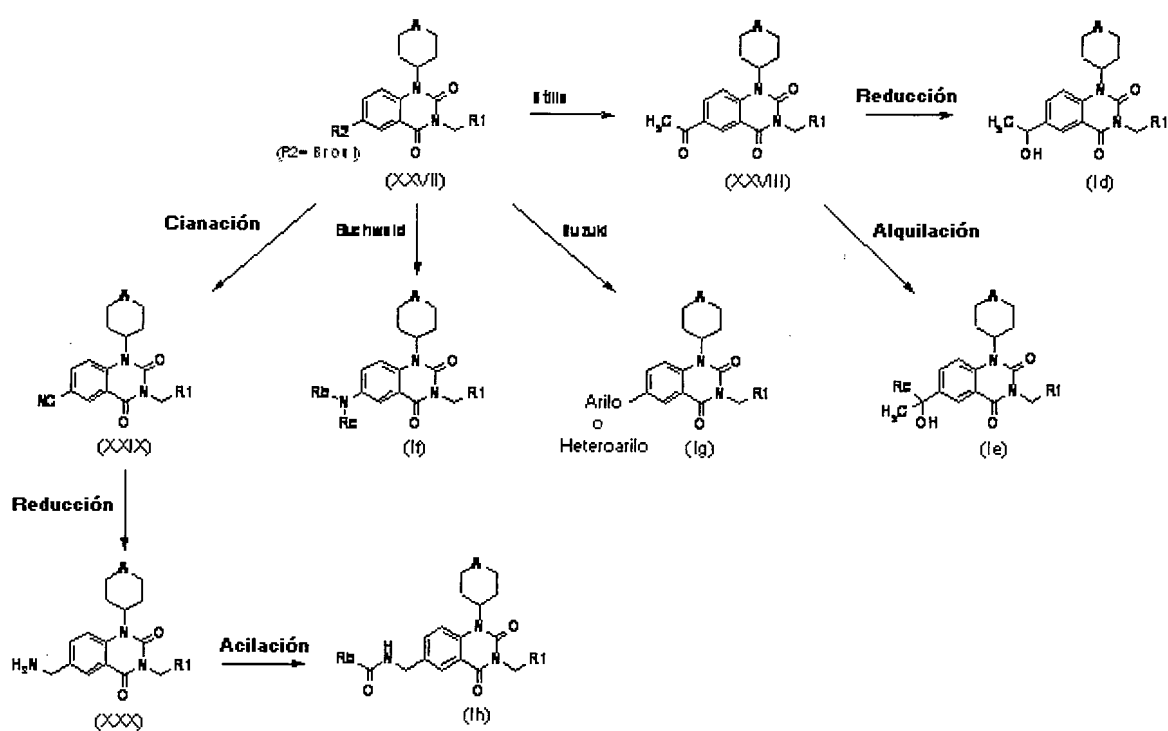
• Esquema 3



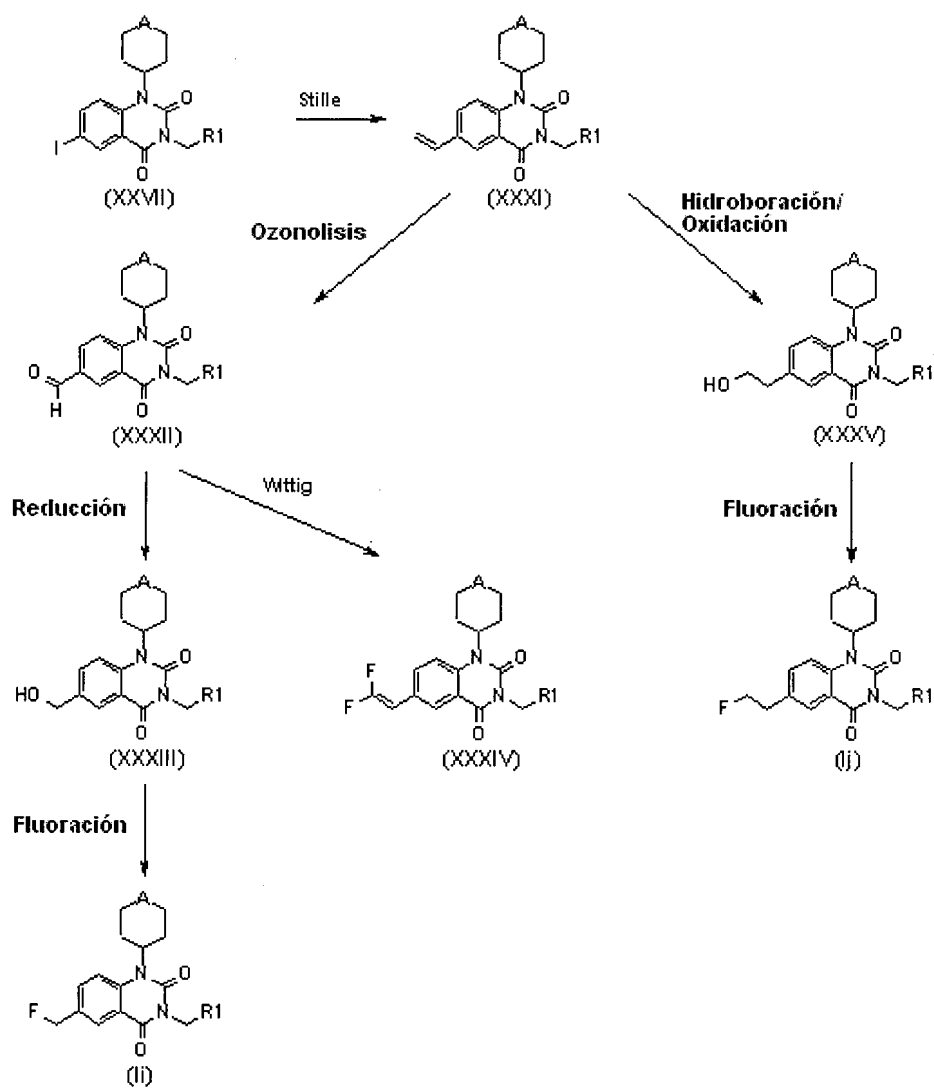
• Esquema 4



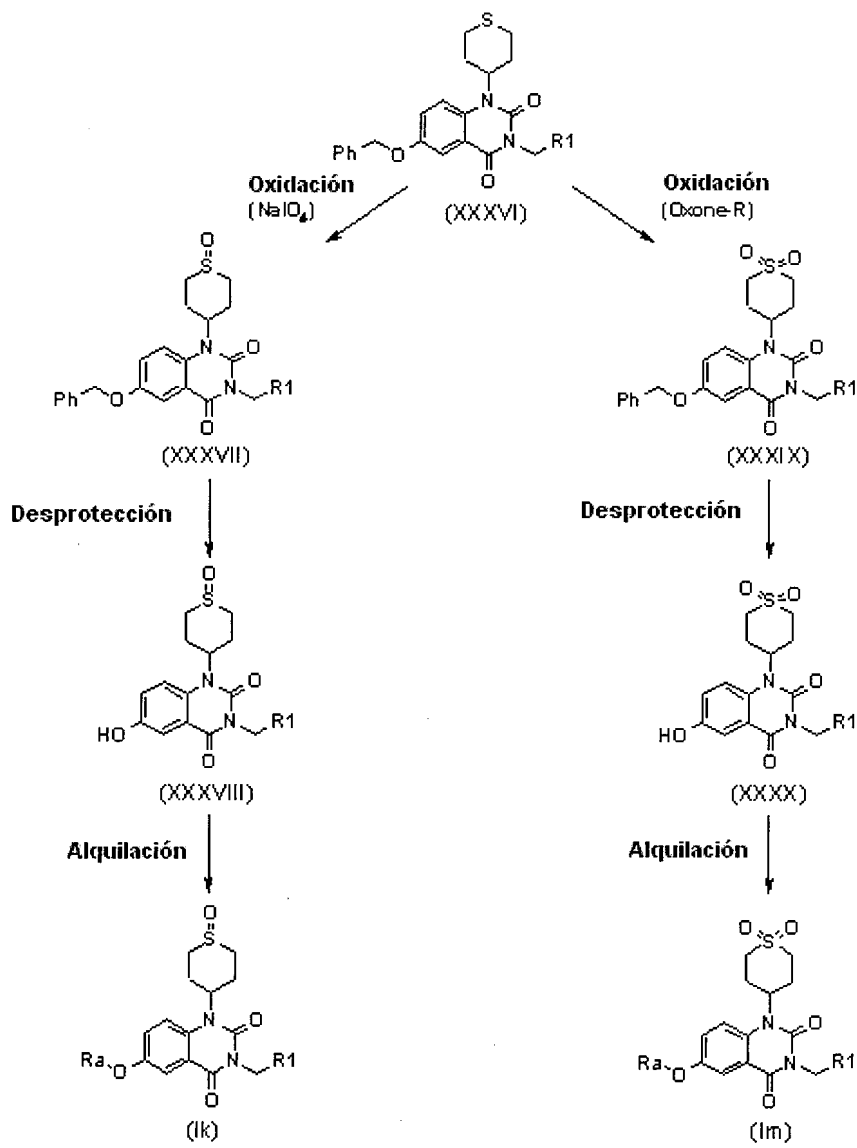
• Esquema 5



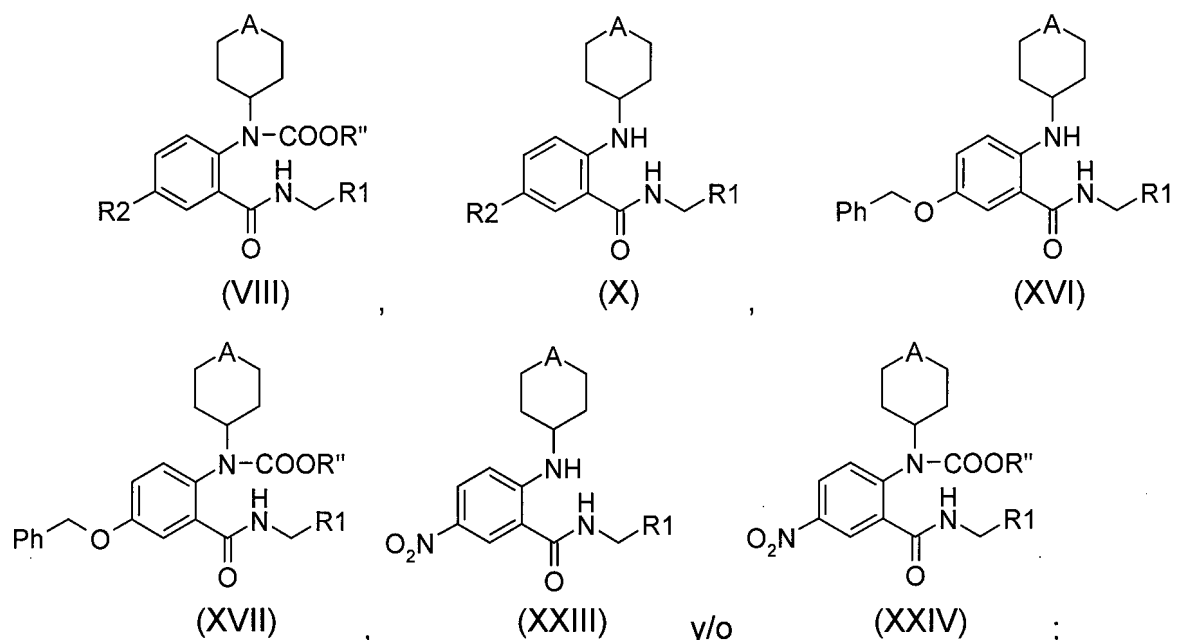
• Esquema 6



- Esquema 7

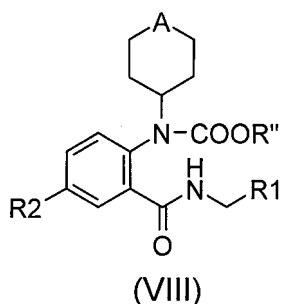


13. Procedimiento de síntesis de un compuesto según la reivindicación 12, caracterizado porque los compuestos intermediarios obtenidos por el proceso pueden ser seleccionados de los siguientes compuestos:



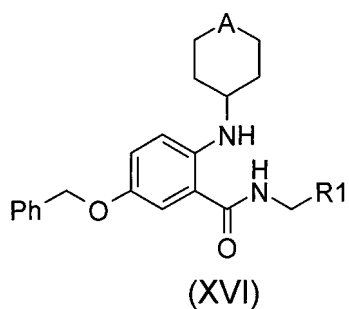
en el que A, R₁, R₂, R'' se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

14. Compuesto de fórmula (VII) obtenido mediante el proceso de la reivindicación 12:



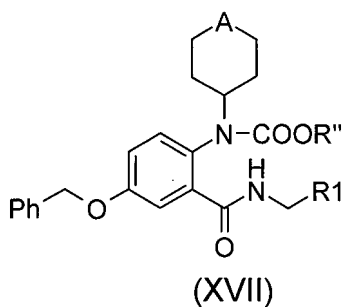
caracterizado porque R₂ y A son tales como se han definido en la reivindicación 1 y porque R'' es un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido.

15. Compuesto de fórmula (XVI) obtenido mediante el proceso de la reivindicación 12:



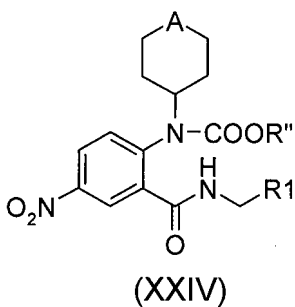
caracterizado porque R1 y A son tales como se han definido en la reivindicación 1.

16. Compuesto de fórmula (XVII) obtenido mediante el proceso de la reivindicación 12:



caracterizado porque R1 y A son tales como se han definido en la reivindicación 1 y R'' es un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido.

17. Compuesto de fórmula (XXIV) obtenido mediante el proceso de la reivindicación 12:



caracterizado porque R1 y A son tales como se han definido en la reivindicación 1 y R'' es un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

TRANSLATION
PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

Date of mailing (day/month/year)	See form PCT/ISA/210
-------------------------------------	----------------------

Applicant's or agent's file reference FR2009/042		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/FR2010/050664	International filing date (day/month/year) 07.04.2010	Priority date (day/month/year) 09.04.2009	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D407/04 C07D409/04 C07D405/04 C07D405/14 C07D309/14 C07D335/02 C07D239/96 A61K31/517 A61P37/00 A61P29/00 A61P11/00 A61P9/00 A61P25/00			
Applicant SANOFI-AVENTIS			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the opinion
☒	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/EP	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/FR2010/050664

Box No. I	Basis of this opinion
1.	With regard to the language, this opinion has been established on the basis of: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2.	☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43<i>bis</i>.1(a))
3.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished: a. (means) ☐ on paper ☐ in electronic form b. (time) ☐ in the international application as filed ☐ together with the international application in electronic form ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4.	☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5.	Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/FR2010/050664

Box No. II	Priority
1.	☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2.	☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3.	Additional observations, if necessary: It is pointed out that document D6, indicated in the search report with the category P, has not been considered for the evaluation of the novelty nor of the inventive step, since the priority for the subject matter of claims 1 to 30 is considered valid after examination (see OJ of the EPO, 11/2001, pages 539-542, point 13). This document describes compounds derived from quinazolinedione which differ from those of the present application by the nature of the heterocycle substituent at position 1, since A represents a nitrogen atom and not an oxygen or sulphur atom.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		International application No. PCT/FR2010/050664
Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
1. Statement		
Novelty (N)	Claims 1-25, 27, 28, 30	YES
	Claims 26, 29	NO
Inventive step (IS)	Claims 2, 10-16, 20-25, 27, 28, 30	YES
	Claims 1, 3-9, 17-19, 26, 29	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-30	YES
	Claims	NO
2. Citations and explanations:		
Reference is made to the following documents:		
D1: WO 99/54284 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 28 October 1999		
D2: WO 2008/133155 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 6 November 2008		
D3: EP-A-0 638 567 (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 15 February 1995		
D4: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, PAGE(S) 624-628, XP002483510		
D5: WO 01/44228 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]) 21 June 2001		
D6: WO 2009/077680 A1 (SANOFI-AVENTIS, FR.) 25 June 2009		
1 Novelty		
1.1 Documents D2 to D5 also describe (see respectively the passages cited in the search report) quinazolinedione derivatives, which differ from the quinazolinedione derivatives according to the general formula (I) of the present claim 1		

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2010/050664

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
-----------	--

by the nature of the substituent at position 1, i.e. none of documents D2 to D6 describes a tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl ring at position 1.

The subject matter of claim 1 and of dependent claims 2 to 30 is therefore novel.

1.2 The prior art document D1 describes compounds, see specifically the compounds from examples 10, 47/1, 47/2 and 86, which are included by the general formulae (X) and (XXIII). The subject matter of claims 26 and 29 is not therefore novel.

1.3 The subject matter of independent claims 25, 27, 28 and 30 (intermediate compounds) should be considered to be novel since none of the prior art documents D1 to D5 describes compounds that come under the protection conferred by the general formulae (VIII), (XVI), (XVII) and (XXIV) respectively.

2 Inventive step

The subject matter of the application is quinazolinedione derivatives that are of use in the treatment of diseases in which the phosphodiesterase enzymes 7 or 8 are involved, such as inflammatory or immunoinflammatory diseases, cardiovascular diseases, disorders linked to the central or peripheral nervous system, psychiatric disorders and/or neurological disorders.

2.1 The closest prior art and differences

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2010/050664

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

For the subject matter of claim 1, the prior art documents D2, D3 and D4 represent the closest prior art in an equivalent manner since these three prior art documents describe quinazolinedione derivatives that have only one structural difference, namely:

D2: a hydrogen atom instead of the CH₂-R₁ group, position 3 (see compounds 39 and 45),

D3/D4: the nature of the substituent at position 1.

The subject matter according to the claim therefore differs by the combination of the substituents at position 1 and 3.

It is indicated that the mode of action of the compounds claimed (inhibitory action of phosphodiesterases 7 and/or 8) is a property inherent to the compounds and which, by itself, does not make it possible to acknowledge an inventive step, since compounds that are structurally similar may be expected to also possess this property; the therapeutic use enables, for its part, a comparison with the prior art.

2.2 Technical effect and problem

The application does not contain comparative data demonstrating any surprising effect linked to the nature of the substituents at position 3 or 1.

Therefore, the problem at the heart of the application should be seen as the provision of other quinazolinedione derivatives.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		International application No. PCT/FR2010/050664
Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
In view of the examples and biological data from table 2, and also from page 71, it is credible that the problem as defined above has been solved. 2.3 Evidence of the solution 2.3.1 For the compounds according to the general formula (I) with $n = 0$, an inventive step cannot be acknowledged, since starting from the technical teaching of D2 (see compounds 39 and 45; claim 1), a person skilled in the art seeking other compounds of use in the treatment of cardiovascular or inflammatory diseases would have, in view of D3 or D4, considered replacing the hydrogen atom at position 3 with an aralkyl (for example benzyl) group as an obvious alternative (see D3, definition of R_1; D4, scheme I, definition of R (H, CH_2Ph), thus arriving at the compounds of general formula (I) with $n = 0$. 2.3.2 For the compounds of general formula (I) with $n = 1$ according to claim 2, an inventive step should be acknowledged, since a person skilled in the art does not obtain any technical indication from the prior art D2 to D4, or even D5, to use a tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl ring at position 1 should he desire to provide other quinazolinedione derivatives. 3 The scope of the claims should be such that it is possible, in particular, to deduce therefrom that all the compounds claimed actually solve the problem addressed by the application. This is not currently the case due to		

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		International application No. PCT/FR2010/050664
Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
the use of speculative expressions such as "aryl group", "arylalkyl" and "heteroaryl group" for the substituent R₁ and also open definitions, cf. "optionally substituted". These expressions encompass a wide variety of structural possibilities not explored by the applicant and the effect of which cannot be foreseen taking into account the problem to be solved. It is pointed out that all the compounds from the examples have the group R₁ being either a phenyl group or a pyridinyl group. Furthermore, it is pointed out that all the exemplified compounds have the index n equal to 1, this feature therefore appears to be essential for solving the problem as defined above and should therefore as such be included in claim 1. The scope given to the claims cannot therefore be considered to be a reasonable generalization of the examples cited in the description. Indeed, it emerges from the uncontested general knowledge of a person skilled in the art that even minimal structural modifications may lead to significant changes in the biological activity.		

