



Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131880-00000-0000

Fecha: 2011-10-06 11:17:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACION Y SUS

DIVERSAS APLICACIONES TERAPEUTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SANOFI

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131880- -00000-0000

Fecha: 2011-10-06 11:17:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013, Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Annie CLAUSS
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

2. Christophe GLAESS
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

3. Gilbert MARCINIAK
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

4. Jean-François NAVE
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

5. Bertrand VIVET
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050664 Fecha: 07 de abril de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/116088 A3 Fecha: 14 de octubre de 2010

6

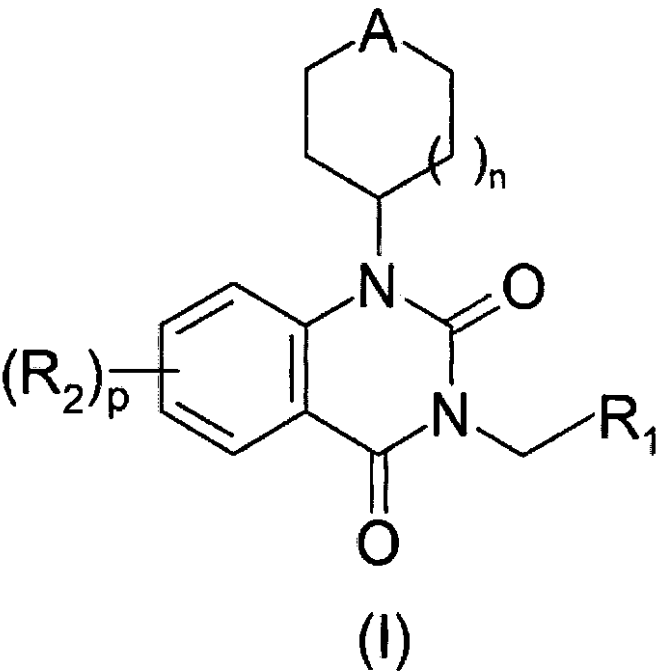
Título (54)

DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS DIVERSAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 407/004</u>			
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
	SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>09 de abril de 2009</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>11-0094796</u>		Fecha: <u>27 de septiembre de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0089638</u>		Fecha: <u>13 de septiembre de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0089639</u>		Fecha: <u>13 de septiembre de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0093930</u>		Fecha: <u>26 de septiembre de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0094742</u>		Fecha: <u>27 de septiembre de 2011</u>
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.		
☒	Comprobante de pago por 20 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$540.000.oo.		
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☒	Poder de la sociedad SANOFI		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/116088 A3.		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☒	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/116088 A3

Descripción:

Páginas 78 en español

Reivindicaciones: Número (s) 30

Figuras: Número (s)

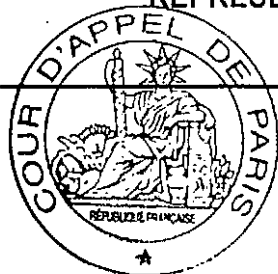
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

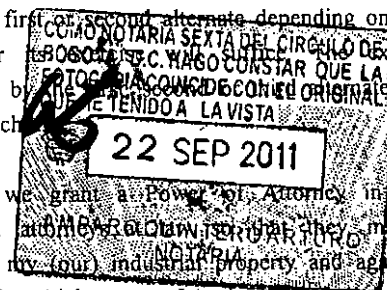
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) **Obtención de patentes de invención**; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or not of the exercise of the representation by the alternates in their turn shall end at such

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) **Obtainment of patents**; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary

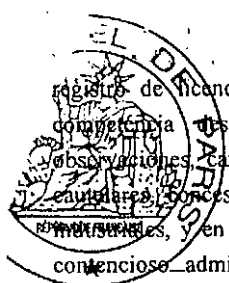


COUR D'APPEL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 SEP 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

put/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

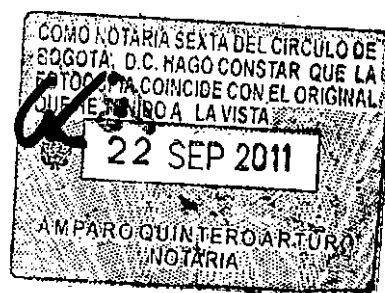
SANOFI

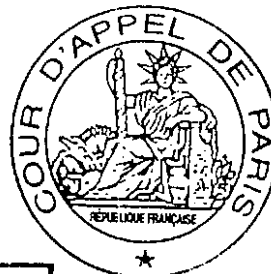
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





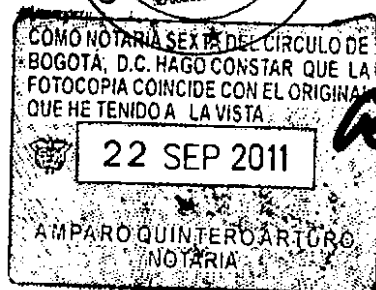
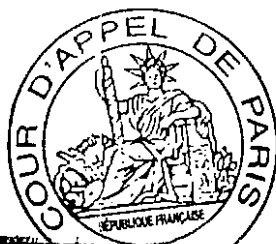
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
Le présent acte public
2. a été signé par M. BAILEY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris **24 JUIN 2011**
6. le
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris [Signature]
8. sous n° 45089
9. Sceau : **Jean MARTIN**
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

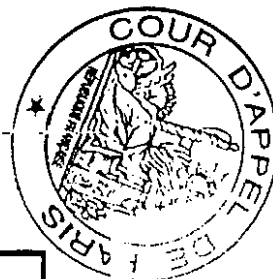
II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M. BAILEY*

3. agissant en qualité de. *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de. *Son étude*

Attesté

5. à Paris

6. le. *24 JUIN 2011*

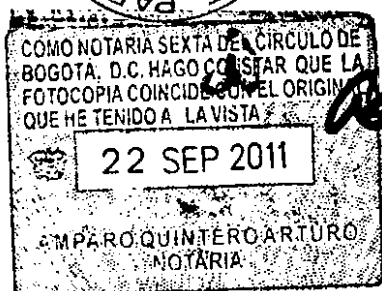
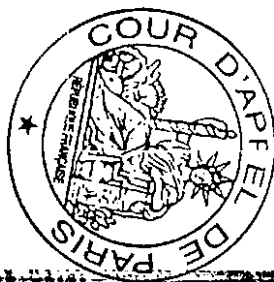
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45086*

9. Sceau :

10. Signature : *Jean MARTIN*
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. NO. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

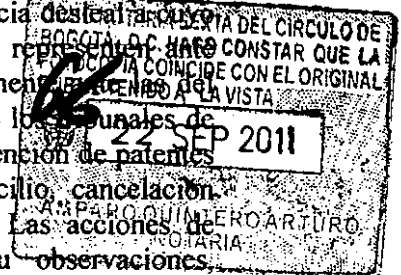
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a los dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, por lo tanto, en efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquier entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente en el orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de inversión, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insigares Melo
Jeannette Insigares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

9

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General



(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Handwritten signature of Jeannette Insignares Melo in cursive script.
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

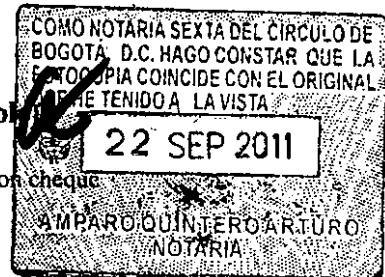
Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaria**

Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

11

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

08259011

Declaración insigna

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
ASISTENTES INDICADOS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
REVISADO A LA VISTA
22 SEP 2011
AMPARO QUINTERO
NOTARIA

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2010 (14.10.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/116088 A3

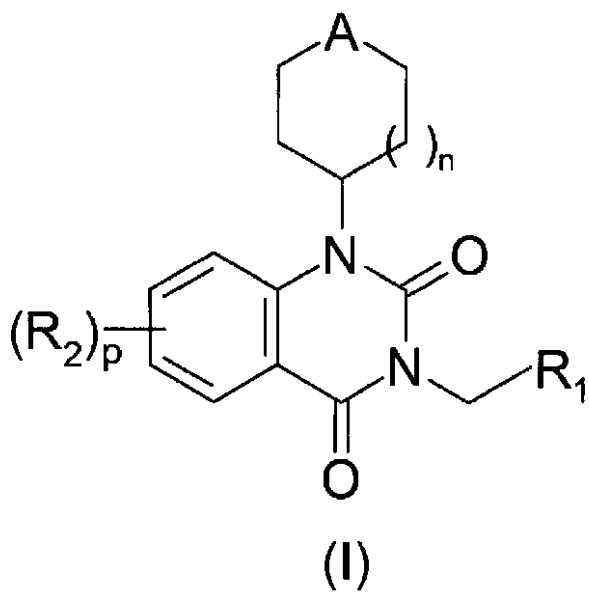
- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 407/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 309/14 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 239/96 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050664
- (22) Date de dépôt international :
7 avril 2010 (07.04.2010)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0901760 9 avril 2009 (09.04.2009) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CLAUSS,
Annie [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

- GLAESS, Christophe [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR). MARCINIAK, Gilbert [FR/FR]; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). NAVE, Jean-François [FR/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). VIVET, Bertrand [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).
- (74) Mandataire : VEINANTE, Aude; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND VARIOUS THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE QUINAZOLINEDIONE, LEUR PRÉPARATION ET LEURS DIVERSES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES



(57) Abstract : The subject matter of the invention is quinazolinone derivatives of formula (I) with A being a sulphur or oxygen atom or a sulfoxide or a sulfone group, methods for obtaining same and therapeutic uses thereof, such as cancer, diabetes, muscle diseases, bone diseases, cardiovascular diseases, central nervous system diseases, peripheral nervous system diseases, *inter alia*.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des dérivés de quinazolinone de formule (I) avec A un atome de soufre ou d'oxygène ou un groupe sulfoxyde ou sulfone, leurs procédés d'obtention et leurs applications thérapeutiques tels que le cancer le diabète, les maladies musculaires, osseuses, cardiovasculaires, du système nerveux central, du système nerveux périphérique entre autres.

WO 2010/116088 A3

WO 2010/116088 A3

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale : 16 décembre 2010

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2010 (14.10.2010)

PCT

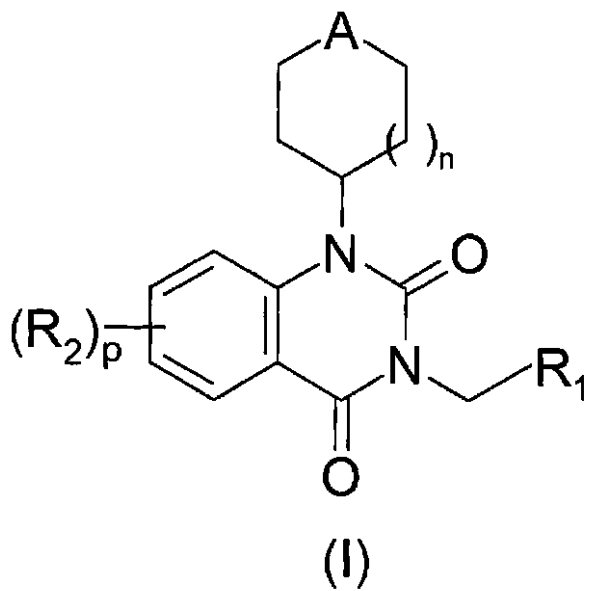
(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/116088 A2

- (51) Classification internationale des brevets : Non classée
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2010/050664
- (22) Date de dépôt international : 7 avril 2010 (07.04.2010)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 0901760 9 avril 2009 (09.04.2009) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CLAUSS, Annie [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). GLAESS, Christophe [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). MARCINIAK, Gilbert [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). NAVE, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de

- France, F-75013 Paris (FR). VIVET, Bertrand [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (74) Mandataire : VEINANTE, Aude; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,

[Suite sur la page suivante]

- (54) Title : QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND VARIOUS THERAPEUTIC USES THEREOF
- (54) Titre : DÉRIVÉS DE QUINAZOLINEDIONE, LEUR PRÉPARATION ET LEURS DIVERSES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES



(57) Abstract : The subject matter of the invention is quinazolinone derivatives of formula (I) with A being a sulphur or oxygen atom or a sulfoxide or a sulfone group, methods for obtaining same and therapeutic uses thereof, such as cancer, diabetes, muscle diseases, bone diseases, cardiovascular diseases, central nervous system diseases, peripheral nervous system diseases, *inter alia*.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des dérivés de quinazolinone de formule (I) avec A un atome de soufre ou d'oxygène ou un groupe sulfoxyde ou sulfone, leurs procédés d'obtention et leurs applications thérapeutiques tels que le cancer le diabète, les maladies musculaires, osseuses, cardiovasculaires, du système nerveux central, du système nerveux périphérique entre autres.

WO 2010/116088 A2

15

WO 2010/116088 A2



TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, **Publiée :**
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS DIVERSAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

La invención tiene por objeto derivados de quinazolinadiona, sus procedimientos de obtención, sus intermedios de síntesis y sus aplicaciones terapéuticas.

La invención se refiere a derivados de quinazolinadiona, que pueden ser inhibidores de la fosfodiesterasa 7 (abreviado PDE7). Algunos de estos derivados pueden inhibir igualmente la fosfodiesterasa 8 (abreviado PDE8).

La invención se refiere igualmente a la utilización de dichos derivados de quinazolinadiona, que pueden actuar como inhibidores de la fosfodiesterasa 7 (PDE7), incluso, para algunos de estos derivados, que pueden actuar igualmente como inhibidores de la fosfodiesterasa 8 (PDE8), sabiendo que no se excluye que estos mismos derivados de quinazolinadiona sean igualmente capaces de actuar a través de otras vías biológicas/bioquímicas.

Las fosfodiesterasas (PDE) son enzimas intracelulares responsables de la hidrólisis de los mensajeros secundarios AMPc (adenosina-3',5'-monofosfato cíclico) y GMPc (guanosina-3',5'-monofosfato cíclico) en nucleótidos 5'-monofosfatos inactivos. El AMPc y el GMPc juegan un papel esencial en las vías de señalización celular e intervienen en numerosos procesos fisiológicos.

La inhibición de las fosfodiesterasas se traduce en un aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc y de GMPc, lo que produce la activación específica de vías de fosforilación implicadas en respuestas funcionales variadas. El aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc o de GMPc mediante inhibidores selectivos de fosfodiesterasas aparece como un método prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades (Bender y Beavo, Pharmacol Rev (2006) 58, 488-520). Los inhibidores de fosfodiesterasas presentan, por lo tanto, un interés como agentes terapéuticos y como herramientas farmacológicas.

Hasta ahora, se han identificado once familias de fosfodiesterasas. Se distinguen por su estructura primaria, su especificidad de sustrato y su sensibilidad frente a diversos efectores e inhibidores específicos de PDE. Cada familia está constituida por uno o varios genes que se expresan en diferentes tejidos en forma de variantes de corte y empalme (Bender y Beavo, Pharmacol Rev (2006) 58, 488-520; Lugnier, Pharmacol Therapeut (2006) 109, 366-398).

Las PDE4, 7 y 8 hidrolizan específicamente el AMPc y las PDE5, 6 y 9 el GMPc.

La familia PDE7 está representada por las isoformas PDE7A y PDE7B, que provienen de dos genes distintos.

5 La PDE7A humana (Michaeli et al, J Biol Chem (1993) 268, 12925-12932; Han et al, J Biol Chem (1997) 272, 16152-16157 ; Wang et al, Biochem Biophys Res Commun (2000) 276, 1271-1277) y la PDE7B humana (Sasaki et al, Biochem Biophys Res Commun (2000), 271, 575-583 ; Gardner et al, Biochem Biophys Res Commun (2000) 272, 186-192) hidrolizan selectivamente el AMPc con constantes de Michaelis
10 (Km) de 0,1 a 0,2 μ M y de 0,13 a 0,2 μ M, respectivamente. La parte catalítica de la PDE7B presenta aproximadamente 67% de homología con la de la PDE7A.

Se conocen tres variantes de corte y empalme para la PDE7A. Las PDE7A1 y PDE7A3 se expresan principalmente en las células del sistema inmunitario y de los pulmones mientras que la PDE7A2 se expresa sobre todo en los músculos del
15 esqueleto, el corazón y los riñones. Para la PDE7B, recientemente se han identificado igualmente tres variantes (Giembycz y Smith, Drugs Future (2006) 31, 207-229).

Los perfiles de distribución tisular de PDE7A y PDE7B son muy diferentes lo que sugiere que estas dos isoformas tienen funciones distintas desde el punto de vista fisiológico. Mientras que la PDE7A se expresa abundantemente en las células
20 hematopoyéticas, los pulmones, la placenta, las células de Leydig, el bazo, los tubos colectores de los riñones y las suprarrenales, se detecta una fuerte expresión de PDE7B en el páncreas, el corazón, el tiroides y los músculos del esqueleto (Giembycz y Smith, Drugs Future (2006) 31, 207-229).

La localización de PDE7 a nivel de los órganos citados anteriormente sugiere
25 que los inhibidores selectivos de PDE7 podrían tener aplicaciones en el campo de las enfermedades musculares, renales, cardíacas y pancreáticas tal como en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes.

Sin embargo, en determinados tejidos se observa una co-expresión de los ARN mensajeros (ARNm) de la PDE7A y de la PDE7B. Es el caso de los osteoblastos
30 (Ahlstrom et al, Cell Mol Biol Lett (2005) 10, 305-319) y de determinadas regiones del cerebro : varias zonas de la corteza, el gyrus dentado, la mayoría de los componentes del sistema olfativo, el estriato, numerosos núcleos del tálamo y las células piramidales del hipocampo (Miro et al, Synapse (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, Neuroscience (2005) 132, 1173-1185). Por el contrario, en determinadas zonas del

cerebro, solamente se expresa una de las dos isoformas. Así, sólo están presentes los ARNm de PDE7A en numerosos núcleos del tronco cerebral. Asimismo, los ARNm de PDE7B están presentes en altas concentraciones en el núcleo accumbens y el núcleo dorsal motor del nervio vago mientras que los ARNm de PDE7A no se detectan (Miro et al, Synapse (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, Neuroscience (2005) 132, 1173-1185).

La proteína PDE7A1 está muy expresada en los linfocitos T de la sangre, las líneas celulares epiteliales de los bronquios, los fibroblastos del pulmón y los eosinófilos (Smith et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2003) 284 : L279-L289).

10 Varias publicaciones sugieren que la PDE7A podría jugar un papel en la activación de los linfocitos T (Li et al, Science (1999) 283, 848-851; Glavas et al, PNAS (2001) 98, 6319-6324; Nakata et al, Clin Exp Immunol, (2002) 128, 460-466; Smith et al, Mol Pharmacol (2004) 66, 1679-1689). La proteína PDE7A1 también se expresa en las células que juegan un papel central en la patogénesis del asma y de la bronco-

15 neumopatía crónica obstructiva (COPD), tales como los linfocitos T (CD4+ y CD8+), los monocitos, los neutrófilos, los macrófagos alveolares, las células de los músculos lisos de las vías aéreas y de los vasos pulmonares (Smith et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2003) 284 : L279-L289). La localización de la PDE7A en las células proinflamatorias y las células del sistema inmunitario y su papel potencial en la

20 activación de los linfocitos T sugieren que los inhibidores selectivos de PDE7 podrían tener aplicaciones en el campo de las enfermedades asociadas a los linfocitos T y en el de las enfermedades de las vías pulmonares.

La proteína PDE7A está también presente en los linfocitos B y en la línea celular de linfocitos B WSU-CLL que proviene de un paciente que padece una

25 leucemia linfocitaria crónica. El tratamiento de las células WSU-CLL con IC242, un inhibidor específico de PDE7, aumenta la expresión de la PDE7A (Lee et al, Cell Signal (2002) 14, 277-284). Por otra parte, se ha mostrado que la expresión de la proteína PDE7B es aproximadamente 5 a 90 veces más elevada en las células mononucleadas de la sangre periférica (PBMC) de pacientes que padecen leucemia

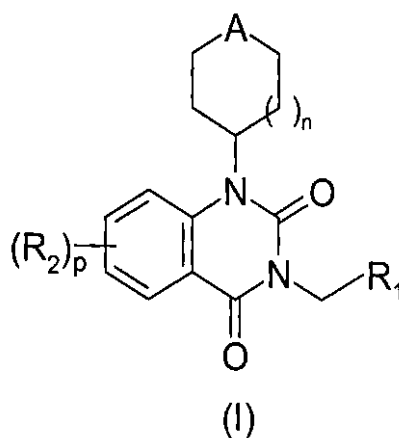
30 linfocitaria crónica (CLL-PBMC) que en las PBMC aisladas de la sangre de sujetos normales (WO 2007/067946). El BRL-50481, un inhibidor selectivo de PDE7, induce de manera dependiente de la dosis la apoptosis de CLL-PBMC pero no tiene efecto en las PBMC de sujetos normales. Estas observaciones sugieren que los inhibidores selectivos de PDE7 podrían ser eficaces en el tratamiento de este tipo de leucemia.

Los inhibidores selectivos de PDE4 aumentan la densidad mineral ósea en la rata y el ratón y sus efectos parecen asociados a una disminución de la actividad de los osteoclastos y a un aumento de la de los osteoblastos (Miyamoto et al, Biochem Pharmacol (1997) 54, 613-617 ; Waki et al, Jpn J Pharmacol (1999) 79, 477-483 ; Kinoshita et al, Bone (2000) 27, 811-817). Se ha detectado una actividad PDE7 en los osteoblastos (Ahlström et al, Cell Mol Biol Lett (2005) 10, 305-319). Aumentando la concentración intracelular de AMPc, los inhibidores de PDE7, como los inhibidores de PDE4, podrían revelarse eficaces en el tratamiento de la osteopenia y de la osteoporosis.

Por otra parte, estudios recientes (WO2006/092691, WO2006/092692) muestran las actividades farmacológicas de diversos inhibidores de PDE7 en modelos de dolor neuropático en la rata, lo que sugiere aplicaciones en el tratamiento de diversos tipos de dolores y, más particularmente, en el del dolor neuropático.

Además, el documento WO2008/119057 describe un método de tratamiento de anomalías del movimiento asociadas a una patología de trastorno neurológico del movimiento, tal como la enfermedad de Parkinson, comprendiendo el método de tratamiento la administración a un paciente de una cantidad de un agente inhibidor de PDE7, eficaz para inhibir la actividad enzimática de PDE7.

La invención tiene por objeto un 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 0, 1 ó 2 ;

➤ 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 (C_1-C_6), sustituidos opcionalmente con una función $-NH_2$, con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxil, 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(C_1-C_6),
 - un grupo alquénico o un grupo alquínico, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con al menos un hidroxil 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(C₁-C₆), con uno o varios grupo(s) hidroxí, con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con uno o varios grupo(s) alcoxi(C₁-C₆),
 - un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C₁-C₆),
- 5
- 10
- un grupo alquilo (C₁-C₆) 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(C₁-C₆), con uno o varios grupo(s) alquilo(C₁-C₆), con uno o varios grupo(s) ciano y/o con uno o
- 15
- varios grupo(s) hidroxí,
 - 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
- 20
- 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,
- 25
- 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,
- 30
- 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,
- 5 ■ 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
- 10 - 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
 - 15 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
 - 20 ■ 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,
 - 25 ○ 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) hidroxí, 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,
 - 30 ○ un grupo alquinilo(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) hidroxí, 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),
- 5 ○ un grupo alquenilo o alquinilo(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
10 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.

15 Según un modo de realización, el compuesto según la invención se caracteriza porque n es igual a 1 ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Según un modo de realización, el compuesto según la invención se caracteriza 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 R₂, idénticos o
20 diferentes, bien (ii) un átomo R₂ y un grupo R₂, bien (iii) dos grupos R₂, idénticos o diferentes ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Según un modo de realización, el compuesto según la invención se caracteriza porque R₂ representa un átomo o un grupo elegido entre:

- un átomo de halógeno,
- 25 • un átomo de hidrógeno,
- un grupo nitro,
- un grupo ciano,
- un grupo arilo, arilalquilo o heteroarilo,
- un grupo alquilo(C₁-C₆), sustituidos opcionalmente con una función
- 30 -NH₂, con uno o varios grupo(s) hidroxí, con un grupo alquinilo, con uno o varios átomo(s) de halógeno, 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 alquenilo,
- 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 grupo(s) hidroxí, con un grupo arilo o arilalquilo, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con un grupo -C(O)NRbRc,
- 5
 - un grupo cicloalquilo(C₁-C₆),
 - un grupo alquinilo(C₂-C₆),
 - un grupo arilo,
 - un grupo arilalquilo,
- 10
 - un grupo NRbRc, eligiéndose Rb entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con un grupo alquinilo(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 hidroxí ;
- 15
 - un grupo C(O)alquilo(C₁-C₆), y
 - un grupo alquenilo sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno ;

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

Según otro modo de realización, el compuesto según la invención se
- 20 caracteriza 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,
- 25
 - 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) hidroxí, con un grupo alquinilo, 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
- 30
 - con Rb y Rc átomos de hidrógeno y/o con un grupo alquenilo,
 - 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) hidroxí, 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,

- 5
- un grupo cicloalquilo(C_1-C_6),
 - un grupo alquinilo(C_2-C_6),
 - un bencilo,
 - un grupo $NRbRc$, eligiéndose Rb 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 Rc un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc forman con el
- 10
- átomo de nitrógeno un heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con un grupo hidroxí ;
 - un grupo $C(O)$ alquilo(C_1-C_6), y
 - un grupo alquenilo sustituido opcionalmente con al menos un átomo de flúor ;

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

Según otro modo de realización, el 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
- 20
- 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.

25 Según otro modo de realización, el compuesto según la invención se caracteriza 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 ;
- 30

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

Según otro modo de realización, el compuesto según la invención se

caracteriza 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 :

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

10 halógeno ;

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

Según otro modo de realización, el compuesto según la invención se caracteriza 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

15 combinaciones posibles :

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

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

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

- 25 - 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 : hidrocloreuro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-piridin-4-il-1-(tetrahydro-2H-
- 30 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
- 5 - 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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}oxi)acetonitrilo
- compuesto n°10 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- 10 - compuesto n°11 : {{3-[(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo
- compuesto n°12 : 2-{{3-[(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo
- 15 - compuesto n°13 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(1-óxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°14 : {{3-[(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahydro-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-óxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo (isómero 1)
- 20 - compuesto n°16 : 2-{{3-[(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahydro-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-óxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo (isómero 1)
- 25 - compuesto n°18 : {{3-[(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahydro-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-(tetrahydro-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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo - metano (1:1) (enantiómero 2)
- 30 - compuesto n°21 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-iloxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°22 : 2-{{3-[(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-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-(tetrahydro-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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- 5 - compuesto n°25 : 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-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-(tetrahydro-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
- 10 - 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
- 15 - 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)
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - 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-dihidroxiopropoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- 5 - compuesto n°42 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxiopropoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°43 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-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
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - 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
 - 5 - 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
 - 10 - 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
 - 15 - 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
 - 20 - 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
 - 25 - 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.

Los derivados de quinazolinadiona, objeto de la invención, que pueden revelarse potentes inhibidores de PDE7, o de PDE7 y de PDE8 según los derivados, o que pueden actuar por otras vías biológicas, pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de medicamentos.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios centros asimétricos. Pueden existir, por lo tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas,

incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los enantiómeros puros de los compuestos de la invención pueden obtenerse a partir de precursores enantioméricamente puros o bien por cromatografía sobre fases quirales o bien, cuando los compuestos contienen funciones ácidas o aminas por cristalizaciones selectivas de sales diaestereoisoméricas obtenidas por reacción
5 de los compuestos (I) con, respectivamente, aminas o ácidos quirales.

Por su estructura, los compuestos de fórmula general (I) pueden existir igualmente en forma de isómeros de tipo rotámero o de atropoisómero.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en el estado de bases
10 o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, aunque las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o la separación de los compuestos de fórmula general (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse igualmente en
15 forma cristalina, amorfa o aceitosa, formando estas formas parte de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse, además, en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos
20 forman parte igualmente de la invención.

Según la presente invención, los N-óxidos de los compuestos que contienen una amina forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención comprenden igualmente aquellos en los que uno o varios átomos de hidrógeno, de carbono o de
25 halógeno, principalmente de cloro o de flúor, se han reemplazado por sus isótopos radiactivos, por ejemplo, tritio, deuterio para reemplazar el hidrógeno o carbono 14 para reemplazar el carbono 12. Dichos compuestos marcados pueden ser útiles en los trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en ensayos biológicos y farmacológicos como herramientas, incluso como medicamento, en
30 particular para los compuestos que comprenden deuterio.

En el marco de la invención, se define lo siguiente :

➤ de (C₁-C₆), los índices numéricos determinan el número posible de átomos de carbono presentes en el grupo que define. Así, a título de ejemplo, alquilo(C₁-C₆) representa un grupo tal como se ha definido anteriormente que puede tener de 1 a 6

átomos de carbono ;

- alquilo significa un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, principalmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo,
- 5 pentilo ; cuando un grupo alquilo está sustituido con uno o varios átomos de halógeno o con uno o varios grupos tales como los indicados en las definiciones, estas sustituciones pueden estar situadas en el mismo átomo de carbono y/o en átomos de carbono diferentes ;
- un grupo alquinilo significa un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o
- 10 ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas. Por ejemplo, un grupo alquinilo C_2-C_6 puede representar un etinilo, propinilo...;
- un grupo alquenilo significa un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas. Por ejemplo, un grupo alquenilo C_2-C_6 puede representar un etenilo, propenilo, butenilo...;
- 15 ➤ alcoxi y alquiloxi significa un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada. Así, a título de ejemplo, alcoxi(C_1-C_6) representa un grupo -O-alquilo(C_1-C_6), siendo el grupo alquilo(C_1-C_6) tal como se ha definido anteriormente;
- átomo de halógeno significa un flúor, un cloro, un bromo o un yodo ;
- un heterocicloalquilo significa un ciclo saturado, sustituido opcionalmente, que
- 20 comprende de 3 a 8 átomos y que contiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno, o varios heteroátomos idénticos o diferentes entre sí. Por ejemplo, un heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo monocíclico tal como : azetidina, pirrolidina, piperidina, tetrahidropirano, morfolina, piperazina, azepina, ... ;
- cicloalquilo significa un ciclo carbonado que comprende preferentemente de 3
- 25 a 8 átomos de carbono, estando dicho ciclo saturado, sustituido opcionalmente. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ;
- arilo un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. A título de ejemplos de grupos arilos, se pueden citar fenilo o naftilo;
- 30 ➤ un grupo arilalquilo : un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente. Ventajosamente, se trata de radicales -alquilen-arilo. Se puede citar, por ejemplo, bencilo, es decir, el radical $-CH_2-Ph$;
- un heteroarilo significa un sistema aromático que comprende uno a varios

heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre y que puede ser monocíclico o policíclico, es decir, que comprende de 2 a 5 ciclos. Cuando el sistema es policíclico, al menos uno de los ciclos es aromático. Los átomos de nitrógeno pueden estar en forma de N-óxidos.

5 A título de ejemplos de grupos heteroarilos monocíclicos, se pueden citar los heteroarilos monocíclicos, tal como tiazol, tiadiazol, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, pirrol, pirazol, pirimidina, piridazina.

A título de ejemplos de grupos heteroarilos policíclicos, se pueden citar los heteroarilos bicíclicos, tal como indol, benzofurano, bencimidazol, benzotiofeno, 10 benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, indazol, quinazolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-benzofurano, 2,3-dihidro-indeno, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinazolina;

➤ un grupo sulfonamida significa un grupo que responde a la fórmula $\text{SO}_2\text{-N-}$ alquilo o $\text{SO}_2\text{-N-}$ cicloalquilo, siendo alquilo y cicloalquilo tales como se han definido 15 anteriormente ;

➤ un grupo trifluorometiltio se define por la fórmula $-\text{S-CF}_3$,

➤ un grupo fenoxi y benciloxi significa respectivamente un grupo $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-}$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$, en los que el grupo C_6H_5 (representado igualmente por la abreviatura Ph).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de 20 compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa un grupo arilo, en particular un fenilo o un grupo heteroarilo, en particular un grupo piridilo, siendo todos los demás sustituyentes e índices tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente, un grupo que puede 25 sustituirse fácilmente, con la salida de un par electrónico, por ruptura de un enlace heterolítico. Este grupo se puede reemplazar así fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un mesilato, tosilato, triflato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se 30 proporcionan en « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p 310-316.

Se entiende por grupo protector PG, un grupo que permite impedir la reactividad de una función o posición, durante una reacción química que pueda afectarle, y que recompone la función tras su escisión según métodos conocidos por

el experto en la técnica.

Por grupo protector temporal de aminas o alcoholes, se entienden los grupos protectores tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene T.W. y Wuts P.G.M., Ed. Wiley Intersciences 1999 y en *Protecting Groups*,

5 Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

Se pueden citar por ejemplo grupos protectores temporales de aminas: bencilos, carbamatos, (tales como *terc*-butiloxicarbonilo escindible en medio ácido, benciloxicarbonilo escindible por hidrogenolisis), grupos protectores temporales de ácidos carboxílicos: ésteres de alquilo (tales como metilo o etilo, *terc*-butilo
10 hidrolizables en medio básico o ácido) y bencilicos hidrogenolizables, grupos protectores temporales de alcoholes o de fenoles tales como los éteres de tetrahidropiraniilo, metiloximetilo o metiletoximetilo, *terc*-butilo y bencilo, grupos protectores temporales de derivados carbonilados tales como acetales lineales o cíclicos como por ejemplo 1,3-dioxano-2-ilo ó 1,3-dioxolan-2-ilo; y referirse a los
15 métodos generales bien conocidos descritos en *Protective Groups*, citados anteriormente.

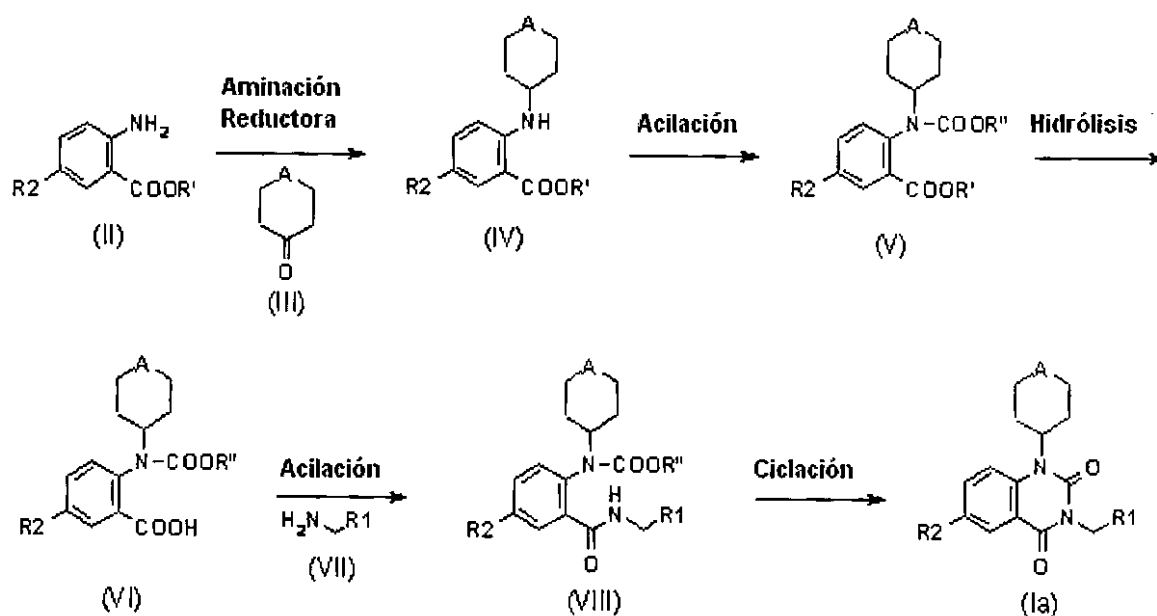
Según el caso, el experto en la técnica será capaz de elegir los grupos protectores apropiados.

En los esquemas generales de síntesis siguientes, los compuestos de partida y
20 los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que allí se describen, o que son conocidos por el experto en la técnica.

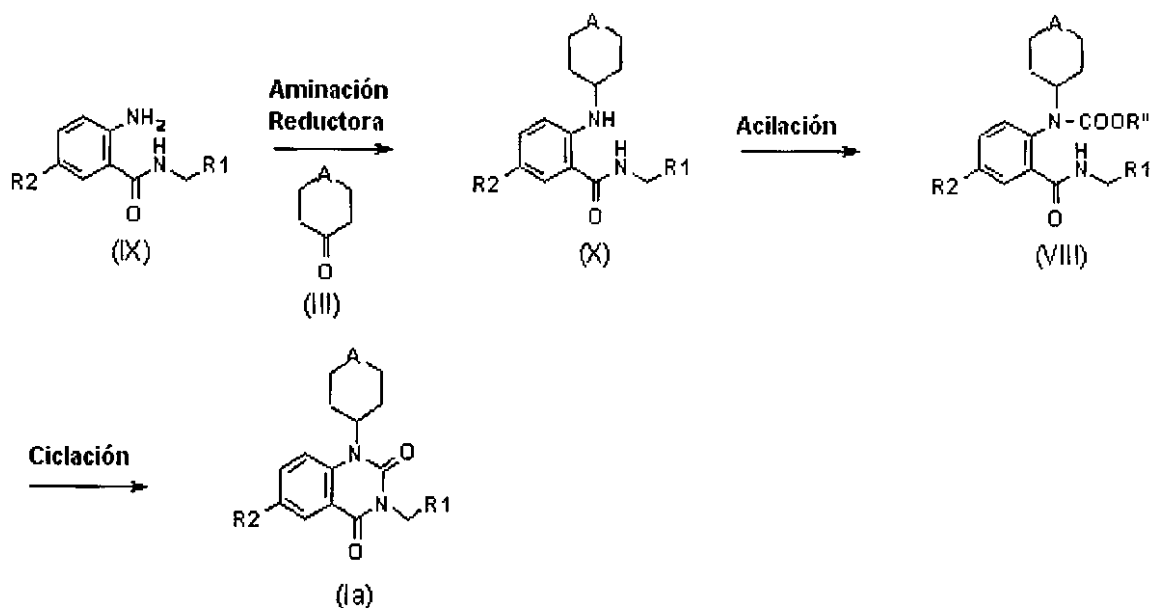
Los compuestos de fórmula (I) pueden contener grupos precursores de otras funciones que se generan posteriormente en una o varias etapas diferentes.

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los esquemas 1 a 7 siguientes. Estas vías de síntesis sirven únicamente a título ilustrativo y no son en ningún caso limitativas. El experto en la técnica podrá adaptar sin dificultad la enseñanza siguiente a los compuestos de fórmula (I) para los que A, R₁, R₂, n, p y opcionalmente R₃, Ra, Rb y Rc se definen en la fórmula general (I). Será
30 capaz de elegir, a la luz de su conocimiento y de la bibliografía, los grupos protectores apropiados que permitan la introducción de todos los grupos o funciones descritos en la presente invención.

Por motivos de claridad, se ha elegido n y p=1 y la posición de R₂ tal como se indica en los esquemas.

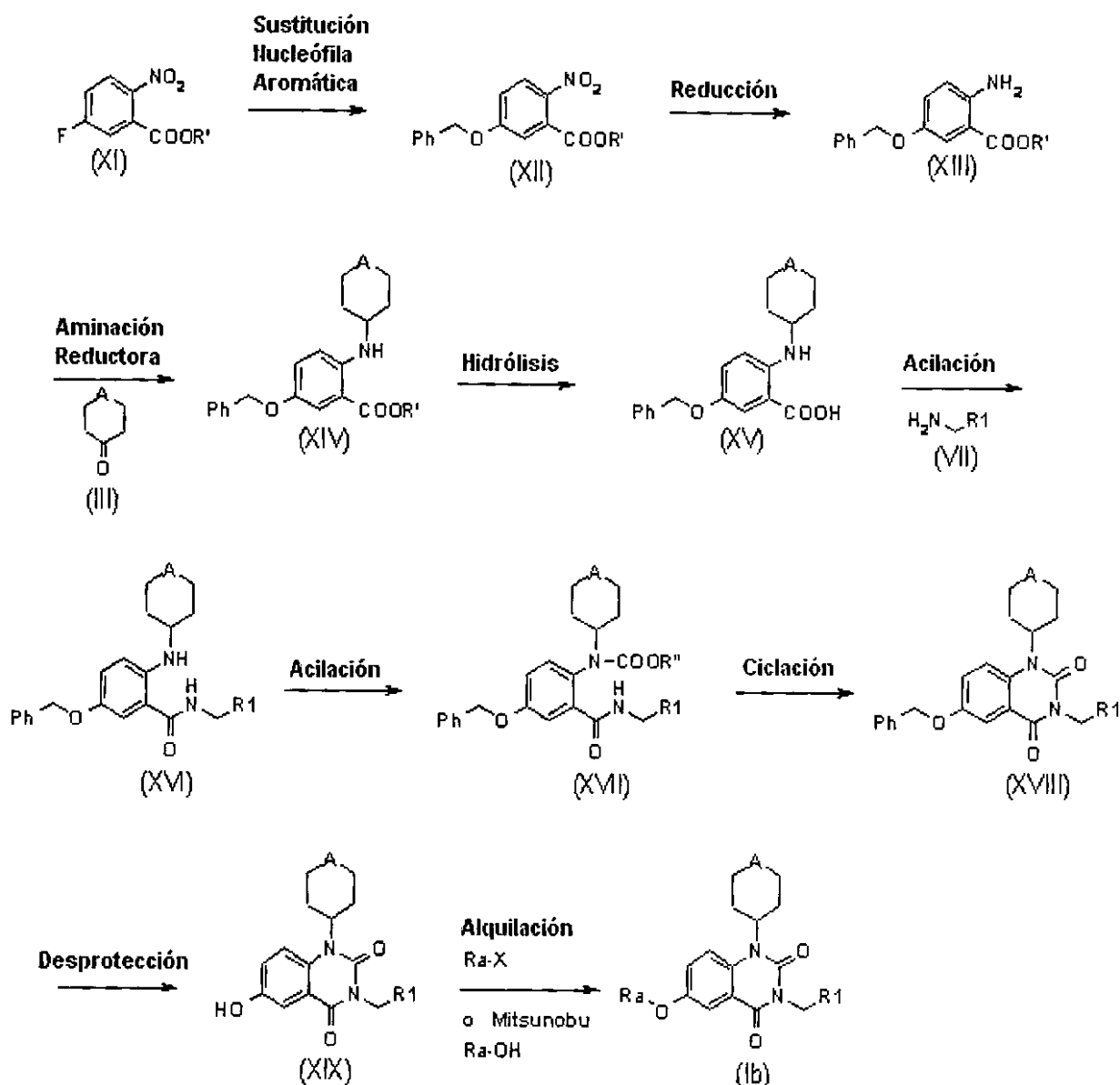
Esquema 1

- 5 Los compuestos que responden a la fórmula (Ia), en los que A, R₁ y R₂ son tales como se han definido en la fórmula general (I), pueden prepararse según el esquema 1.
- Los compuestos de fórmula (IV) se obtienen por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que R₂ es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆), con un
- 10 compuesto de fórmula (III), en el que A es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en medio ácido y en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio. Los compuestos de fórmula (IV) así formados se acilan según los métodos muy conocidos por el experto en la técnica, con un cloroformato de alquilo o de arilo para proporcionar el compuesto de fórmula (V) en el que R''
- 15 representa un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido. Una reacción de hidrólisis en medio básico permite obtener los compuestos de fórmula (VI) que por una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (VII), en el que R₁ es tal como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), da lugar a los compuestos de fórmula (VIII). Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite
- 20 obtener los derivados de quinazolinadiona de fórmula (Ia).

Esquema 2

Alternativamente, los compuestos que responden a la fórmula (Ia), en los que A, R₁ y R₂ son tales como se han definido en la fórmula general (I), pueden prepararse según el esquema 2. Una reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula (IX), en el que R₁, R₂ son tales como se han definido en la fórmula general (I), y un compuesto de fórmula (III), en el que A es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en medio ácido y en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio, da lugar a los compuestos de fórmula (X). Los compuestos de fórmula (X) se acilan con un cloroformato de alquilo o de arilo para proporcionar los compuestos de fórmula (VIII) en el que R'' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido, que por una reacción de ciclación intramolecular en medio básico proporciona como anteriormente los derivados de quinazolinadiona de fórmula (Ia).

Esquema 3

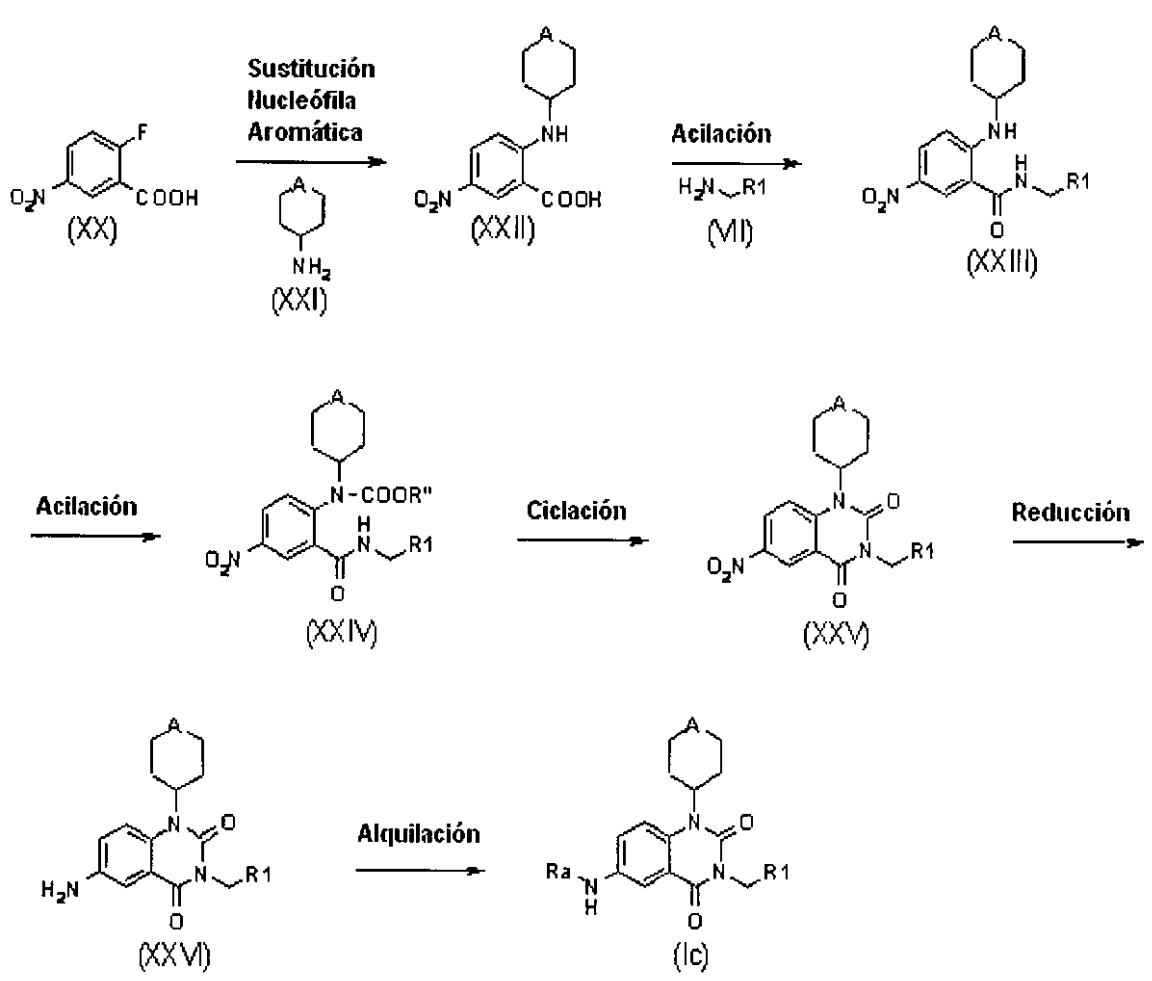


Los compuestos de fórmula (Ib) para los que R₂ representa -ORa, siendo Ra tal como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), pueden prepararse según el esquema 3.

Los compuestos de fórmula (XII) se obtienen por una reacción de sustitución nucleófila aromática que implica un compuesto de fórmula (XI) en el que R' representa un grupo alquilo (C₁-C₆), y alcohol bencílico en presencia de una base. La reducción del grupo nitro de los compuestos de fórmula (XII) da lugar a los derivados anilino correspondientes (XIII). Una reacción de aminación reductora con un compuesto de fórmula (III) en el que A es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en medio ácido y en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio,

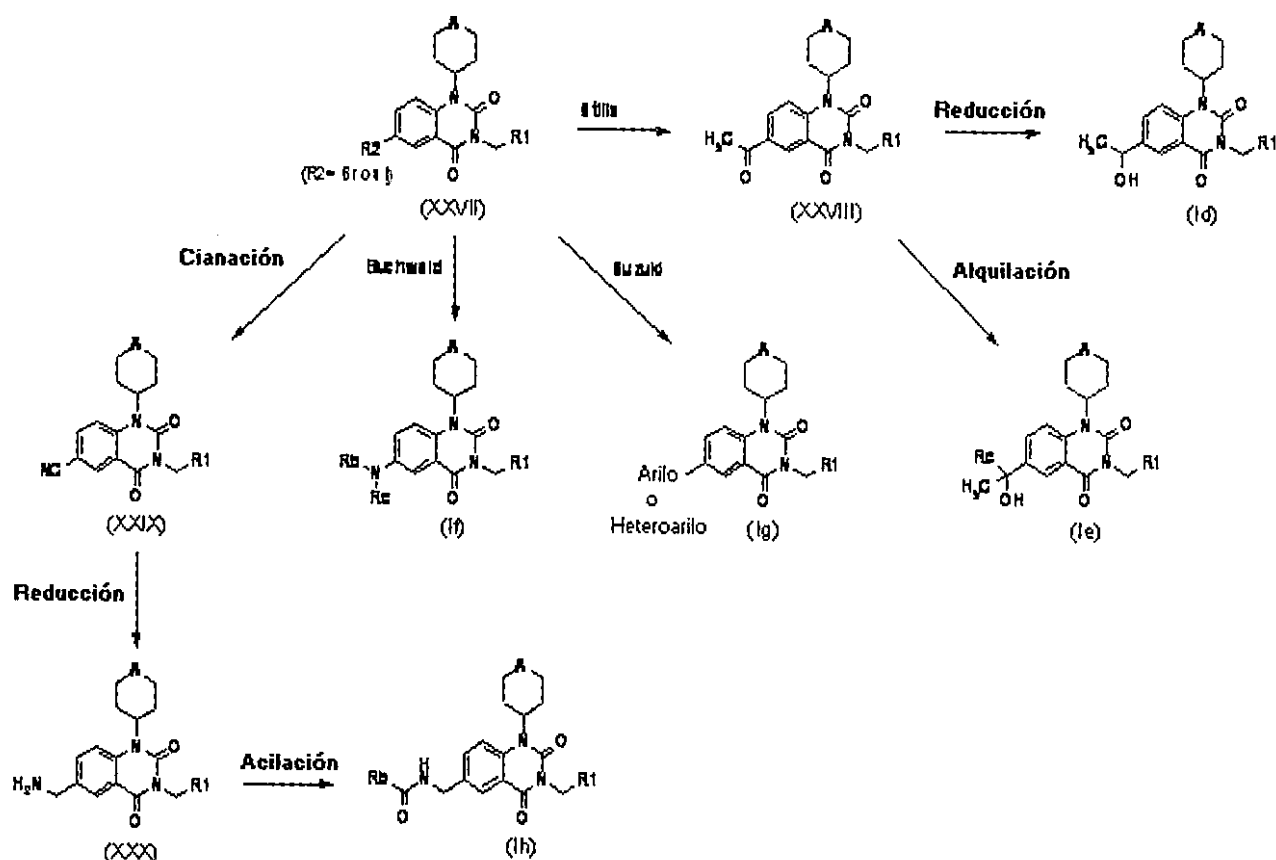
da lugar a los compuestos de fórmula (XIV) que por una reacción de hidrólisis en medio básico da lugar a los compuestos de fórmula (XV). Se sigue de una reacción de acilación con un compuesto de fórmula (VII) que da lugar a la obtención de compuestos de fórmula (XVI), una segunda reacción de acilación con un cloroformato de alquilo o de arilo da lugar a la obtención de compuestos de fórmula (XVII) y finalmente una reacción de ciclación intramolecular en presencia de una base da lugar a los compuestos de fórmula (XVIII). Los compuestos de fórmula (XIX), obtenidos por desprotección del grupo benciloxi de los compuestos de fórmula (XVIII), se someten por ejemplo a una reacción de alquilación con un agente alquilante de tipo Ra-X en el que Ra es tal como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) y X representa un grupo saliente (tal como un átomo de halógeno, por ejemplo) en presencia de una base tal como carbonato de cesio (Cs₂CO₃), o a una reacción de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1) con un alcohol de tipo Ra-OH, siendo Ra tal como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), para proporcionar los compuestos de fórmula (Ib).

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (Ic) en los que R_2 representa $-NHR_a$, siendo R_a , A y R_1 tales como se han definido para el compuesto de fórmula general (I), pueden prepararse según el esquema 4.

- Una reacción de sustitución nucleófila entre un compuesto de fórmula (XX) y un
- 5 compuesto de fórmula (XXI) da lugar a los compuestos de fórmula (XXII) que se convierten en compuestos de fórmula (XXV) por la secuencia de reacciones equivalentes a las descritas en los esquemas anteriores, a saber (i) una primera reacción de acilación de los compuestos de fórmula (XXII) con una amina de fórmula (VII), con R_1 tal como se ha definido para la fórmula general (I), que da lugar a la
- 10 obtención de los compuestos de fórmula (XXIII), (ii) una segunda reacción de acilación con un cloroformato de alquilo o de arilo para formar los compuestos de fórmula (XXIV) y después (iii) una reacción de ciclación que da lugar a la formación de dichos compuestos de fórmula (XXV). Los compuestos de fórmula (XXVI), obtenidos por la reducción del grupo nitro de los compuestos de fórmula (XXV) en amina, se someten
- 15 a una reacción de alquilación con un agente alquilante de tipo R_a-X en el que R_a es tal como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) y X representa un grupo saliente (tal como un átomo de halógeno, por ejemplo) en presencia de una base tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3) para proporcionar los compuestos de fórmula (Ic).

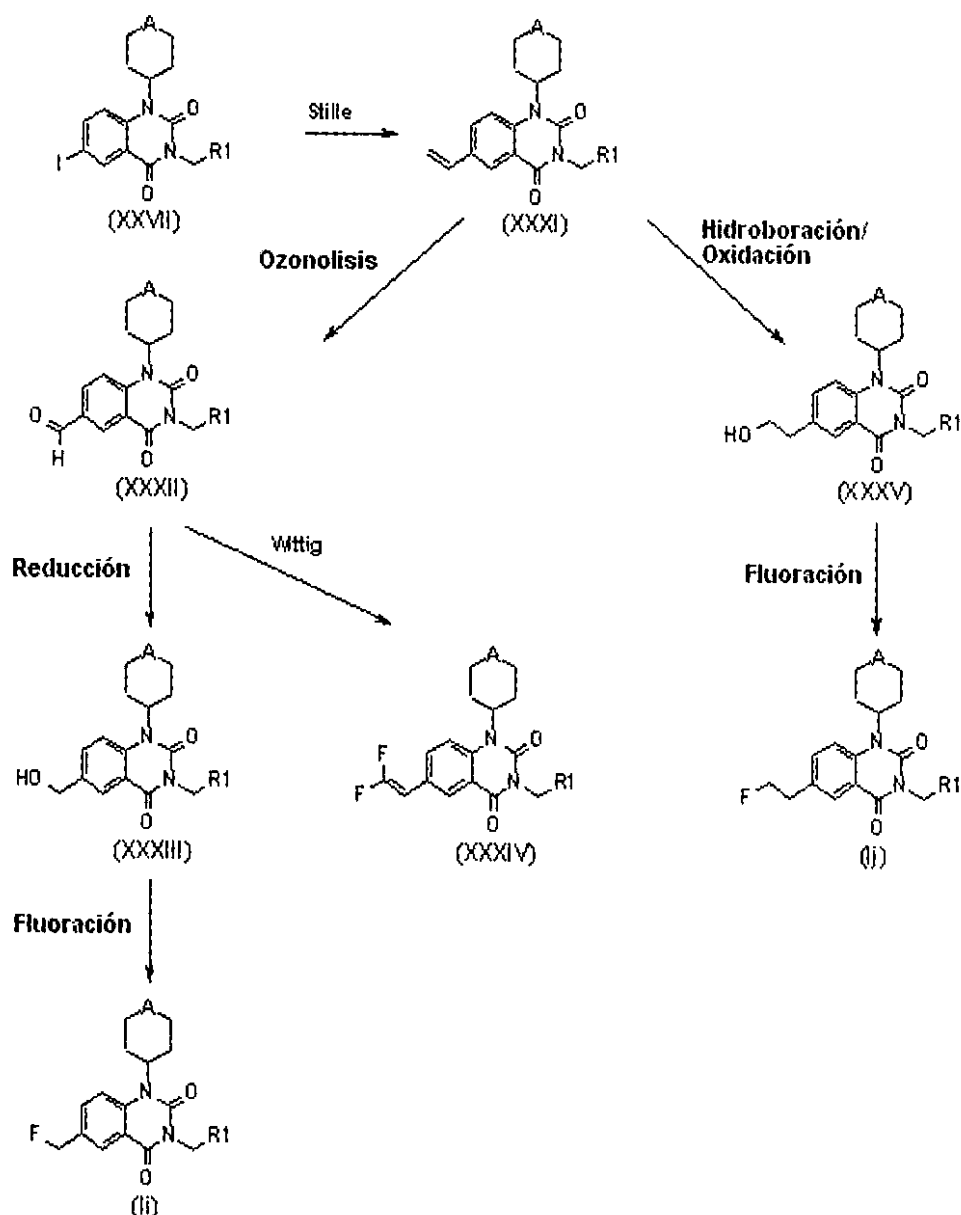
Esquema 5

Los compuestos de fórmula (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih) en los que A, R₁, R_b, R_c son tales
5 como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) pueden prepararse según el esquema 5. Se obtienen a partir de los compuestos de fórmula (XXVII) en los que R₂ representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de yodo.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se obtienen a partir de los compuestos de
10 fórmula (XXVII) por una reacción de tipo Stille (véase, por ejemplo, Chemical Review 2007, 107, 133-173). La reducción o la alquilación del grupo carbonilo permite obtener los compuestos de fórmula (Id) y (Ie) respectivamente.

Los compuestos de fórmula (If) y (Ig) se obtienen a partir de los compuestos de
fórmula (XXVII) por una reacción de tipo Buchwald y de tipo Suzuki (véase, por
15 ejemplo, Chemical Review 2007, 107, 133-173) respectivamente.

Los compuestos de fórmula (XXIX), obtenidos por una reacción de cianación (véase, por ejemplo, Chemical Review 2007, 107, 133-173) sobre los compuestos de fórmula (XXVII), dan lugar a los compuestos de fórmula (XXX) por una reacción de reducción. Finalmente, una reacción de acilación de los compuestos de fórmula (XXX) da lugar a
20 los compuestos de fórmula (Ih).

Esquema 6

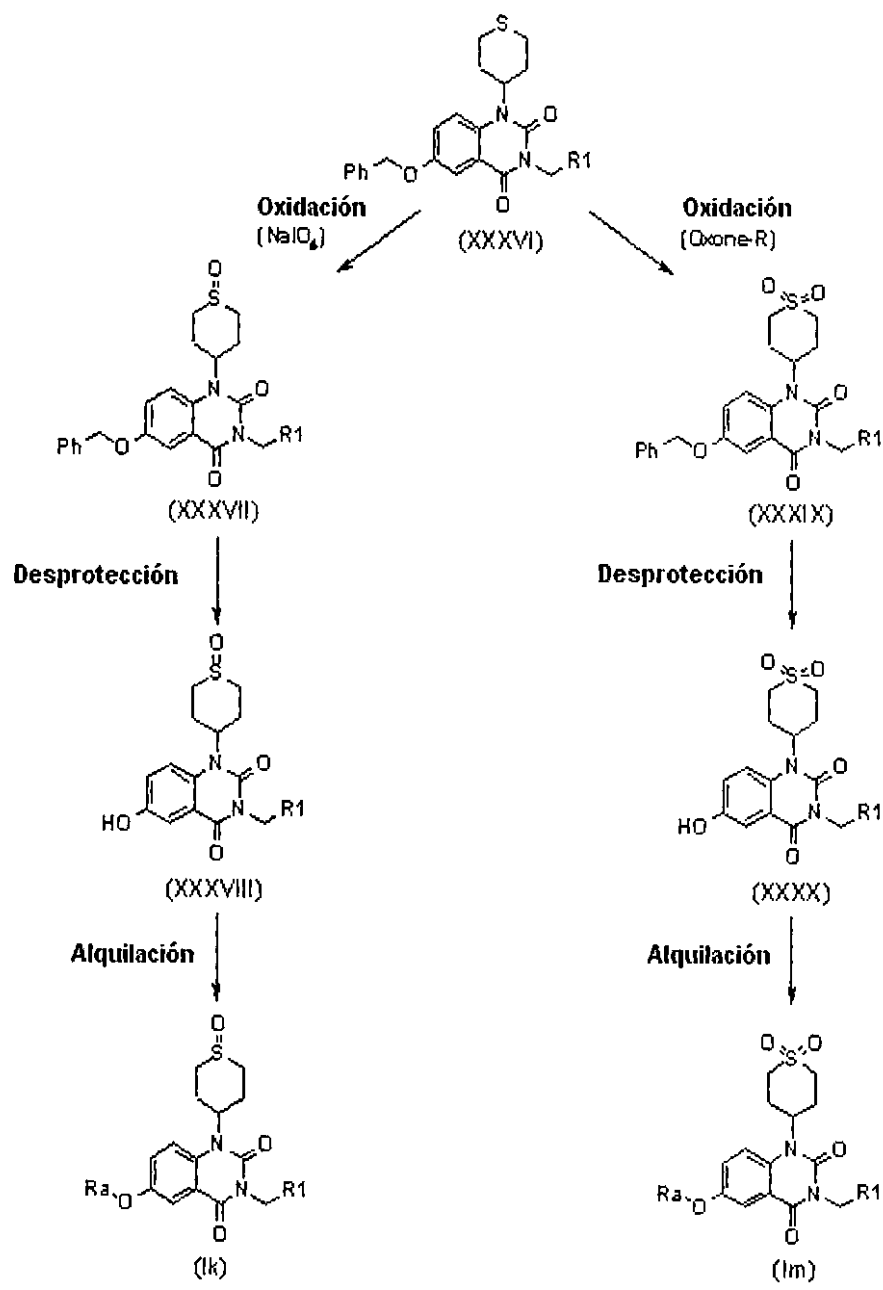
Los compuestos de fórmula (li), (lj) en los que A y R₁ son tales como se han definido en la fórmula general (I) y R₂ tales como se indican en el esquema 6 pueden

5 prepararse según el esquema 6.

Los compuestos de fórmula (XXXI), obtenidos a partir de los compuestos de fórmula (XXVII) por una reacción de Stille, dan lugar a los aldehídos de fórmula (XXXII) por una reacción de ozonolisis. Los compuestos de fórmula (XXXIII) se obtienen por una reacción de reducción de dichos aldehídos de fórmula (XXXII) utilizando, por ejemplo, hidruros de boro como agente reductor. Los compuestos de fórmula (li) se obtienen a partir de los compuestos de fórmula (XXXIII) por una reacción de fluoración utilizando, por ejemplo DAST como agente de fluoración. Los compuestos de fórmula (XXXIV) se obtienen a partir de los compuestos de fórmula (XXXII) por una reacción de tipo Wittig.

Finalmente, los compuestos de fórmula (XXXV), obtenidos a partir de los compuestos de fórmula (XXXI) por una reacción de hidroborcación/oxidación, se convierten en compuestos de fórmula (Ij) por una reacción de fluoración.

Esquema 7



5

Los compuestos de fórmula (Ik) y (Im) para los que A representa un grupo SO o SO_2 respectivamente pueden prepararse según el esquema 7. Por motivos de claridad, se ha elegido el grupo R_2 de la fórmula general (I) como se indica en el esquema 7.

La oxidación de los compuestos de fórmula (XXXVI) en presencia de peryodato de potasio da lugar a los derivados sulfóxidos de fórmula (XXXVII). El grupo benciloxi se desprotege, como por ejemplo por una reacción de hidrogenolisis, para proporcionar los compuestos de fórmula (XXXVIII) que por una reacción de alquilación con un

10

agente alquilante de tipo Ra-X en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) y X representa un grupo saliente (tal como un átomo de halógeno, por ejemplo) en presencia de una base tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3), da lugar a los compuestos de fórmulas (Ik).

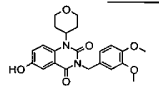
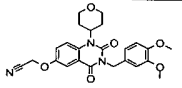
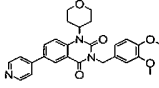
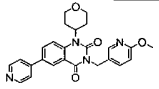
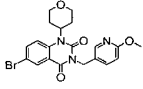
- 5 Por analogía, los derivados sulfonas de fórmula (Im) pueden prepararse según el mismo esquema de síntesis con la excepción de la etapa de oxidación que puede realizarse con Oxone-® para proporcionar los compuestos de fórmula (XXXIX).

Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los proporcionados en la **tabla 1** siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de

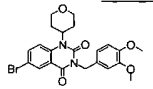
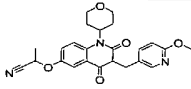
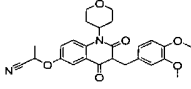
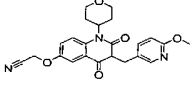
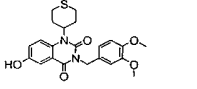
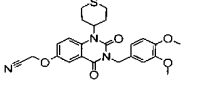
- 10 algunos compuestos según la invención.

El programa informático utilizado para la nomenclatura de los compuestos nombrados en la presente invención es ACD/Name ® (www.acdlabs.com).

TABLA 1

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN	MASA
1		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,50 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,69 (br, t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 6,98 (d, 1 H) 7,18 (dd, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 10,20 (br. s., 1 H)	413
2		[[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]acetonitrilo	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,57 (br. s., 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,71 (br. t., 1 H) 4,88 (s, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,40 (dd, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 7,75 (d, 1H)	452
3		hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-piridin-4-il-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (d, 2 H) 2,71 (qd, 2 H) 3,57 (t, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,98 (dd, 2 H) 4,86 (t, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,88 (s, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 8,01 (d, 1 H) 8,36 (d, 3 H) 8,63 (d, 1 H) 8,90 (d, 2 H)	474
4		3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-6-piridin-4-il-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69 (d, 2 H) 2,70 (dq, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,97 (dd, 2 H) 4,83 (t, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,77 (d, 1 H) 7,72 (dd, 1 H) 7,78 (d, 2 H) 7,93 (d, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 8,44 (d, 1 H) 8,66 (d, 2 H)	445
5		6-bromo-3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,63 (qd, 2 H) 3,50 (t, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,73 (br. t., 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,75 (d, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,12 (d, 1 H) 8,18 (s, 1 H)	446

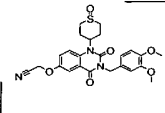
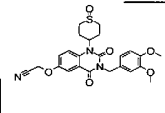
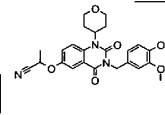
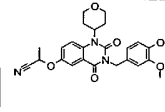
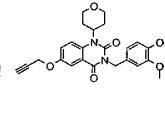
44

6		6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,65 (qd, 2 H) 3,50 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,72 (br. t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,82 - 6,84 (m, 1 H) 6,84 - 6,86 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,12 (d, 1 H)	475
7		2-((3-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)oxy)propanonitrilo	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (d, 2 H) 1,71 (d, 3 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,74 (br. t., 1 H) 5,06 (s, 2 H) 5,59 (q, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H)	437
8		2-((3-((3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)oxy)propanonitrilo	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 1,70 (d, 3 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,72 (t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,58 (q, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 6,86 (m, 4 H) 6,99 (s, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H)	466
9		((3-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)oxy)acetoneitrilo	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (dd, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,74 (br. t., 1 H) 5,06 (s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,76 (d, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,70 (m, 2 H) 7,81 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H)	423
10		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,98 (d, 2 H) 2,72 (br. m., 4 H) 2,92 (t, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 4,31 (br. m., 1 H) 5,02 (s, 2 H) 6,79 - 6,81 (d, 1 H) 6,84 - 6,86 (d, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,18 (dd, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 9,78 (br. s., 1 H)	429
11		((3-((3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)oxy)acetoneitrilo	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,02 (d, 2 H) 2,70 (m, 4 H) 2,95 (br. t., 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,40 (m, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,82 - 6,85 (d, 1 H) 6,85 - 6,88 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,70 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H)	468

5

12		2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,74 (d, 3 H) 2,10 (d, 2 H) 3,17 (m, 4 H) 3,54 (t, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,83 (br. s., 1 H) 5,08 (s, 2 H) 5,65 (q, 1 H) 6,89 (m, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,59 (dd, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,85 (d, 1 H)	514
13		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,48 (d, 1,2 H) 1,74 (d, 0,8 H) 2,54 - 2,81 (m, 4 H) 3,12 (br. t, 2 H) 3,48 (s, 6 H) 4,29 (br. s., 0,4 H) 4,45 (br. s., 0,6 H) 4,78 (s, 0,8 H) 4,81 (s, 1,2 H) 6,56 - 6,65 (m, 2 H) 6,73 (d, 0,4 H) 6,76 (d, 0,6 H) 6,98 (dd, 1 H) 7,19 (d, 0,4 H) 7,21 (d, 0,6 H) 7,43 (d, 1 H) 9,68 (br. s, 1 H)	445
14		[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]acetoneitrilo	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,06 (d, 2 H) 3,07 (br. m., 2 H) 3,14 (br. d, 2 H) 3,51 (br. t., 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,80 (br. s., 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,79 - 6,89 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H)	500
15		2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo (isómero 1)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 (d, 3 H) 1,76 (d, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 3,03 (d, 2 H) 3,24 (br. s., 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,62 (br. s., 1 H) 5,07 (s, 2 H) 5,61 (q, 1 H) 6,87 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,82 (br. d., 1 H)	498
16		2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo (isómero 2)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71 (d, 3 H) 2,01 (d, 2 H) 2,81 (dt, 2 H) 2,99 (t., 2 H) 3,36 (d, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,75 (br. s., 1 H) 5,03 (s, 2 H) 5,61 (q, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,85 (d, 1 H)	498

96

17		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-òxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo (isómero 1)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75 (d, 2 H) 2,91 (dt, 2 H) 3,03 (d, 2 H) 3,20 (br. s., 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,65 (br.s, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,87 (s, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,72 (d, , 1 H) 7,82 (d, 1 H)	484
18		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-òxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo (isómero 2)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,00 (d, 2 H) 2,81 (dt, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,36 (d, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,75 (br. s., 1 H) 5,03 (s, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,98 (d, 1 H) 7,52 (dd, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,84 (d, 1 H)	484
19		2-([3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo - metano (1:1) (enantiómero 1)	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 1,70 (d, 3 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,72 (t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 5,58 (q, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H)	466
20		2-([3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo - metano (1:1) (enantiómero 2)	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 1,70 (d, 3 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,72 (br. t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 5,58 (q, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H)	466
21		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-iloxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,57 (br. s, 1H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,71 (br. t., 1 H) 4,88 (s, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,40 (dd, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H)	451

5

22		2-[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy]-2-metilpropanonitrilo	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,66 (d, 2 H) 1,70 (s, 6 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,73 (t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,84 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,83 (s, 1 H)	480
23		2-[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy]-2-metilpropanamida	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,43 (s, 6 H) 1,63 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,50 (t, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,70 (br. t., 1 H) 5,02 (s, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,33 (dd, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,72 (d, 1 H)	498
24		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(2-hidroxietoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,63 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,72 (dt, 2 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,05 (t, 2 H) 4,71 (br. t., 1 H) 4,86 (t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H)	457
25		6-(ciclopropilmetoxi)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,32 - 0,35 (m, 2 H) 0,55 - 0,58 (m, 2 H) 1,19 - 1,24 (m, 1 H) 1,62 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,88 (d, 2 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,71 (t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H)	467
26		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,70 (d, 3 H) 1,77 (d, 2 H) 2,81 (qd, 2 H) 3,64 (t, 2 H) 3,68 (d, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,08 (dd, 2 H) 4,85 (t, 1 H) 5,15 (d, 1 H) 5,19 (d, 1 H) 5,31 (qd, 1 H) 6,96 (dd, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,12 (d, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 7,88 (d, 1 H)	465

Handwritten signature or mark.

27		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3-hidroxi azetidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (m, 4 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,11 (t, 2H) 4,56 (tt, 1 H) 4,67 (br. t, , 1 H) 5,03 (s, 2 H) 5,61 (d, 1 H) 6,81 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H)	468
28		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-ilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,61 (d, 2 H) 2,69 (qd, 2 H) 3,06 (t, 1 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,92 (dd, 2 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,61 - 4,74 (br. t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,26 (t, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,28 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H)	450
29		3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	1H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,67 (d, 2 H) 2,65 (qd, , 2 H) 3,53 (t, 2 H) 3,71 (s,3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,78 (br. t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,86 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,97 (d, 1 H) 8,16 (dd, 1 H) 8,43 (d, 1 H)	444
30		N-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)metil]acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,63 (d, 2 H) 1,86 (s, 3 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,29 (d, 2 H) 4,74 (br t, , 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,81 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,43 (t, 1 H)	468
31		1-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)metil]urea	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,63 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s,3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,22 (d, 2 H) 4,74 (br. t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,52 (t, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,97 (d, 1 H)	469
32		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (enantiómero 1)	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₅) δ ppm 1,57 (d, 3 H) 1,64 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,55 (d, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,72 (br.t, 1 H) 5,02 (d, 1 H) 5,05 (d, 1 H) 5,18 (qd, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,41 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H)	465

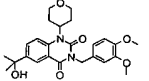
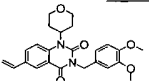
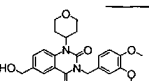
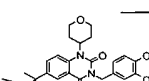
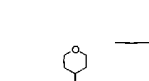
49

33		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (enantiómero 2)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,57 (d, 3 H) 1,64 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,55 (d, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,72 (br.t, 1 H) 5,02 (d, 1 H) 5,05 (d, 1 H) 5,18 (qd, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,41 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H)	465
34		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,65 (dq, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,71 (br. t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,83 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,62 (dd, 1 H) 8,03 (d, 1 H) 8,30 (d, 1 H)	523
35		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[(1-metilprop-2-in-1-il)amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,43 (d, 3 H) 1,61 (d, 2 H) 2,69 (dq, 2 H) 3,06 (d, 1 H) 3,50 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,18 - 4,27 (m, 1 H) 4,66 (br.t, 1 H) 4,99 - 5,08 (m, 2 H) 6,11 (d, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,15 (dd, 1 H) 7,32 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H)	464
36		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-propoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,98 (t, 3 H) 1,63 (d, 2 H) 1,74 (m, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 3,99 (t, 2 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,05 (s, 2H) 6,84 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H)	455
37		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(2-metilpropoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,99 (d, 6 H) 1,63 (d, 2 H) 2,03 (dt, 1 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,81 (d, 2 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,83 (dd, 3 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H)	469

SD

38		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (d, 6 H) 1,63 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,64 - 4,69 (m, 1 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,82 - 6,84 (dd, 1 H) 6,85 - 6,87 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H)	455
39		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxieltil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (d, 3 H) 1,64 (d, 2 H) 2,69 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,75 (br. s., 1 H) 4,80 (m, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,31 (d, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H)	441
40		6-acetil-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68 (d, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 2,67 (dq, 2 H) 3,54 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,82 (t, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,85 - 6,88 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,60 (d, 1 H)	439
41		6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66 (d, 2 H) 2,71 (dq, 2 H) 3,47 (t, 2 H) 3,54 (t, 2 H) 3,73 (br. s., 3 H) 3,73 (br. s., 3 H) 3,82 (br. m., 1 H) 3,89 - 4,02 (m, 3 H) 4,10 (dd, 1 H) 4,71 (br. s., 1 H) 4,75 (br. s., 1 H) 5,00 (d, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,75 - 6,93 (m, 2 H) 7,02 (d, 1 H) 7,40 (dd, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H)	487
42		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxiopropoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15 (d, 3 H) 1,63 (d, 2 H) 2,68 (dq, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,87 (d, 2 H) 3,94 - 3,96 (m, 3 H) 4,72 (br. s., 1 H) 4,89 (d, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H)	471

51

43		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (s, 6 H) 1,69 (d, 2 H) 2,70 (dq, 2 H) 3,57 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,01 (dd, 2 H) 4,80 (br. s., 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,25 (s, 1 H) 6,87 (dd, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,88 (dd, 1 H) 8,21 (d, 1 H)	455
44		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (d, 2 H) 2,68 (dq, 2 H) 3,53 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,76 (br. t., 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,31 (d, 1 H) 5,89 (d, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 3 H) 7,00 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,90 (dd, 1 H) 8,11 (d, 1 H)	423
45		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (d, 2 H) 2,68 (dq, 2 H) 3,58 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,01 (dd, 2 H) 4,59 (d., 2 H) 4,79 (br. t., 1 H) 5,09 (s, 2 H) 5,35 (t, 1 H) 6,87 (m, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,08 (s, 1 H)	427
46		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metilbut-3-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 (s, 3 H) 1,62 (d, 2 H) 2,57 (t, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 2,69 (m, 1 H) 3,49 (t, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,92 (dd, 2 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,02 (s, 2 H) 5,44 (s, 1 H) 6,78 - 6,81 (dd, 1 H) 6,81 - 6,84 (d, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,83 (dd, 1 H) 8,17 (d, 1 H)	479
47		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 2,77 (t, 2 H) 3,50 (t, 2 H) 3,60 (dt, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,62 (t, 1 H) 4,72 (br. t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,80 (dd, 1 H) 6,84 (d, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 7,62 (dd, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,91 (d, 1 H)	441

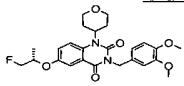
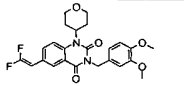
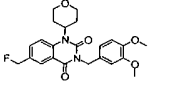
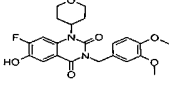
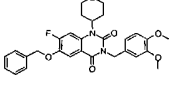
Handwritten signature or mark.

48		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-((1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (d, 3 H) 1,64 (d, 2 H) 2,69 (qd, 2 H) 3,47 - 3,58 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,47(m, 1 H) 4,73 (t, 1 H) 4,89 (t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,84 (dd, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H)	471
49		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-etoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,34 (t, 3 H) 1,63 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,09 (q, 2 H) 4,72 (t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H)	441
50		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(2-fluoroetoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,32 (dt, 2 H) 4,73 (br. t, 1 H) 4,75 (dt, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H)	459
51		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,70 (d, 2 H) 2,74 (qd, 2 H) 3,59 (t, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 4,01 (dd, 2 H) 4,80 (t, 1 H) 4,95 (q, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 6,91 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,06 (d, 1 H) 7,56 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,86 (d, 1 H)	495
52		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (d, 3 H) 1,63 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,46 - 3,57 (m, 4 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,43 - 4,61 (m, 1 H) 4,72 (t, 1 H) 4,88 (t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,85 - 6,87 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H)	471

5

53		6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,42 (td, 2 H) 4,73 (t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,40 (tt, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 7,45 (dd, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H)	477
54		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63 (d, 2 H) 2,68 (dq, 2 H) 2,80 (m, 2 H) 3,52 (t, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,29 (t, 2 H) 4,73 (t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H)	509
55		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-([(1R)-1-metilpropil]oxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,28 (d, 3 H) 1,59 - 1,75 (m, 4 H) 2,72 (qd, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,99 (dd, 2 H) 4,48 (m, 1 H) 4,76 (t, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,87 (dd, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,03 (d, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H)	469
56		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-([(1S)-1-metilpropil]oxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (t, 3 H) 1,24 (d, 3 H) 1,51 - 1,75 (m, 4 H) 2,68 (dq, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,43 (m, 1 H) 4,72 (br. t, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H)	469
57		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,64 - 2,72 (m, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,61 - 4,81 (m, 5 H) 5,01 (br. t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,83 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H)	491

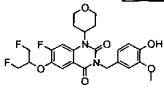
54

58		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-((1S)-2-fluoro-1-metiletoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,24 (d, 3 H) 1,63 (d, 2 H) 2,67 (qd, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 (dd, 2 H) 4,54 (m, 2 H) 4,71 (br t, 1 H) 4,76 - 4,83 (m, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H)	473
59		6-(2,2-difluoroetenil)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (d, 2 H) 2,58 - 2,74 (m, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 3,70 (br. s., 6 H) 3,96 (d, 2 H) 4,75 (br. s., 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,97 (dd, 1 H) 6,80 - 6,91 (m, 2 H) 6,99 (br. s., 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H)	459
60		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(fluorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 (d, 2 H) 2,69 (qd, 2 H) 3,53 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,78 (br. t, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 5,49 (d, 1 H) 6,84 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H)	429
61		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-fluoro-6-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,96 (dd, 2 H) 4,57 (br. t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,82 (dd, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 10,40 (br. s., 1H)	431
62		6-(benciloxi)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (d, 2 H) 2,68 - 2,72 (m, 2 H) 3,55 (dd, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,93 (dd, 2 H) 4,60 (br. s., 1 H) 5,06 (s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 6,99 (s, 1H) 7,35 (t, 1 H) 7,42 (t, 2 H) 7,48 (dd, 2 H) 7,79 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H)	521

55

63		6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,64 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,93 (dd, 2 H) 4,53 (td, 2 H) 4,61 (br. t, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,44 (tt, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,80 (d, 1 H) 7,92 (d, 1 H)	495
64		3-[4-(benzylloxy)-3-methoxybenzyl]-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,59 (d, 2 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 3,50 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,49(t, 2 H) 3,94 (dd, 5 H) 4,64 (br. t, 1 H) 5,02 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,83 (d, 1 H) 6,80 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,98 (d, 1 H) 7,03 (dd, 1H) 7,26 (dd, 1 H)	585
65		3-[4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl]-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,62 (d, 2 H) 2,63 - 2,70 (m, 2 H) 3,53(t, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,92 (dd, 2 H) 4,58 (br. t, 1 H) 4,65 (dd, 1 H) 4,72 (dd, 2 H) 4,80 (dd, 1 H) 5,01 (m, 1 H) 5,05 (d, 2 H) 5,10 (d, 2 H) 6,79 (d, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,62 (dd, 1H) 7,66 (d, 1 H) 7,85 (dd, 1 H) 7,88 (d, 1 H)	653
66		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-nitro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,69 (d, 2 H) 2,66 (qd, 2 H) 3,54 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,97 (dd, 2 H) 4,84 (br. t, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,87 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 8,02 (d, 1 H) 8,49 (dd, 1 H) 8,75 (d, 1 H)	442
67		6-amino-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,59 (d, 2 H) 2,68 (qd, 2 H) 3,49 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,95 (dd, 2 H) 4,64 (br. t, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,81 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,98 (d, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,26 (d, 1 H) 7,48 (d, 1 H)	412

56

68		6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-7-fluoro-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,63 (d, 2 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 3,54 (t, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,92 (dd, 2 H) 4,60 (br. t, 1 H) 4,65 (m, 1 H) 4,73 (m, 2H) 4,81 (dd, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 5,09 (br.m, 1 H) 6,67 (d, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,89 (s, 1H) 8,88 (s, 1 H)	495
----	---	---	--	-----

57

EJEMPLOS

Los modos de operación y los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos modos de operación y ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención.

- 5 El experto en la técnica podrá adaptar sin dificultades la enseñanza siguiente a los compuestos de fórmula general (I). Será capaz de elegir, a la luz de sus conocimientos y de la bibliografía, los grupos protectores apropiados que permitan la introducción de todos los grupos o funciones descritos en la presente invención.

En los modos de operación y ejemplos siguientes :

- 10 - Los espectros de masa se realizan en un espectrómetro cuadripolar de tipo Platform LCZ (WATERS) o de tipo ZQ 4000 (WATERS) en modo de ionización por electropulverización positiva ;

- Los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se realizan en un espectrómetro de transformada de Fourier (BRUKER), a la temperatura de 300°K

- 15 (23°C), (protones intercambiables no registrados) ;

- s = singlete,
- d = doblete,
- m = multiplete,
- br = señal ancha (broad signal)

- 20 - t = triplete,
- q = cuádruplete

- DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado

- CDCl₃ = cloroformo deuterado ;

Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas ;

- 25 Los espectros RMN y espectros de masa confirman las estructuras de los compuestos obtenidos según los ejemplos siguientes.

En los ejemplos siguientes, se utilizan las abreviaturas siguientes :

ACN : acetonitrilo

AcOEt : acetato de etilo

- 30 AcOH : ácido acético

DAST : trifluoruro de (dietilamino)sulfuro

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM : diclorometano

DCE : 1,2-dicloroetano

59

DEAD : azodicarboxilato de dietilo

DIAD : azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA : di-isopropilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

5 EP : éter de petróleo

Et₂O : éter dietílico

EtOH : etanol

HBTU : hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N', tetrametiluronio

IBCF : isobutilcloroformato

10 MeOH : metanol

NaBH(OAc)₃ : tri-acetoxi-borohidruro de sodio

TA : temperatura ambiente

min : minuto

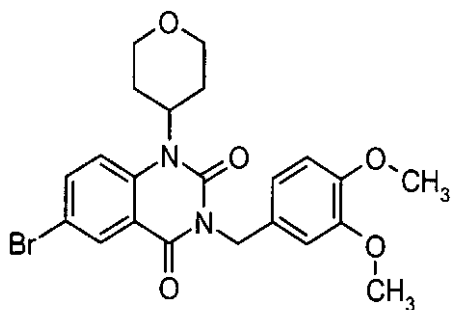
THF : tetrahidrofurano

15 NEt₃ = trietilamina

TFA : ácido trifluoroacético

EJEMPLO 1 : Compuesto n°6

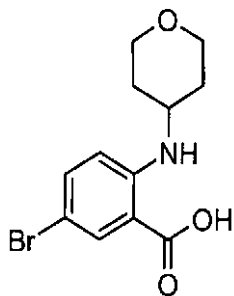
Síntesis de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



20

Etapas 1.1 :

Ácido 5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoico

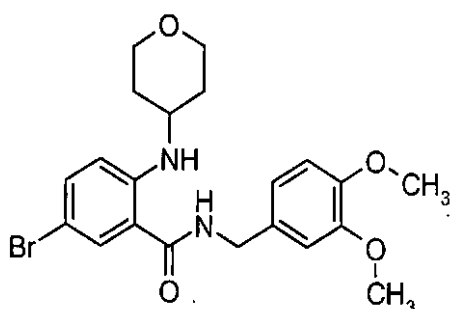


Se agita durante la noche a TA una mezcla de 5 g de ácido 2-amino-5-bromo-
25 benzoico, de 9,27 g de tetrahydro-4H-piran-4-ona, de 32 g de Na₂SO₄ en 50 ml de

ácido acético. Se filtra la mezcla de reacción. Se vuelven a añadir 9,27 g de tetrahydro-4H-piran-4-ona, y 32 g de Na₂SO₄ y se agita una noche a TA. Se filtra y se añaden 9,81 g de NaBH(OAc)₃. Se deja reaccionar 2h00 a TA. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida y se recoge el resto en AcOEt. Se lava con una
5 disolución acuosa de HCl 1N. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida para proporcionar 3,35 g del producto esperado.

Etapas 1.2 :

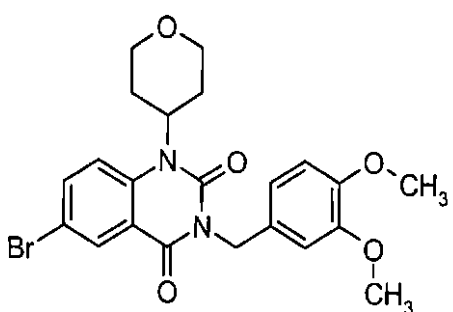
5-bromo-N-(3,4-dimetoxibencil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



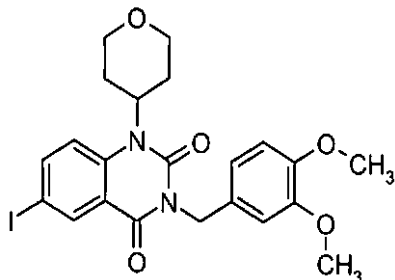
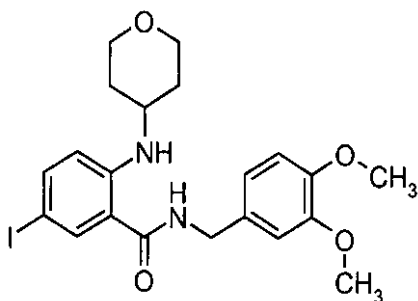
10 Se agita durante 2 días a TA una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa 1.1, de 0,646 g de veratrilamina, de 1,152 g de DIEA y de 1,69 g de HBTU en 50 ml de DMF. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (80/20, v/v) para proporcionar 1,2 g de un sólido que se utilizará sin
15 purificación en la etapa siguiente.

Etapas 1.3 :

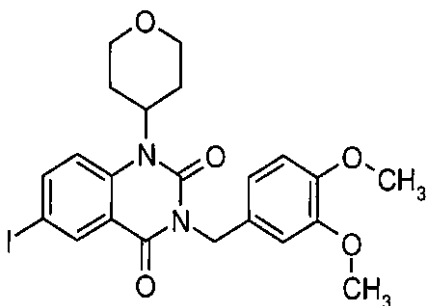
6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



20 Se agita durante una noche una mezcla de 1,67 g de IBCF, de 1,1 g del compuesto obtenido en la etapa 1.2, de 3,23 g de NaOH y de 0,83 g de hemisulfato de tetrabutilamonio en 150 ml de DCE. Se filtra el medio de reacción y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (80/20, v/v) para proporcionar 0,649 g del
25 producto esperado.

EJEMPLO 2 : Compuesto n°34**Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona****5 Etapa 2.1 :****N-(3,4-dimetoxibencil)-5-yodo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida**

Se agita una noche a TA, una mezcla de 14,22 g de ácido 5-yodo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzoico, de 18,4 g de HBTU, de 21,28 g de DIEA y de 9,18 g de veratrilamina en 200 ml de DMF. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se recoge el resto en 3.000 ml de EtOAc. Se lava con una disolución acuosa de HCl 0,5N, con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida para proporcionar 18 g del producto esperado.

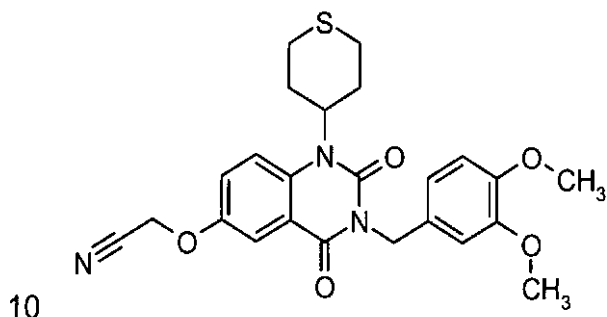
15 Etapa 2.2 :**3-(3,4-dimetoxibencil)-6-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

Se añaden 2,9 g de NaOH a una disolución de 18 g del compuesto obtenido en la etapa 2.1 en 200 ml de DCE y se deja reaccionar 30 min a TA. Se añaden 1,5 g de

NaH y se deja reaccionar 30 min a TA. Se añaden 51,1 g de IBCF y se calienta la mezcla de reacción durante 4h00 a 80°C. Se evapora bajo presión reducida y se recoge el resto en 200 ml de DMF. Se añaden 8,7 g de NaOH y 12,3 g de hemisulfato de tetrabutilamonio. Se calienta durante 4h00 a 80°C y una noche a TA. Se
5 cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (80/20, v/v) para proporcionar 9 g del producto esperado.

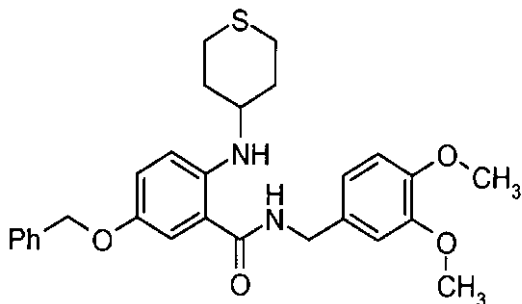
EJEMPLO 3 : Compuesto n°11

Síntesis de {[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



Etapas 3.1 :

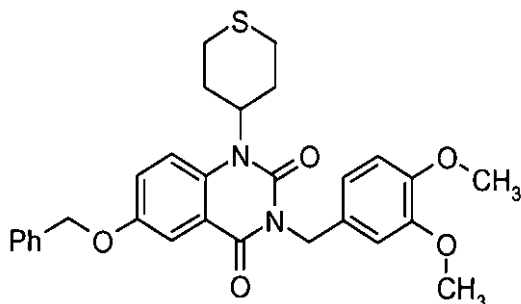
5-(benciloxi)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)benzamida



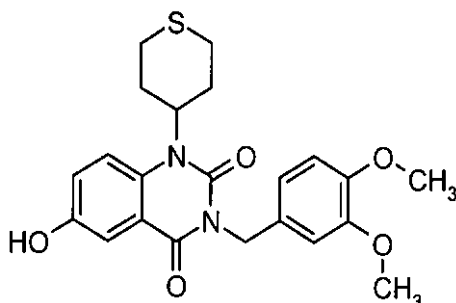
15 Se irradia bajo campo de microondas durante 5 min a 130°C una mezcla de 0,235 g de 2-amino-5-(benciloxi)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)benzamida, de 0,090 g de tetrahydro-4*H*-tiopiran-4-ona, de 0,78 g de triacetoxiborohidruro de sodio en 0,5 ml de ácido acético. Se añade HCl 1N y se extrae con AcOEt. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía
20 el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla Heptano/AcOEt (90/10, v/v) hasta (20/80, v/v) para proporcionar 0,2 g del producto esperado.

Etapas 3.2 :

6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona

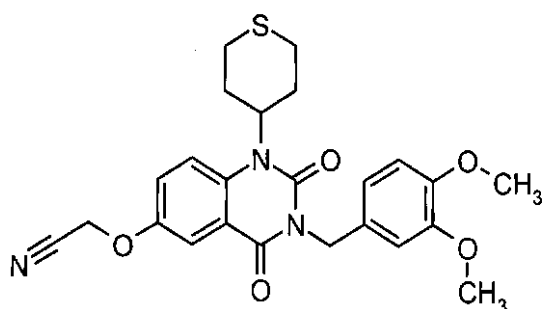
Se agita durante 30 min a TA una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa 3.1, de 6,7 g de NaOH en 100 ml de DCE. Se añaden 2,77 g de IBCF y se
 5 agita 2h00 a TA. Se vuelven a añadir las mismas cantidades de NaOH y de IBCF y se agita una noche a TA. Sin haber terminado la reacción, se añaden 6,7 g de NaOH, 1,39 g de IBCF y 0,05 g de sulfato de tetrabutilamonio y se agita 3 días a TA. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (80/20, v/v) para proporcionar
 10 2,07 g del producto esperado.

Etapas 3.3 :**3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona**

15 Se irradia bajo campo de microondas durante 2 min a 180°C una mezcla de 0,200 g del compuesto obtenido en la etapa 3.2, de 1,22 g de ácido fórmico. La mezcla de reacción se recoge en AcOEt y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (100/0, v/v) hasta (97/3, v/v) para proporcionar el producto esperado.

20

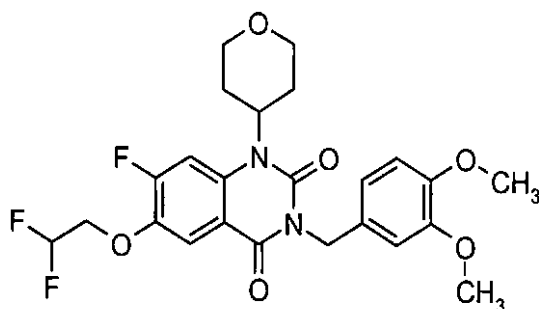
Etapas 3.4 :**25 {[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo**



Se irradia bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C una mezcla de 0,16 g del compuesto obtenido en la etapa 3.3, de 0,054 g de bromoacetonitrilo y de 0,243 g de Cs_2CO_3 en 1 ml de DMF. Se evapora bajo presión reducida la mezcla de reacción. Se recoge en DCM, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/DCM (10/90, v/v) hasta (20/80, v/v) para proporcionar 0,138 mg del producto esperado.

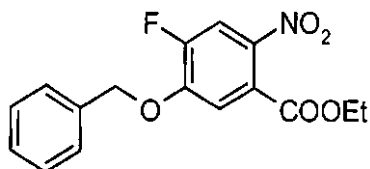
EJEMPLO 4 : Compuesto n°63

- 10 **Síntesis de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**



Etapla 4.1 :

5-(benciloxi)-4-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo



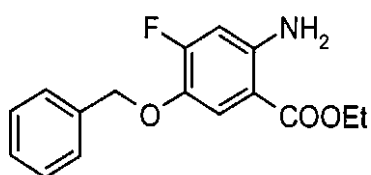
15

Se añaden 8,25 g de base de Verkade a una disolución de 2,61 g de alcohol bencilico en 20 ml de THF. Se agita 10 min a TA y se añade esta mezcla a una disolución de 5,3 g de 4,5-difluoro-2-nitrobenzoato de etilo, de 2,55 g de Et_3N en 150 ml de THF. Se agita durante 1h00 a TA. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se recoge el resto en DCM y se lava tres veces con una disolución acuosa de HCl 1N y con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice

eluyendo con una mezcla EP/DCM (100/0, v/v) hasta (0/100, v/v) para proporcionar 4,5 g del producto esperado.

Etapas 4.2 :

2-amino-5-(benciloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

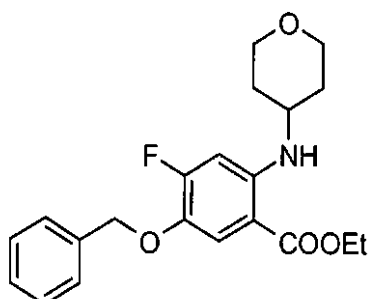


5

Se añaden 1,76 g de NH_4Cl en disolución en 21 ml de agua a una mezcla calentada a 90°C de 7,0 g del compuesto obtenido en la etapa 4.1, de 4,44 g de Fe(0) en 400 ml de isopropanol y 100 ml de THF. Se calienta la mezcla de reacción durante 4h00 a 90°C . Se añaden 0,88 g suplementarios de NH_4Cl y se calienta durante 2h00 a 90°C . Se filtra en caliente y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto en AcOEt y se lava dos veces con una disolución saturada de NaHCO_3 . Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla EP/EtOAc (100/0, v/v) hasta (40/60, v/v) para proporcionar 5,2 g del producto esperado.

15 **Etapas 4.3 :**

5-(benciloxi)-4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de etilo

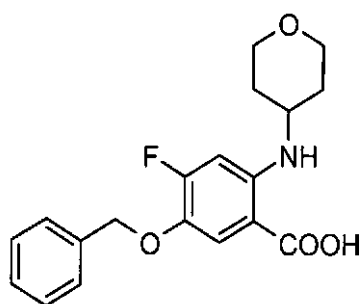


Se agita durante una noche a TA una mezcla de 10,5g del compuesto obtenido en la etapa 4.2, de 29,07 g de tetrahydro-4H-piran-4-ona y de 51,56 g de Na_2SO_4 en 360 ml de ácido acético. Se añaden 34,62 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita 3h00 a TA. Se evapora bajo presión reducida y se recoge el resto en AcOEt. Se lava con agua y cuatro veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla EP/EtOAc (100/0, v/v) hasta (50/50, v/v) para proporcionar 10,55 g del producto esperado.

25

Etapas 4.4 :

ácido 5-(benciloxi)-4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoico

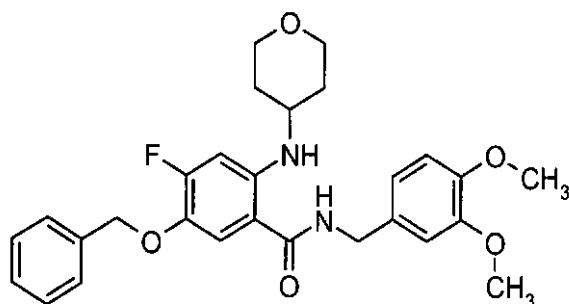


Se irradia bajo campo de microondas durante 20 min a 130°C una mezcla de 1,0 g del compuesto obtenido en la etapa 4.3 y de 0,45 g de KOH en 16 ml de isopropanol y 4 ml de agua. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida.

- 5 Se añade agua y se acidifica con una disolución acuosa de HCl 1N hasta pH 3 y se extrae con AcOEt. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,91 g del producto esperado.

Etapa 4.5 :

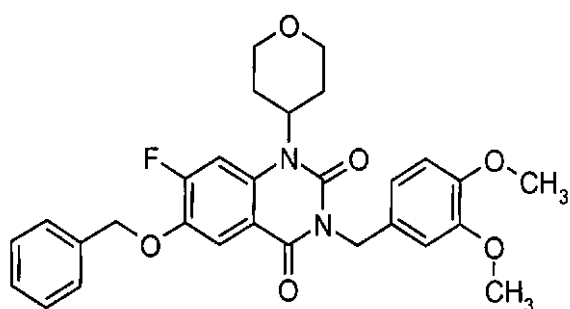
- 10 **5-(benciloxi)-N-(3,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida**



- Se agita durante 2h00 a TA una mezcla de 14 g del compuesto obtenido en la etapa 4.4, de 7,46 g de veratrilamina, de 19,99 g de HBTU y de 13,1 g de DIEA en 15 300 ml de DMF. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recoge el resto en DCM. Se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla EP/EtOAc (90/10, v/v) hasta (40/60, v/v) para proporcionar 16 g del producto esperado.

- 20 **Etapa 4.6 :**

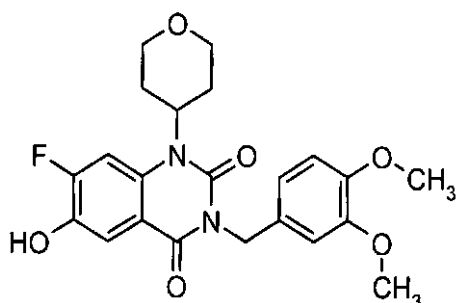
6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se irradia bajo campo de microondas durante 15 min a 80°C una mezcla de 1,0 g del compuesto obtenido en la etapa 4.5, de 1,223 g de cloroformato de 4-nitrofenilo y de 0,915 g de DIEA en 15 ml de THF. Se añaden 0,616 g de DBU y se
5 agita 1h00 a TA. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se recoge el resto en AcOEt y se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, con una disolución acuosa de KHSO₄ 1M y con agua. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc (100/0, v/v) hasta (60/40,
10 v/v) para proporcionar 0,74 g del producto esperado.

Etapa 4.7 :

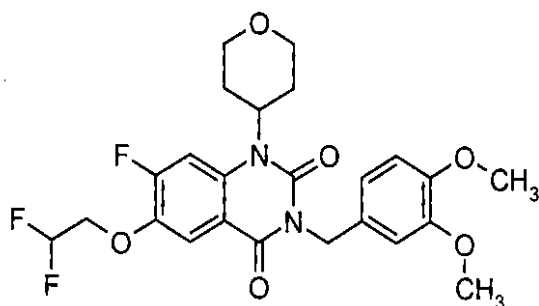
3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-6-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se irradia bajo campo de microondas durante 5 min a 60°C una mezcla de 0,2 g del compuesto obtenido en la etapa 4.6, de 0,036 g de formiato de amonio y de 0,041 g de Pd/C (10%) en 4 ml de EtOH. Se añade DCM, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla EP/EtOAc (95/5, v/v) hasta (0/100, v/v) para proporcionar 0,11 g del
20 producto esperado.

Etapa 4.8 :

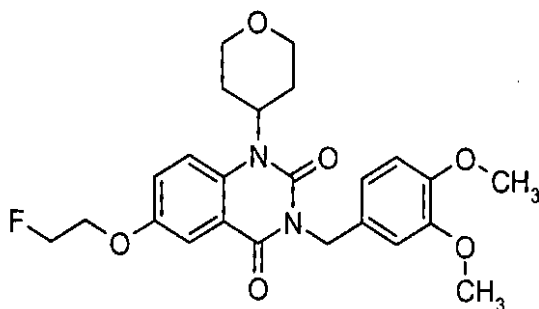
6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se añaden sucesivamente 0,125 g de difluoroetanol, 0,47 g de tributilfosfina y 0,38 g de DIAD a una disolución de 0,4 g del compuesto obtenido en la etapa 4.7 en 15 ml de THF. Se agita durante una noche a TA. Se evapora el medio de reacción
5 bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla EP/AcOEt (100/0, v/v) hasta (30/70) para proporcionar 0,38 g del producto esperado.

EJEMPLO 5 : Compuesto n°50

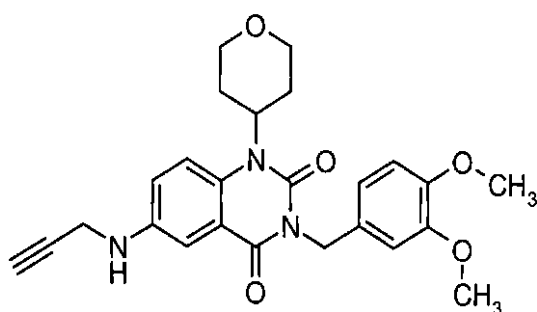
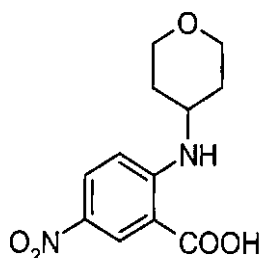
**Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-
10 il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**



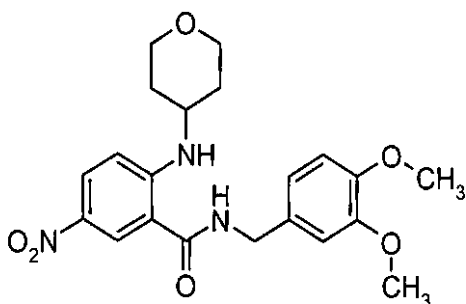
Se irradia bajo campo de microondas durante 1 min a 100°C una mezcla de 0,2 g de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, de 0,32 g de Cs₂CO₃ en 10 ml de DMF. Se añaden 0,169g de
15 fluoroetanol y se irradia la mezcla bajo campo de microondas durante 5 min a 140°C. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se recoge el resto en AcOEt y se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (80/20, v/v) para proporcionar 0,212 g del producto
20 esperado.

EJEMPLO 6 : 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**

**Etapa 6.1 :****ácido 5-nitro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzoico**

- 5 Se irradia bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C una mezcla de 5,1g de ácido 2-fluoro-5-nitro-benzoico, 6,21g de tetrahidro-2*H*-piran-4-amina en 5 ml de DMF. Se irradia una segunda vez durante 15 min a 100°C. Se repite la misma reacción sobre cantidades idénticas de reactivos. Se juntan las dos mezclas de reacción y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se recristaliza el resto en
- 10 AcOEt para proporcionar 6g de producto esperado.

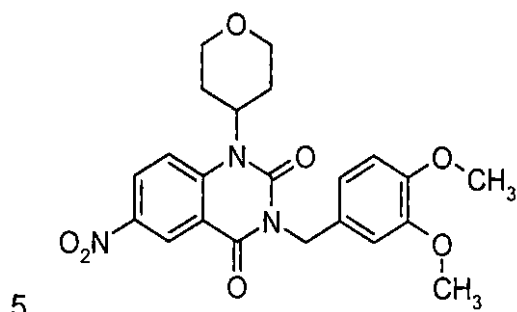
Etapa 6.2 :***N*-(3,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida**

- Se agita 30 min a TA una mezcla de 5,8 g del compuesto obtenido en la etapa
- 15 6.1, de 7,02 g de DIEA y de 12,38g de HBTU. Se añaden 4,37 g de veratrilamina y se agita una noche a TA. Se evapora bajo presión reducida y se recoge el resto en AcOEt. Se lava con agua y secuencialmente con una disolución de HCl 1N, con agua, con una disolución saturada de NaHCO₃, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión
- 20 reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (50/50, v/v) hasta (70/30, v/v) para proporcionar 7,7 g del producto

esperado.

Etapas 6.3 :

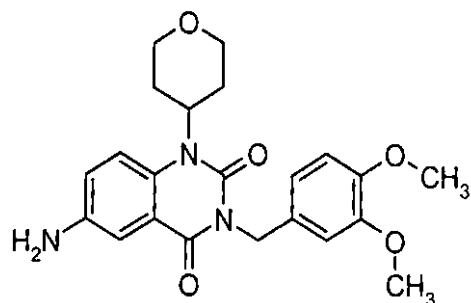
3-(3,4-dimetoxibencil)-6-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se añaden 15,19g de IBCF a una mezcla de 7,7 g del compuesto obtenido en la etapa 6.2, de 29,65 g de NaOH y de 3,14 g de sulfato de tetrabutilamonio en 618 ml de DCE. Se agita una noche a TA. Se filtra y se lava el filtrado con una disolución de HCl 1N, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/DCM (5/95, v/v) hasta (100/0, v/v) para proporcionar 7,35 g del producto esperado.

Etapas 6.4 :

6-amino-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



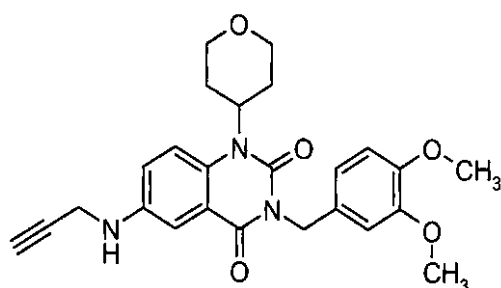
Se irradia bajo campo de microondas durante 10 min a 80°C una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa 6.3, de 0,36 g de formiato de amonio y de 0,24 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/DCM (0/100, v/v) hasta (100/0, v/v) para proporcionar el producto esperado.

Etapas 6.5 :

3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-ilamino)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

25

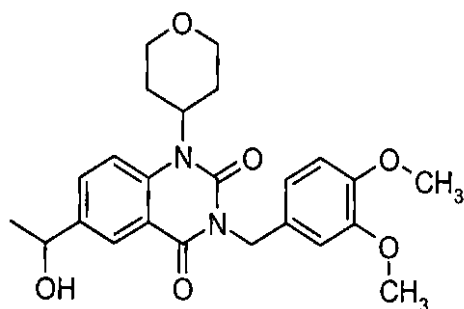
71



Se irradia bajo campo de microondas durante 3 h a 100°C, una mezcla de 0,25 g del compuesto obtenido en la etapa 6.4, de 0,094 g de bromuro de propargilo, de 0,12 g de K₂CO₃ y de 0,009 g de yoduro de sodio en 8,25 ml de DMF. Se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (0/100, v/v) hasta (2/98, v/v) para proporcionar 0,155 g del producto esperado.

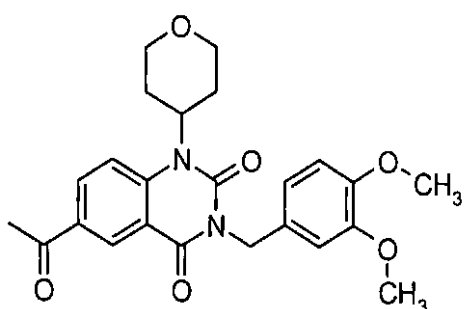
EJEMPLO 7 : Compuesto n°39

Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Etapla 7.1 :

6-acetil-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



15

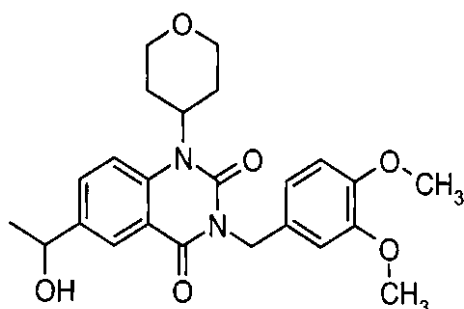
Se calienta durante 1h00 a 130°C y se agita durante 48h00 a TA una mezcla de 1g de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, de 1,3 ml de tributil(1-etoxivinil)estaño y de 0,04 g de Pd(PPh₃)₄ en 20 ml de tolueno. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se recoge el resto en AcOEt y se lava cuatro veces con HCl 4N y con agua. Se seca la fase orgánica

20

sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (80/20, v/v) para proporcionar 0,84 g del producto esperado.

Etapas 7.2 :

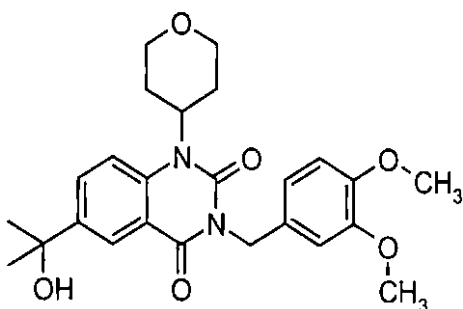
- 5 **3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**



- Se agita 2h00 a TA una mezcla de 0,154 del compuesto obtenido en la etapa 7.1, de 0,026 g de NaBH_4 en 30 ml de MeOH. Se añade agua y se neutraliza con HCl 1N. Se evapora bajo presión reducida y se recoge en DCM. Se filtra, se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,14 g del producto esperado.

EJEMPLO 8 : Compuesto n°43

- 15 **Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

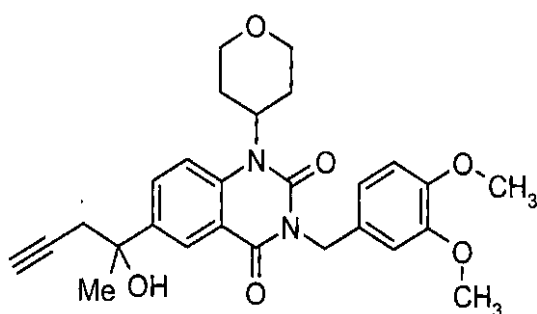


- Se añaden 0,1 g de 6-acetil-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona a una disolución de 0,143 g de yoduro de metil magnesio en 1 ml de Et_2O . Se agita 30 min a 0°C y una noche a TA. Se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,01 g del producto esperado.

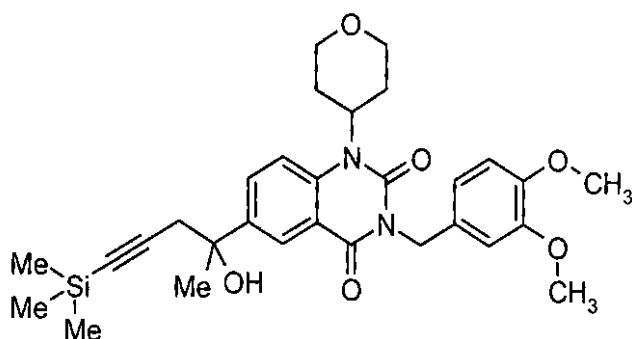
EJEMPLO 9 : Compuesto n°46

- Síntesis de 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**

73

**Etapla 9.1 :**

3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[1-hidroxi-1-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



5

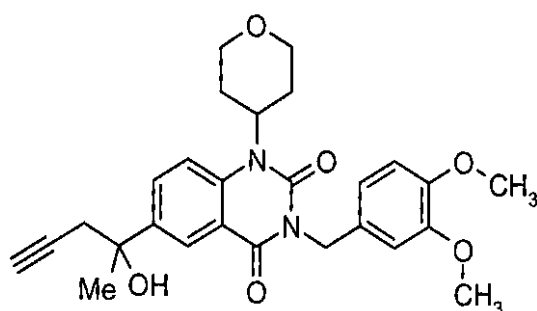
Se calienta durante 2h00 a reflujo y 2 días a TA, una mezcla de 0,1 g de 6-acetil-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, de 0,057 g de yoduro de potasio, de 0,01 g de cloruro de litio, de 0,019 g de galio y de 0,065 g de bromuro de trimetilsililpropargilo en 1 ml de THF. Se filtra la mezcla de reacción sobre celite y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (70/30, v/v) para proporcionar 0,112 g del producto esperado.

15

Etapla 9.2 :

3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metilbut-3-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

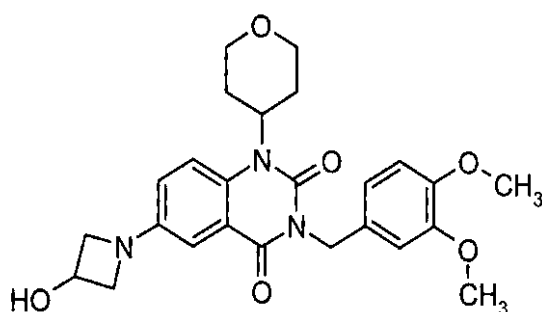
20



Se agita una noche a TA una mezcla de 0,112 g del compuesto obtenido en la etapa 9.1, de 0,031 g de fluoruro de cesio y de 0,003 g de fluoruro de tetrabutilamonio en 5 ml de DMF. Se evapora bajo presión reducida. Se recoge en DCM. Se lava con 5 agua, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,084 g del producto esperado.

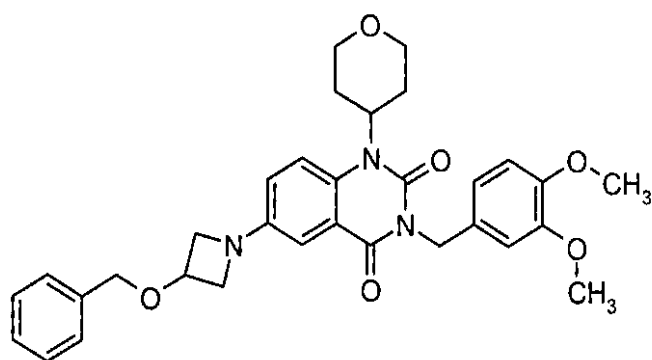
EJEMPLO 10 : Compuesto n°27

Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 10.1 :

6-[3-(benciloxi)azetidin-1-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



15

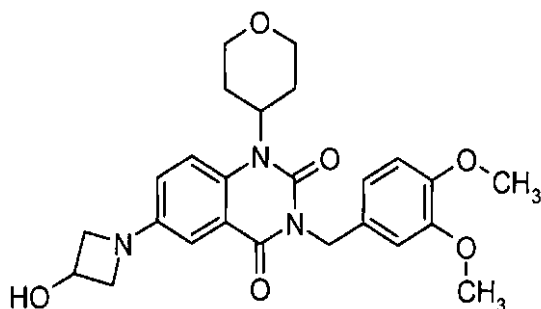
Se agita durante 4 días a TA una mezcla de 0,2 g de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, de 0,096 g de 3-benciloxi-azetidina, de 0,006 g de acetato de paladio, de 0,055 g de terc-butilato de sodio y de 0,01 ml de tributilfosfina en 4 ml de DMF. Se filtra la mezcla de reacción y

75

se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (20/80, v/v) para proporcionar 0,041 g del producto esperado.

Etapla 10.2 :

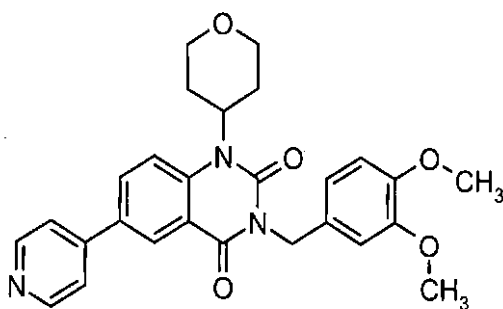
- 5 **3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**



- 10 Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 120°C una mezcla de 0,04 g del compuesto obtenido en la etapa 10.1, de 0,007 g de formiato de amonio y de 0,008 g de Pd/C (10%) en 7,2 ml de EtOH. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (100/0, v/v) hasta (95/5, v/v) para proporcionar 0,017 g del producto esperado.

EJEMPLO 11 : Compuesto n°3

- 15 **Síntesis de hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-piridin-4-il-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

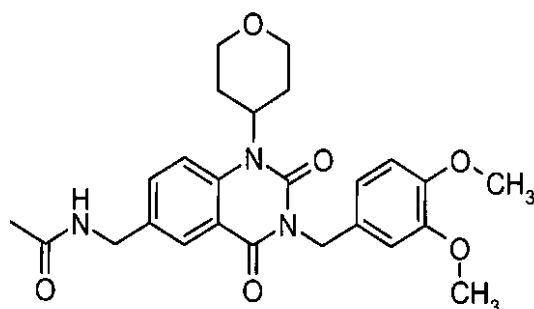


- 20 Se calienta durante 3h00 a 90°C una mezcla de 0,25 g de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, de 0,0776 g de ácido 4-piridinaborónico, de 1ml de una disolución acuosa 2N de K₂CO₃ y de 0,025 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 10ml de DMF. La mezcla de reacción se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/AcOEt (0/100, v/v) hasta (5/95, v/v) para proporcionar 0,17 g del producto esperado en forma de base libre. Se disuelve el

producto en 1ml de AcOEt y se añade 1ml de Et₂O y 0,5ml de una disolución de HCl 2N en Et₂O. Se filtra y se lava el precipitado con Et₂O. Se obtienen 0,193 g de hidrocloreuro del producto esperado.

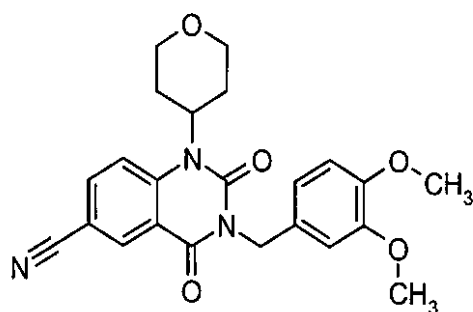
EJEMPLO 12 : Compuesto n°30

- 5 **Síntesis de N-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}acetamida**



Etapas 12.1 :

- 10 **3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carbonitrilo**

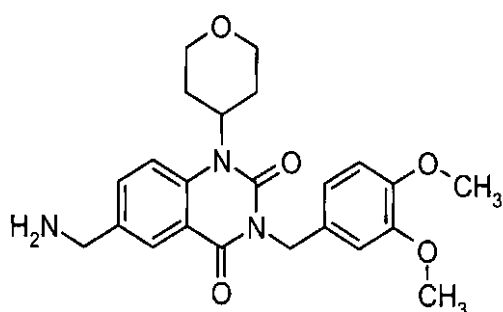


Se irradia bajo campo de microondas durante 3 min a 170°C una mezcla de 1,22g de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, de 0,3 g de cianuro de cinc y de 0,089 g de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) en 10 ml de DMF. Se añade AcOEt y se lava seis veces con agua. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (80/20, v/v) para proporcionar 0,804 g del producto esperado.

20

Etapas 12.2 :

6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

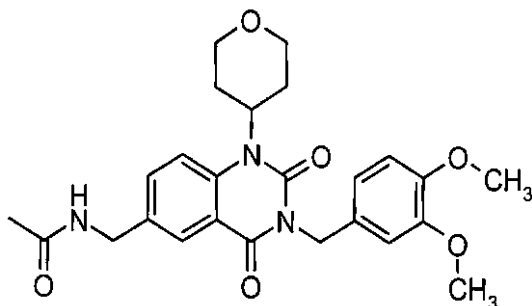


Se irradia bajo campo de microondas durante 1 min a 100°C una mezcla de 0,55 g del compuesto obtenido en la etapa 12.1, de 2,94 ml de complejo borano/dimetilsulfuro 2M en THF, en 15 ml de THF. Se recoge el medio de reacción en DCM. Se añaden 50 ml de HCl 1N y se deja con agitación 2h00 a TA. Se neutraliza con una disolución de sosa 2N. Se extrae con DCM, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en columna RP18 eluyendo con una mezcla agua/ACN (90/10, v/v) hasta (50/50, v/v) para proporcionar 0,23 g del producto esperado.

10

Etapas 12.3 :

N-([3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}acetamida



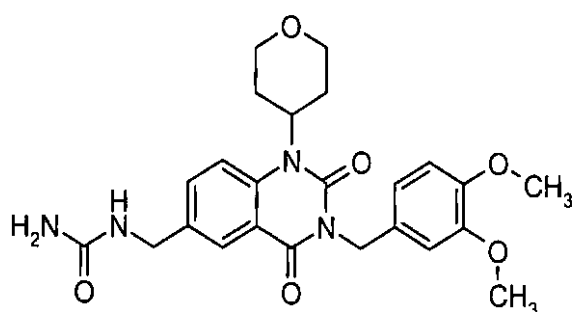
Se añaden a 0°C 0,066 g de anhídrido acético a una disolución de 0,23 g del compuesto obtenido en la etapa 12.2 y de 0,11 g de NEt₃ en 5 ml de DCM. Se agita a TA durante 2h00. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl. Se recupera la fase orgánica, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (99/1, v/v) hasta (95/5, v/v) para proporcionar 0,195 g del producto esperado.

20

EJEMPLO 13 : Compuesto n°31

Síntesis de 1-([3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}urea

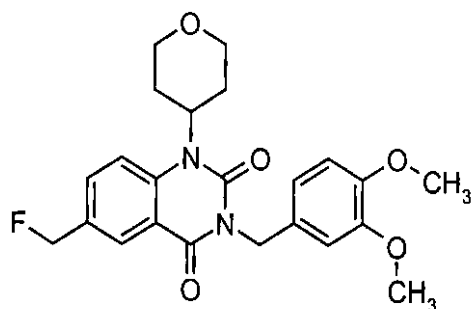
78



Se irradia bajo campo de microondas durante 4 min a 120°C una mezcla de 0,1 g de 6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il) quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, de 0,025 g de cianato de potasio en 2 ml de ácido acético. Se
5 evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (100/0, v/v) hasta (93/7, v/v) para proporcionar 0,06 g del producto esperado.

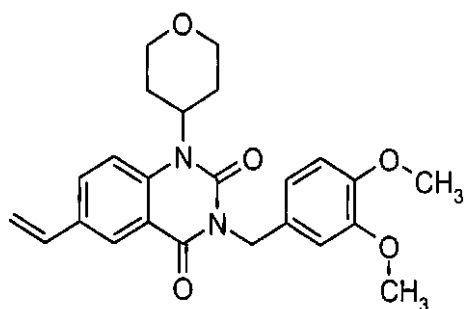
EJEMPLO 14 : Compuesto n°60

Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(fluorometil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona
10



Etapla 14.1 :

3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etenil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



15

Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 130°C una mezcla de 3,0 g de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-yodo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, de 3,64 g de tributilvinilestaño y de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de tolueno. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el
20 resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc (100/0, v/v) hasta (80/20,

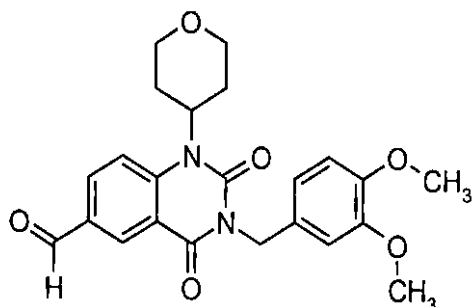
29

v/v) para proporcionar 1,4 g del producto esperado.

Etapla 14.2 :

3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carbaldehído

5

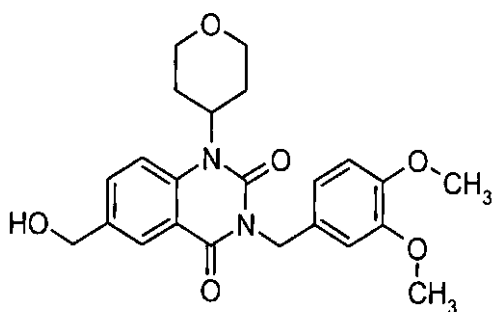


Se hace pasar un flujo de ozono durante 10 min en una disolución de 1,4 g del compuesto obtenido en la etapa 14.1 en 100 ml de DCM enfriada a -78°C. Se desgasea el medio de reacción con nitrógeno y se añaden 40 ml de dimetilsulfuro y se agita una noche a TA. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (100/0, v/v) hasta (60/40, v/v) para proporcionar 0,58 g del producto esperado.

Etapla 14.3 :

3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

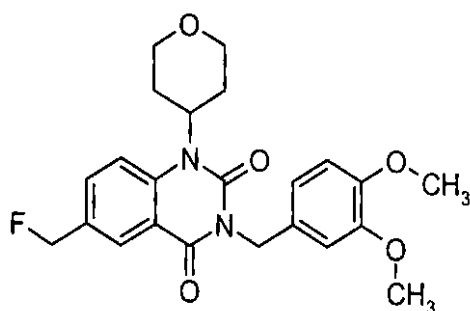
15



Se agita durante 30 min y a TA una mezcla de 0,575 g del compuesto obtenido en la etapa 14.2 y de 0,077 g de NaBH₄ en una mezcla de 20 ml de MeOH y de 10 ml de THF. Se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se recoge el resto en DCM. Se lava con una disolución saturada de NH₄Cl. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida para proporcionar 0,554 g del producto esperado.

Etapla 14.4 :

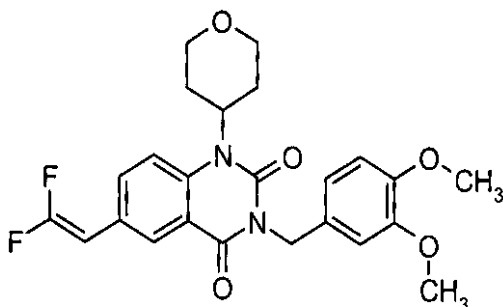
3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(fluorometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se añaden gota a gota 0,11 ml de DAST a una disolución de 0,1 g del compuesto obtenido en la etapa 14.3 en 2 ml de DCM enfriada a -78°C . Se agita 2h00 a -78°C y se deja que el medio de reacción vuelva a TA. Se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO_3 . Se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (95/5, v/v) hasta (30/70, v/v) para proporcionar 0,032 g del producto esperado.

EJEMPLO 15 : Compuesto n°59

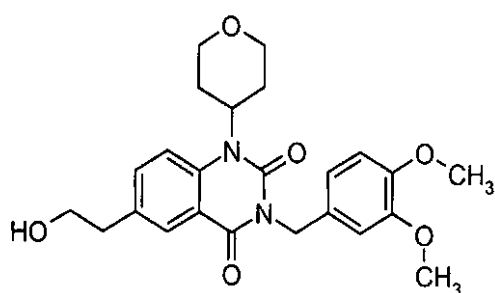
10 Síntesis de 6-(2,2-difluoroetenil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se añade, a 0°C , una disolución de 0,121 mg CBr_2F_2 , de 0,096 g de HMPT en 0,5 ml de DME a una disolución de 0,12 g de 3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carbaldehído, de 0,096 g de HMPT en 0,5 ml de DMF. Se agita una noche a TA. Se añade a 0°C una disolución acuosa de NaHCO_3 al 10%. Se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (80/20, v/v) para proporcionar 0,023 g del producto esperado.

EJEMPLO 16 : Compuesto n°24

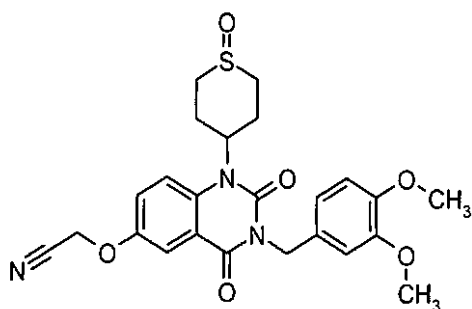
Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Se añaden, a 0°C, 0,95 ml de una disolución 1N de complejo BH₃.THF en THF a una mezcla de 0,1 g de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etenil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 2 ml de THF. Se deja que el medio de reacción vuelva a TA y se agita durante 1h00. Se añaden 2 ml de sosa 1N y 2 ml de agua oxigenada al 30%. Se calienta a reflujo durante 1h00. Se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (80/20, v/v) hasta (40/60) para proporcionar 0,057 g del producto esperado.

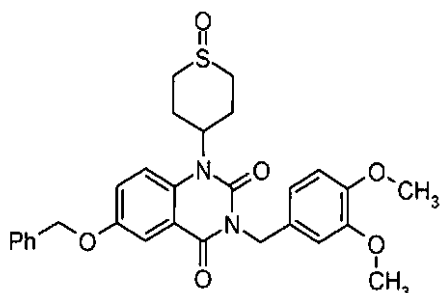
10 **EJEMPLO 17 : Compuestos isómeros nº17 y 18**

Síntesis de {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



Etapla 17.1 :

15 **6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona**

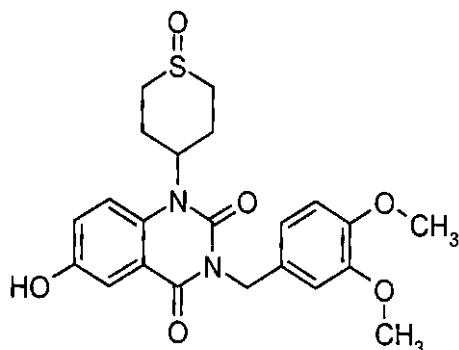


Se agita a TA durante la noche una mezcla de 0,9 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 0,445 g de peryodato de sodio en 20 ml de una mezcla MeOH/EtOH/agua (5/5/1, v/v/v). Se

evapora bajo presión reducida. Se añade agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (100/0, v/v) hasta (95/5, v/v) para proporcionar 0,99 g del producto esperado.

5 **Etapla 17.2 :**

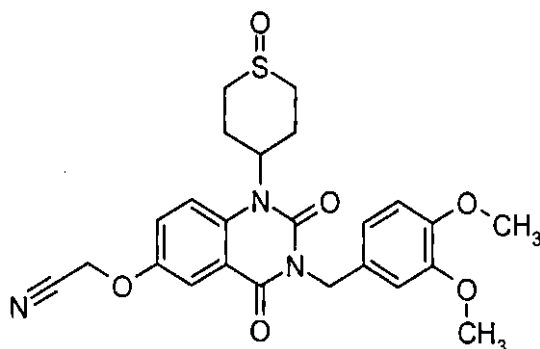
3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(1-óxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se irradia bajo campo de microondas durante 3 min a 140°C una mezcla de
10 0,57 g del compuesto obtenido en la etapa 17.1, de 10 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en columna RP18 eluyendo con una mezcla ACN/agua (10/90, v/v) hasta (50/50, v/v) para proporcionar 0,443 g del producto esperado en forma de una mezcla de 2 isómeros.

Etapla 17.3 :

15 **[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]acetonitrilo**

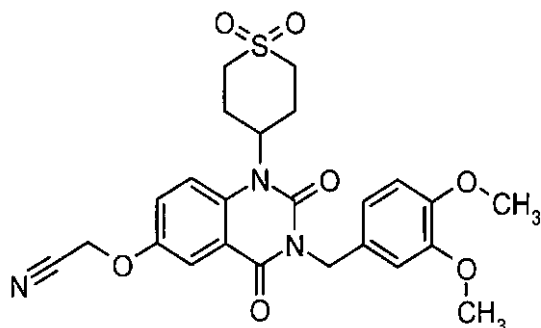


Se irradia bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C una mezcla de
0,265 g del compuesto obtenido en la etapa 17.2, de 0,086 g de bromoacetonitrilo y de
20 0,39 g de Cs_2CO_3 en 1 ml de DMF. Se evapora bajo presión reducida la mezcla de reacción. Se recoge en DCM, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (0,5/99,5, v/v) hasta (5/95, v/v) para

proporcionar 128 mg del isómero menos polar (compuesto n° 17) y 98 mg del isómero más polar (compuesto n° 18).

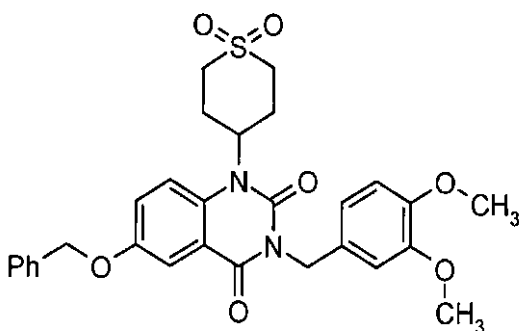
EJEMPLO 18 : Compuesto n° 14

Síntesis de {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



Etapla 18.1 :

6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



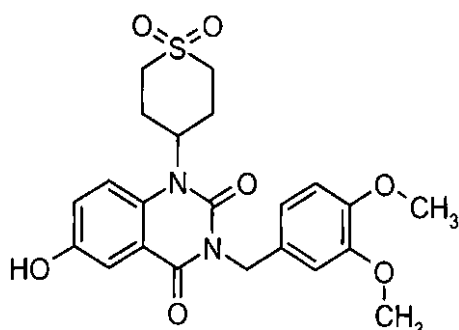
10

Se agitan a TA durante la noche 0,55 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 0,196 g de Oxone® en 100 ml de una mezcla MeOH/agua (10/1) (v/v). Se evapora bajo presión reducida. Se añade agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/AcOEt (50/50, v/v) hasta (0/100, v/v) para proporcionar 0,454 g del producto esperado.

20

Etapla 18.2 :

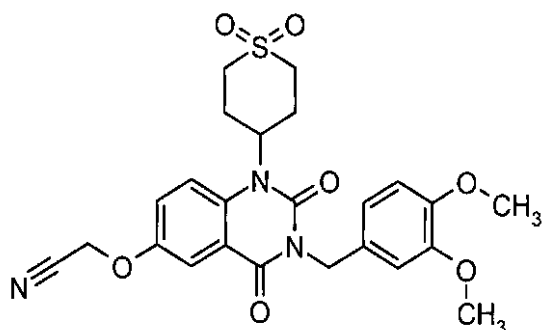
3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se irradia bajo campo de microondas durante 10 min a 180°C una mezcla de 0,42 g del compuesto obtenido en la etapa 18.1, de 3,66 g de ácido fórmico. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (100/0, v/v) hasta (90/10, v/v) para proporcionar el producto esperado.

Etapas 18.3

{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



10

Se irradia bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C una mezcla de 0,055 g del compuesto obtenido en la etapa 18.2, de 0,017 g de bromoacetonitrilo y de 0,078 g de Cs₂CO₃ en 2 ml de DMF. Se evapora bajo presión reducida la mezcla de reacción. Se recoge en DCM, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (0,5/99,5, v/v) hasta (5/95, v/v) para proporcionar 0,043 g del producto esperado.

La invención tiene por objeto un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula general (I), empleando dicho procedimiento un intermedio de fórmula (VIII), (X), (XVI), (XVII), (XXIII) y/o (XXIV), así como dichos intermedios de síntesis definidos anteriormente.

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que han mostrado su interés como sustancias terapéuticamente activas.

1) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos según la invención frente a PDE7

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la PDE7 se mide mediante un ensayo enzimático basado en la separación del AMPc radiactivo (sustrato de la PDE7) del 5'-AMP radiactivo (producto de la reacción enzimática) por cromatografía en capa fina sobre polietilenimina (PEI) celulosa, después de parar la reacción enzimática. El 5'-AMP se extrae cuantitativamente de la PEI celulosa y su radiactividad se mide mediante un contador de centelleo líquido.

La actividad inhibidora de los compuestos de fórmula (I) frente a la PDE7 se representa por la constante de inhibición CI_{50} , definida como la concentración del compuesto (inhibidor) ensayado en el ensayo que permite reducir un 50% la actividad enzimática de la PDE7. Cuanto más bajos son los valores de CI_{50} , los compuestos son inhibidores más potentes.

o Material

El [^3H]-AMPc (NET 275; 25 a 40 Ci/mmol) se obtuvo de Perkin Elmer (NEN Life Sciences, Boston, Estados Unidos), el rolipram de Sigma (St Louis, MO, Estados Unidos), las hojas de polietilenimina celulosa F en plástico para cromatografía en capa fina de Merck (Darmstadt, Alemania). Los demás productos utilizados son de origen comercial.

o Enzima

La PDE7 humana se purificó parcialmente a partir de la línea celular HUT-78 según un método análogo al descrito por Bloom y Beavo (Proc Natl Acad Sci USA, (1996) 93, 14188-14192). La preparación de la enzima obtenida se conserva a $-80^{\circ}C$ en un tampón que contiene 20 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 5 mM de $MgCl_2$, 4 mM de EDTA, 1 mM de ditiotreitól y 20% de glicerol. Al estar la PDE7 parcialmente purificada contaminada con PDE4, es necesario añadir 10 μM de rolipram (inhibidor selectivo de PDE4) en el ensayo enzimático para inhibir totalmente la actividad PDE4. La constante de Michaelis (K_m) de la PDE7 para el AMPc, medida mediante el ensayo radioquímico descrito a continuación, es 21 nM.

30

o Disoluciones de compuestos según la invención

Los compuestos de fórmula (I) a ensayar como inhibidores de PDE7 se ponen en disolución en DMSO a una concentración de 10 mM. Estas disoluciones se diluyen

en cascada en DMSO para obtener las disoluciones de concentraciones deseadas. Estas últimas se diluyen por veinte en el tampón de ensayo para proporcionar disoluciones al 5% de DMSO. Estas últimas se diluyen finalmente por cinco en el ensayo enzimático.

- 5 La disolución de rolipram (añadida en el ensayo para inhibir totalmente la actividad PDE4 contaminante) se prepara de manera idéntica y aporta un 1% de DMSO al ensayo enzimático.

○ Ensayo enzimático PDE7

- El ensayo se realiza en tubos Eppendorf de 1,5 ml que contienen 40 mM de
- 10 Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de suero de buey, 0,25 μCi de $[^3H]$ -AMPc (correspondiente a una concentración de AMPc comprendida entre 60 y 100 nM), 10 μM de rolipram y la PDE7 en un volumen final de 100 μl . El ensayo se realiza en ausencia (muestra control) o en presencia (muestra tratada) de los compuestos ensayados como inhibidores de PDE7. La concentración
- 15 final de DMSO en el ensayo es 2%. La reacción se inicia por la adición de la enzima y las muestras se mantienen a temperatura ambiente durante 30 minutos. La dilución enzimática se ajusta de manera que se obtiene una tasa de conversión de 10 a 15%. La reacción enzimática se para por inmersión de los tubos Eppendorf tapados en un baño-maría a 100°C durante 3 minutos. Los blancos (reacción parada inmediatamente
- 20 después de la adición de la enzima) se incluyen en cada experimento. Las muestras se centrifugan a 10.000xg durante 1 minuto y una alícuota de 10 μl de sobrenadante se deposita a 2 cm del borde inferior de una hoja de PEI celulosa en la que se han depositado previamente 10 μg de AMPc y 10 μg de 5'-AMP. Para facilitar la migración y el cortado posterior de las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP, se
- 25 delimitan 18 vías de migración de 1 cm de ancho por placa raspando la celulosa con una espátula sobre 1 mm de ancho. Las placas se desarrollan en toda su longitud con una disolución 0,30 M de LiCl en agua por cromatografía ascendente. El 5'-AMP ($R_f = 0,20$) y el AMPc ($R_f = 0,47$) se visualizan bajo luz U.V. a 254 nm. Las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP se cortan y el nucleótido se extrae cuantitativamente
- 30 en viales de contaje con 2 ml de una disolución que contiene 16 M de ácido fórmico y 2 M de formato de amonio en agua (agitador giratorio durante 15 min). Después de añadir 10 ml de líquido de centelleo (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la radiactividad se cuenta mediante un contador de centelleo líquido (modelo 1414, Perkin Elmer / Wallac). Cada ensayo se realiza en duplicado. La radiactividad

asociada específicamente al 5'-AMP formado en la reacción enzimática se obtiene restando el valor medio de los blancos del valor medio de los controles (o de las tratadas).

El porcentaje de inhibición de la PDE7 a una concentración dada del compuesto ensayado (inhibidor) se calcula mediante la ecuación : $I\% = \frac{[\text{valor medio de los controles} - \text{valor medio de las tratadas}]}{[\text{valor medio de los controles} - \text{valor medio de los blancos}]} \times 100$

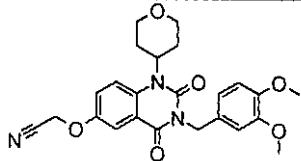
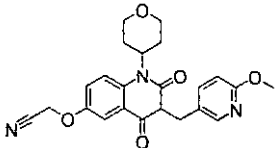
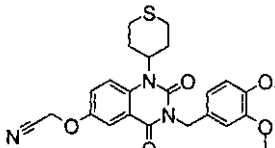
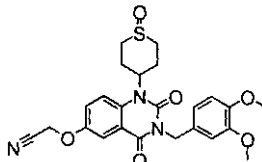
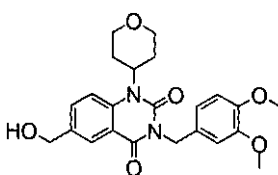
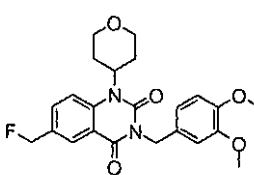
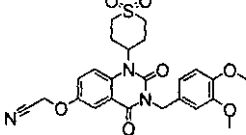
La CI_{50} es la concentración del compuesto (inhibidor) ensayado en el ensayo que permite reducir un 50% la actividad enzimática de la PDE7.

10 o Resultados

A título de ejemplos ilustrativos y no limitativos, se indican a continuación los valores de CI_{50} de las quinazolinadionas siguientes, que inhiben la PDE7, en la **tabla 2** siguiente. En estos ejemplos, las CI_{50} se han medido a una concentración de AMPc igual a aproximadamente 4 veces el valor de la K_m de la enzima para el AMPc.

15

TABLA 2

N°	Compuesto según la invención	CI50 (en μM)
2		0,0089
9		0,016
11		0,0055
17		0,0061
45		0,061
60		0,012
14		0,23

2) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos según la

invención frente a PDE8

Utilizando para PDE8 un ensayo enzimático equivalente al descrito para PDE7, el compuesto n° 64 inhibe la PDE8 un 59% a 0,1 μ M.

Los compuestos según la invención han mostrado su interés como sustancias
5 terapéuticamente activas. El o los compuestos de fórmula (I) según la invención puede o pueden ser útil(es) como medicamento(s) o para la preparación de medicamento(s).

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención o una sal de adición de este compuesto a un ácido
10 farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden ser útiles como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) principalmente al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades inflamatorias o
15 inmunoinflamatorias.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden ser útiles como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) principalmente al tratamiento y/o a la prevención de asma, bronconeumopatía crónica obstructiva (COPD), rinitis alérgica, alergias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, miastenia
20 grave, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso diseminado, poliartritis reumatoide, diabetes, esclerosis en placas.

Los compuestos según la invención pueden ser útiles en el marco del tratamiento y/o de la prevención de rechazos de transplante de órganos, en particular para impedir los fenómenos de rechazos y/o en los tratamientos de reacciones
25 inmunoinflamatorias después de dichos trasplantes, en el tratamiento y/o la prevención de determinados tipos de cánceres tales como, por ejemplo, osteosarcoma y adenocarcinoma, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades óseas tales como, por ejemplo, osteopenia y osteoporosis, en el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia renal aguda, o en el tratamiento y/o la prevención del dolor, en particular
30 el dolor neuropático y el dolor visceral.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse igualmente como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) a tratar al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular.

Como enfermedades cardiovasculares, se pueden citar, por ejemplo, (i) las enfermedades coronarias, (ii) las enfermedades del músculo cardíaco, (iii) las enfermedades de las válvulas cardíacas, (iv) las enfermedades del pericardio, (v) las enfermedades del ritmo cardíaco y las enfermedades de la conducción cardíaca y (vi) las enfermedades de los vasos.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I), según la invención, pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) a tratar y/o a prevenir la aparición de infarto de miocardio, en particular disfunciones cardíacas contráctiles debidas a un infarto de miocardio, enfermedades asociadas a lesiones de perfusión del músculo cardíaco y/o esquelético, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, restenosis arterial después de angioplastia con o sin presencia de prótesis endovascular, aterosclerosis y sus complicaciones tales como, por ejemplo, ruptura de la placa, aneurisma y enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, cardiopatías dilatadas y miocarditis de origen viral y/o bacteriano.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención, pueden ser útiles como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) principalmente al tratamiento y/o a la prevención de trastorno(s) asociado(s) al sistema nervioso central (abreviado SNC) y/o asociado(s) al sistema nervioso periférico (abreviado SNP).

Los compuestos de fórmula (I) según la invención, pueden ser particularmente útiles como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastorno(s) psiquiátrico(s) y/o de trastorno(s) neurológico(s).

Según la invención los compuestos de fórmula (I), según la invención, pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastornos psiquiátricos elegidos entre ansiedad, depresión, trastornos del humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis, trastornos asociados a la esquizofrenia, trastornos de falta de atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos, trastornos asociados a la utilización de sustancias psicotropas, principalmente en el caso de un abuso de una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia alcohólica y/o la dependencia nicotínica, migraña, estrés, trastornos asociados a las enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos mnésicos, trastornos cognitivos, en particular demencias seniles, trastornos asociados a la

enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de atención o de vigilancia, isquemia, trastornos asociados a los traumatismos craneales, trastornos asociados a las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, incluyendo corea y corea de Huntington.

- 5 Según la invención los compuestos de fórmula (I), según la invención, pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastornos neurológicos, que pueden traducirse en anomalías del movimiento o trastornos motores, asociados a una patología elegida entre disquinesias, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano post-
10 encefalítico, distonías dopa-sensibles, síndrome de Shy-Drager, síndrome de trastornos de movimientos periódicos de las extremidades (PLMD), síndrome de movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas (RLS).

- Según la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse como
15 medicamentos o para fabricar un medicamento destinado(s) al tratamiento de al menos una anomalía del movimiento o un trastorno motor asociado a la enfermedad de Parkinson, eligiéndose en particular dicha anomalía del movimiento o dicho trastorno motor entre un temblor en reposo, una rigidez, una bradiquinesia y una deficiencia de los reflejos posturales.

- 20 Según la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse como medicamentos o para fabricar un medicamento destinado(s) a la prevención y/o al tratamiento de trastornos neurológicos que se traducen en anomalías del movimiento o trastornos motores, asociados a traumatismos de la médula espinal, en particular en el tratamiento de los traumatismos espinales. En el sentido de la presente invención,
25 se entiende por traumatismo de la médula espinal, las patologías agudas o crónicas que tienen un origen externo y que destruyen los tractos y/o las neuronas espinales, y que sobrevienen por ejemplo por una caída, un choque, un aplastamiento o un accidente de tráfico.

- Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse,
30 principalmente, como medicamentos o para fabricar un medicamento destinado(s) a la prevención y/o al tratamiento de trastornos :

- asociados a la esquizofrenia, en particular (i) en la prevención y/o el tratamiento de los síntomas positivos o negativos y/o (ii) en la prevención y/o el tratamiento de déficits mnésicos ;

- asociados a la enfermedad de Parkinson, en particular (i) en la prevención y/o el tratamiento sintomático de los trastornos motores, de la depresión y/o de los trastornos cognitivos y/o en su tratamiento de fondo (neuroprotector) ; y/o

- asociados a la enfermedad de Alzheimer, en particular (i) en la prevención y/o el tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos y/o de los trastornos comportamentales (agresividad, depresión) y/o (ii) en su tratamiento de fondo (neuroprotector).

La utilización de los compuestos de fórmula general (I), como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) a tratar las afecciones, enfermedades o síndromes mencionados anteriormente forma parte integrante de la invención, y en particular los compuestos de fórmula (I) elegidos entre los compuestos nº1 a 68 de la tabla 1 anterior.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de las afecciones, trastornos, síndromes o enfermedades mencionados anteriormente.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración

tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos según la invención pueden utilizarse en cremas, geles, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención, en particular un compuesto de fórmula (I) elegido entre los compuestos nº1 a 68 de la tabla 1 anterior, en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

	Compuesto de fórmula (I) según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
10	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

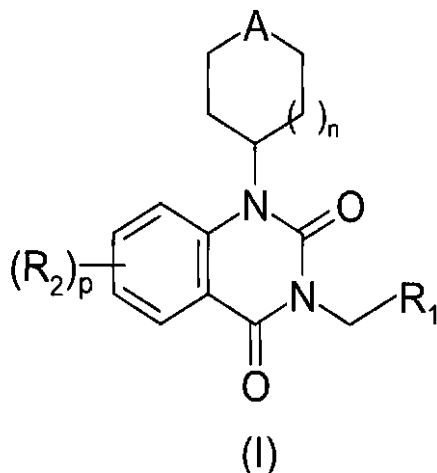
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,5 mg a 800 mg de principio activo por individuo, más particularmente de 0,5 mg a 200 mg, según la forma galénica.

Puede haber casos en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas: dichas dosificaciones no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento y/o de prevención de las afecciones, trastornos, síndromes o enfermedades indicados anteriormente que comprende administrar, a un paciente, una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o de al menos una de sus sales, hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente :



5 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 0, 1 ó 2 ;

➤ R₂ representa un átomo o un grupo elegido entre:

- un átomo de hidrógeno,
- 10 • 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
- 15 -NH₂, con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, con un grupo alquínilo, con un grupo alquenilo, con un grupo -NHC(O)Rb y/o con un grupo -NHC(O)-NRbRc, definiéndose Rb y Rc a continuación,
- un grupo -ORa, definiéndose Ra a continuación,
- 20 • un grupo NRbRc, definiéndose Rb y Rc a continuación,
- un grupo C(O)alquilo(C₁-C₆),
- un grupo alquenilo o un grupo alquínilo, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con al menos un hidroxilo o con al menos un átomo de halógeno ;
- 25 • un grupo alquil-S-,
- alquil-S(O)-, y

95

- 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 R₂ o los grupos R₂ pueden ser respectivamente idénticos o diferentes;

- 5 ➤ R₁ representa un grupo arilo, arilalquilo o un grupo heteroarilo, estando dichos grupos sustituidos opcionalmente con (i) un átomo R₃ o un grupo R₃, o con (ii) 2 ó 3 átomos y/o grupos R₃, siendo dichos grupos o átomos R₃ respectivamente idénticos o diferentes,

sabiendo que R₃ representa:

- 10 ■ un átomo de hidrógeno,
 ■ un átomo de halógeno,
 ■ un grupo hidroxil,
 ■ un grupo ciano,
 ■ un grupo -SCF₃,
- 15 ■ un grupo nitro,
 ■ un grupo -S(O)₀₋₂-alquilo, un grupo -S(O)₀₋₂-heterocicloalquilo, un grupo -O-SO₂-arilo o O-SO₂-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,
- 20 ■ 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(C₁-C₆), 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(C₁-C₆),
- 25 ■ un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C₁-C₆),
 ■ un grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente con :
- 30 - 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(C₁-C₆), con uno o varios grupo(s) alquilo(C₁-C₆), 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
- 5 - 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,
- 10 ■ 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,
- 15 - 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
- 20 - 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-
- 25 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
- 30 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

97

halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo 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

- 5 ■ 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,
- 10 ○ 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) hidroxilo, con un grupo arilo o arilalquilo, con uno o varios grupo(s) ciano y/o con un grupo -C(O)NR_bR_c, definiéndose R_b y R_c a continuación,
- 15 ○ 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
- 20 átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, 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),
- 25 ○ un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- un grupo arilo o arilalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno;

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

- 30 ➤ Sabiendo que en los grupos -NR_bR_c, R_b y R_c 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 la reivindicación anterior, caracterizado porque n es igual a 1 ;

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

3. 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.

4. 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 alquínico, 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 alquénico,
- 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 alquínico(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 alquínico (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 alqueno sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno ;

5

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

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

10

- un átomo de halógeno elegido entre bromo, flúor y yodo,
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo nitró,
- un grupo ciano,
- un grupo arilo o heteroarilo elegido entre fenilo y piridinilo,

15

- un grupo alquilo (C₁-C₆), sustituidos opcionalmente con una función -NH₂, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, con un grupo alquino, 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 alqueno,

20

- 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) hidroxilo, 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,

25

- un grupo cicloalquilo(C₁-C₆),
- un grupo alquino(C₂-C₆),
- un bencilo,

30

- un grupo NRbRc, eligiéndose Rb entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con un grupo alquino (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 hidroxilo ;

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

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

5 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) R₂ se eligen entre :

- un átomo de halógeno, y
- un grupo -ORa, eligiéndose Ra entre :

10 o un átomo de hidrógeno, y

o un grupo alquilo(C₁-C₆) 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.

7. 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) R₂ se eligen entre :

- un átomo de flúor, y
- un grupo -ORa, eligiéndose Ra entre :

o un átomo de hidrógeno, y

20 o un grupo alquilo(C₁-C₆) 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.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₁ es un fenilo o un piridinilo, sustituidos opcionalmente con (i) un átomo R₃ o un grupo R₃ o (ii) con dos átomo(s) y/o grupo(s) R₃, siendo entonces las combinaciones posibles :

- o bien dos átomos R₃, idénticos o diferentes,
- o bien un átomo R₃ y un grupo R₃,
- o bien dos grupos R₃, idénticos o diferentes,

30 eligiéndose R₃ entre los grupos hidroxí y alcoxi(C₁-C₆), estando dichos grupos alcoxi(C₁-C₆) 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.

9. 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 :

- 5 o bien dos átomos R_3 , idénticos o diferentes,
 o bien un átomo R_3 y un grupo R_3 ,
 o 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 ;
 10 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

10. 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 ;
- 15 - 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 ;
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - compuesto n°9 : ({3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}oxi)acetonitrilo
- compuesto n°10 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°11 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-

- 1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo (isómero 1)
 - 10 - compuesto n°16 : 2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo (isómero 2)
 - 15 - compuesto n°19 : 2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo - metano (1:1) (enantiómero 2)
 - 20 - 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-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]-2-metilpropanamida
 - 25 - 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
 - 30 - 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-hidroxiazetidín-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
 - compuesto n°28 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(prop-2-in-1-ilamino)-1-(tetrahidro-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)-
- 5 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)
- 10 - 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-
- 15 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
- 20 - 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-
- 25 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
- 30 - compuesto n°43 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-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
- 5 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
- 10 - 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
- 15 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
- 20 - compuesto n°55 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[[1-(1R)-1-metilpropil]oxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n°56 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[[1-(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
- 25 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
- 30 - 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
- 10 - 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;
- 15 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

11. 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.

- 20 12. 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.

- 25 13. Utilización de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como medicamento o para la preparación de un medicamento.

14. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de al menos una enfermedad inflamatoria o inmunoinflamatoria.

- 30 15. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de asma, bronconeumopatía crónica obstructiva (COPD), rinitis alérgica, alergias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, miastenia grave, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso diseminado, poliartritis

reumatoide, diabetes y esclerosis en placas.

16. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los fenómenos de rechazos durante un transplante y/o de las reacciones inmunoinflamatorias después de un transplante, al tratamiento y/o la prevención de determinados tipos de cánceres tales como osteosarcoma y adenocarcinoma, al tratamiento y/o la prevención de enfermedades óseas tales como osteopenia y osteoporosis, al tratamiento y/o la prevención de insuficiencia renal aguda, al tratamiento y/o la prevención del dolor, el dolor neuropático y el dolor visceral.

17. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular.

18. Utilización según la reivindicación anterior, caracterizada porque la enfermedad cardiovascular se elige entre (i) las enfermedades coronarias, (ii) las enfermedades del músculo cardíaco, (iii) las enfermedades de las válvulas cardíacas, (iv) las enfermedades del pericardio, (v) las enfermedades del ritmo cardíaco y las enfermedades de la conducción cardíaca y (vi) las enfermedades de los vasos.

19. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado a tratar y/o a prevenir la aparición de infarto de miocardio, disfunciones cardíacas contráctiles debidas a un infarto de miocardio, enfermedades asociadas a lesiones de reperfusión del músculo cardíaco y/o esquelético, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, restenosis arterial después de angioplastia con o sin presencia de prótesis endovascular, aterosclerosis y sus complicaciones, ruptura de la placa, aneurisma y enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, cardiopatías dilatadas y miocarditis de origen viral y/o bacteriano.

20. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de trastorno(s) asociado(s) al sistema nervioso central y/o asociado(s) al sistema nervioso periférico.

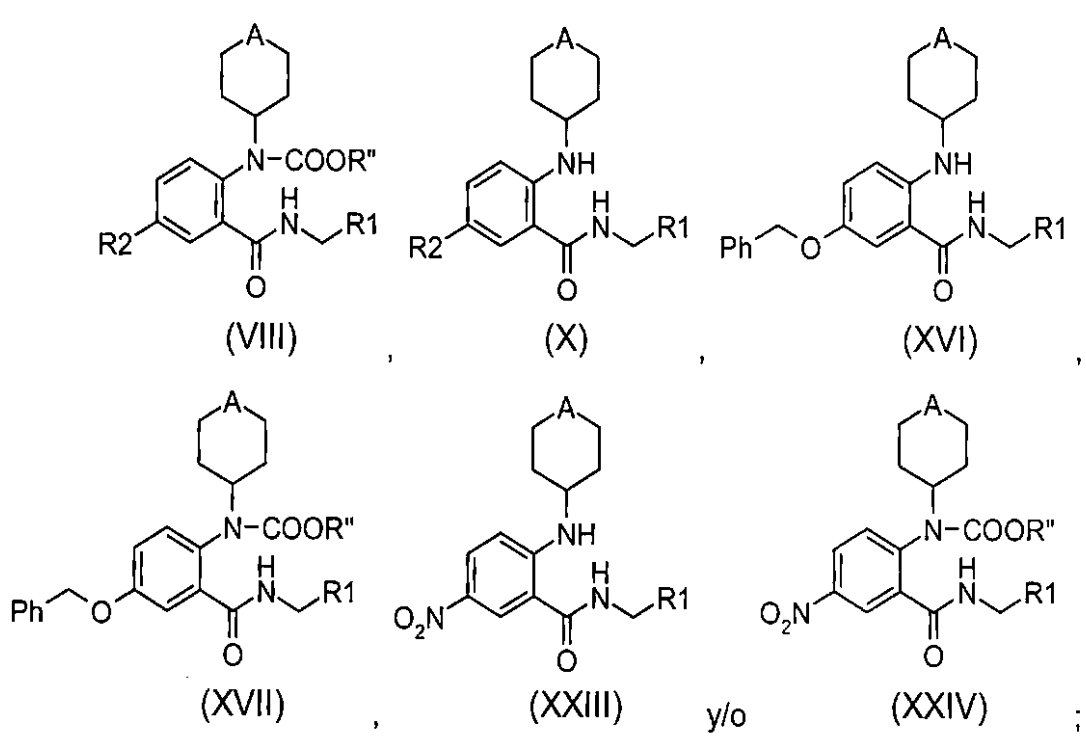
21. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al

tratamiento y/o a la prevención de trastorno(s) psiquiátrico(s) y/o trastorno(s) neurológico(s).

22. Utilización según la reivindicación anterior, caracterizada porque (i) el trastorno psiquiátrico se elige entre ansiedad, depresión, trastornos del humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis, trastornos asociados a la esquizofrenia, trastornos de falta de atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hipercinéticos, trastornos asociados a la utilización de sustancias psicotropas, en el caso de un abuso de una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia alcohólica y/o la dependencia nicotínica, migraña, estrés, trastornos asociados a las enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos mnésicos, trastornos cognitivos, demencias seniles, trastornos asociados a la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de atención o de vigilancia, isquemia, trastornos asociados a los traumatismos craneales, trastornos asociados a las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, incluyendo corea y corea de Huntington y porque (ii) el trastorno neurológico, que puede traducirse en anomalías del movimiento o trastornos motores, está asociado a una patología elegida entre disquinesias, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano post-encefalítico, distonías dopa-sensibles, síndrome de Shy-Drager, síndrome de trastornos de movimientos periódicos de las extremidades (PLMD), síndrome de movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas (RLS).

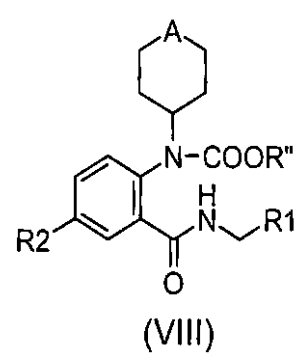
23. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de trastornos neurológicos que se traducen en anomalías del movimiento o trastornos motores, asociados a traumatismos de la médula espinal.

24. Procedimiento de síntesis de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se emplea un intermedio de fórmula :



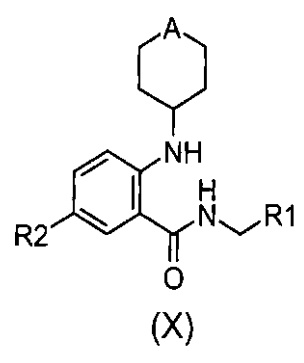
En el que A, R₁, R₂, R'' se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5 25. Compuesto de fórmula :



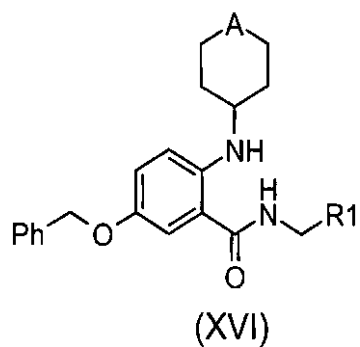
caracterizado porque R₂ y A son tales como se han definido en la reivindicación 1 y porque R'' es un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido.

26. Compuesto de fórmula :



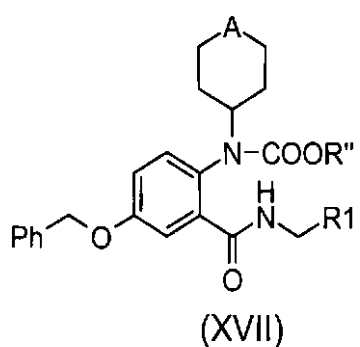
caracterizado porque R1, R2 y A son tales como se han definido en la reivindicación 1.

27. Compuesto de fórmula :



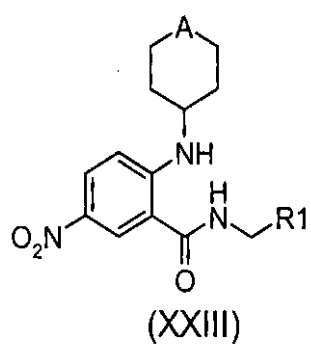
5 caracterizado porque R1 y A son tales como se han definido en la reivindicación 1.

28. Compuesto de fórmula :



caracterizado porque R1 y A son tales como se han definido en la reivindicación 10 1 y R'' es un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido.

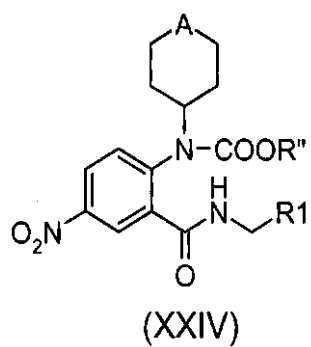
29. Compuesto de fórmula :



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

1.

30. Compuesto de fórmula :



5

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.

10

15

Resumen:

La invención tiene por objeto los derivados de quinazolinadiona de fórmula general (I)
5 con A un átomo de azufre o de oxígeno o un grupo sulfóxido o sulfona, sus procedimientos de obtención y sus aplicaciones terapéuticas tal como cáncer, diabetes, enfermedades musculares, óseas, cardiovasculares, del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico entre otras.

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. 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

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/54284 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; OKU TERUO [JP]; SAWADA KOZO [JP]; KUR) 28 October 1999 (1999-10-28) * abstract; examples 10, 47/1, 47/2, 86	26, 29
Y	WO 2008/133155 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOGA YUJI [JP]; OKUDA TAKAO [JP]; KAMIKUBO T) 6 November 2008 (2008-11-06) résumé; page 54, composé 39; page 56, composé 45; revendication 1	1, 3-9, 17-19
Y	-& DATABASE WPI Week 2009 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-A77118 XP002554032 -& WO 2008/133155 A (ASTELLAS PHARMA INC) 6 November 2008 (2008-11-06) * abstract	1, 3-9, 17-19
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2010

Date of mailing of the international search report

25/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050664

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 638 567 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 15 February 1995 (1995-02-15) page 56, line 19 - line 22; claim 1	1,3-9, 17-19
Y	LOWE J A ET AL: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinone Inhibitors of Calcium-Independent Phosphodiesterase" 1 January 1991 (1991-01-01), JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, PAGE(S) 624 - 628 , XP002483510 ISSN: 0022-2623 page 624	1,3-9, 17-19
A	WO 01/44228 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ALETRU MICHEL [FR]; BOVY PHILIPPE R [FR]; NAMA) 21 June 2001 (2001-06-21) claims 1,8-10	1,11-13, 17-19
A,P	WO 2009/077680 A1 (SANOFI-AVENTIS, FR.) 25 June 2009 (2009-06-25) claims 1-18	1,11-13

114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2010/050664

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9954284	A	28-10-1999	AT 234810 T	15-04-2003
			BR 9909781 A	19-12-2000
			CA 2328413 A1	28-10-1999
			CN 1305454 A	25-07-2001
			DE 69906059 D1	24-04-2003
			EP 1080069 A1	07-03-2001
			HU 0101793 A2	28-10-2001
			JP 2001508811 T	03-07-2001
			TR 200003037 T2	22-01-2001
			US 6384080 B1	07-05-2002
WO 2008133155	A	06-11-2008	EP 2138482 A1	30-12-2009
			US 2010113391 A1	06-05-2010
EP 0638567	A	15-02-1995	CA 2118117 A1	19-08-1994
			WO 9419342 A1	01-09-1994
			US 5624926 A	29-04-1997
WO 0144228	A	21-06-2001	AU 2525701 A	25-06-2001
WO 2009077680	A1	25-06-2009	AR 070655 A1	28-04-2010
			AU 2008337382 A1	25-06-2009
			CA 2701150 A1	25-06-2009
			CN 101842368 A	22-09-2010
			EC SP100058 A	30-04-2010
			EP 2205593 A1	14-07-2010
			FR 2921926 A1	10-04-2009
			KR 20100082345 A	16-07-2010
			PA 8797701 A1	15-05-2009
			PE 09602009 A1	10-08-2009
			UY 31376 A1	29-05-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050664

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. 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

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99/54284 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; OKU TERUO [JP]; SAWADA KOZO [JP]; KUR) 28 octobre 1999 (1999-10-28) * abrégé; exemples 10,47/1,47/2,86	26,29
Y	WO 2008/133155 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOGA YUJI [JP]; OKUDA TAKAO [JP]; KAMIKUBO T) 6 novembre 2008 (2008-11-06) résumé; page 54, composé 39; page 56, composé 45; revendication 1	1,3-9, 17-19
Y	-& DATABASE WPI Week 2009 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-A77118 XP002554032 -& WO 2008/133155 A (ASTELLAS PHARMA INC) 6 novembre 2008 (2008-11-06) * abrégé	1,3-9, 17-19

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 octobre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/10/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rufet, Jacques

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050664

116

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 638 567 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 15 février 1995 (1995-02-15) page 56, ligne 19 - ligne 22; revendication 1 -----	1,3-9, 17-19
Y	LOWE J A ET AL: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinédione Inhibitors of Calcium-Independent Phosphodiesterase" 1 janvier 1991 (1991-01-01), JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, PAGE(S) 624 - 628 , XP002483510 ISSN: 0022-2623 page 624 -----	1,3-9, 17-19
A	WO 01/44228 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ALETRU MICHEL [FR]; BOVY PHILIPPE R [FR]; NAMA) 21 juin 2001 (2001-06-21) revendications 1,8-10 -----	1,11-13, 17-19
A,P	WO 2009/077680 A1 (SANOFI-AVENTIS, FR.) 25 juin 2009 (2009-06-25) revendications 1-18 -----	1,11-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

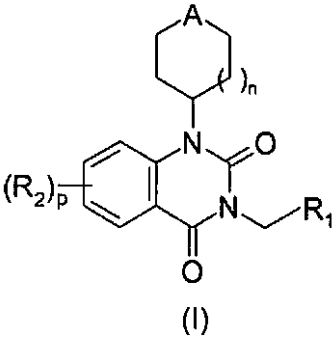
PCT/FR2010/050664

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9954284	A	28-10-1999	AT 234810 T	15-04-2003
			BR 9909781 A	19-12-2000
			CA 2328413 A1	28-10-1999
			CN 1305454 A	25-07-2001
			DE 69906059 D1	24-04-2003
			EP 1080069 A1	07-03-2001
			HU 0101793 A2	28-10-2001
			JP 2001508811 T	03-07-2001
			TR 200003037 T2	22-01-2001
			US 6384080 B1	07-05-2002
WO 2008133155	A	06-11-2008	EP 2138482 A1	30-12-2009
			US 2010113391 A1	06-05-2010
EP 0638567	A	15-02-1995	CA 2118117 A1	19-08-1994
			WO 9419342 A1	01-09-1994
			US 5624926 A	29-04-1997
WO 0144228	A	21-06-2001	AU 2525701 A	25-06-2001
WO 2009077680	A1	25-06-2009	AR 070655 A1	28-04-2010
			AU 2008337382 A1	25-06-2009
			CA 2701150 A1	25-06-2009
			CN 101842368 A	22-09-2010
			EC SP100058 A	30-04-2010
			EP 2205593 A1	14-07-2010
			FR 2921926 A1	10-04-2009
			KR 20100082345 A	16-07-2010
			PA 8797701 A1	15-05-2009
			PE 09602009 A1	10-08-2009
			UY 31376 A1	29-05-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 407/004	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0901760	(32) Fecha 09/04/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es) ANNIE CLAUSS Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/11/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/10/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/04/2010		N° publicación: WO 2010/116088	
No. de solicitud PCT/FR2010/050664			
(54) Titulo: DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS DIVERSAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS			

Resumen:

La invención tiene por objeto los derivados de quinazolinadiona de fórmula general (I) con A un átomo de azufre o de oxígeno o un grupo sulfóxido o sulfona, sus procedimientos de obtención y sus aplicaciones terapéuticas tal como cáncer, diabetes, enfermedades musculares, óseas, cardiovasculares, del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico entre otras.



Sobre

con

Artas

120

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0094796
		Bogotá D.C., Septiembre 27 de 2011 - 14:25:12

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

RE

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	28015	29/03/2011		571.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30768	05/04/2011		698.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30800	05/04/2011		819.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30801	05/04/2011		819.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131880- 00000-0000

Fecha: 2011-10-06 11:17:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

COLO: 00751-841-022-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 27 de 2011 - 14:25:13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

121



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0089638

Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 07:47:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

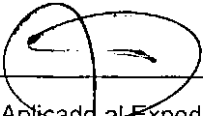
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768195	12/09/2011	46.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-131880-00000-0000
Fecha: 2011-10-06 11:17:41 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

0610:00751-841-022-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

122

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0089639

Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 07:47:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768195	12/09/2011	46.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00
=====				

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131880-00000-0000

Fecha: 2011-10-06 11:17:41 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

COLO: 00751-841-002-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 13 de 2011 - 07:47:21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

123

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0093930

Bogotá D.C., Septiembre 26 de 2011 - 07:58:49

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629273	23/09/2011	36.909.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENCIÓN	485.000.00	485.000.00
				\$485.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable.

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131880-00000-0000

Fecha: 2011-10-06 11:17:41

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 124

0010:00751-841-022-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 26 de 2011 - 07:58:57

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0094742

Bogotá D.C., Septiembre 27 de 2011 - 13:21:27

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	30681	05/04/2011		118.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30682	05/04/2011		118.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30813	05/04/2011		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30814	05/04/2011		1.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

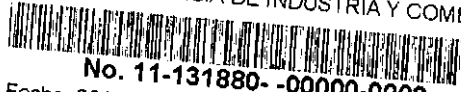
SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-131880-00000-0000
Fecha: 2011-10-06 11:17:41 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

Colo: 00751-841-022-5



No. 11-131880- -00000-0000

Fecha: 2011-10-06 11:17:41
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 124

IS

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 406/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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