

P- 2021/35533

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0017031**

Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., domiciliada en Parma, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **17852** notificado electrónicamente el 2 de octubre de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de diecisiete (17) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 8 de junio de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:
 - 1.1.1 Eliminar el sustituyente alquilo del radical Z.
 - 1.1.2 Eliminar el sustituyente H del radical Y.
- 1.2 Se modificó la reivindicación 2 con el fin de restringir el grupo del que se selecciona el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la cual depende.
- 1.3 Se eliminó la antigua reivindicación 3. Además, se ajustó la numeración del documento.

- 1.4 Se modificó la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 3), con el fin de eliminar la expresión "*de la formula I de conformidad con la reivindicación 2*".
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 9) con el fin de eliminar la expresión "*uno o más*" en relación con los ingredientes activos de la composición farmacéutica.
- 1.6 Se incluyó la nueva reivindicación 10 con el fin de especificar que la composición farmacéutica es para administración oral. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 185 y 188 de la descripción.
- 1.7 Se incluyó la nueva reivindicación 11 dirigida a un compuesto o una composición farmacéutica que se usa como medicamento. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 11, 182 y 183 de la descripción.
- 1.8 Se incluyó la nueva reivindicación 12 con el fin de reclamar una modalidad del compuesto derivado de la fórmula I. Dicho compuesto se sustenta en la modalidad preferida divulgada en las páginas 12 y 57 a 59 de la descripción.
- 1.9 Se incluyó la nueva reivindicación 13, con el fin de establecer que compuesto es útil en la prevención del grupo de enfermedades respiratorias de conformidad con las líneas 3 a 10 de la página 12 de la descripción.
- 1.10 Se incluyó la nueva reivindicación 14, con el fin de reclamar que el compuesto o composición farmacéutica se usa como tratamiento para la tos crónica. Dicha reivindicación se sustenta en las líneas 15 a 20 de la página 183 de la descripción.
- 1.11 Se incluyó la nueva reivindicación 15 con el fin de reclamar el compuesto para uso en tratamiento de enfermedades respiratorias con el fin de evitar pérdida de la respuesta gustativa. Dicha reivindicación se sustenta en la página 182 de la descripción.
- 1.12 Se modificó la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 16), con el fin de:
 - 1.12.1 Restringir los sustituyentes de los radicales R₅ y R₆ con el fin de eliminar la opción "*halo*".

1.12.2 Aclarar que la definición de Z se encuentra en la reivindicación independiente 1.

1.12.3 Reemplazar la imagen de la Fórmula (Ib) de manera que sea más legible.

1.13 Se incluyó la nueva reivindicación 17, dirigida al uso de los compuestos de fórmula (Ib) como intermedio en la preparación del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1. Dicha reivindicación se sustenta en las líneas 1 a 3 de la página 13 de la descripción.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un número de cláusulas igual al presentado en la radicación de la solicitud y para el cual se realizó el pago de 7 reivindicaciones adicionales.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

3.1 El examinador objeta las reivindicaciones 1, 3, 5, 6, 8 y 11 por carecer de concisión porque reclaman sustituyentes muy generales, como "*alquilo, arilo y heteroarilo*", los

cuales no permiten definir adecuadamente el alcance de la invención. Por ende, sugiere restringir dichas alternativas de manera que los sustituyentes abarquen una razonable generalización de la evidencia dada en la descripción.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Las reivindicaciones se dirigen a un compuesto definido mediante un formato Markush, en el cual los diversos sustituyentes de la estructura han sido especificados. En este contexto, se desea aclarar que una persona versada en la materia estaría plenamente capacitada para seleccionar *los grupos alquilo, arilo y heteroarilo* que considere adecuados, sin que ello afecte el efecto técnico atribuido al compuesto ni su capacidad terapéutica.

La reivindicación especifica claramente los grupos funcionales posibles a partir de los cuales se seleccionan los sustituyentes, lo que demuestra que el formato Markush de la reivindicación 1 constituye una generalización razonable sustentada en la evidencia proporcionada en la descripción. Esta definición está alineada con la práctica Markush aceptada bajo las normativas actuales, como se expone en la Guía de Examen de Patentabilidad 2023, página 113:

"Una reivindicación de producto, por ejemplo, un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura química general y sus radicales (fórmulas Markush), por su fórmula química específica, por su nombre IUPAC, por su denominación común internacional (DCI), como el producto resultante de un proceso o, excepcionalmente, por sus parámetros cuando no exista otra manera de reivindicar la invención." (Énfasis añadido)

O también en la página 184:

"¿Qué es una solicitud de patente "tipo Markush"?"

Es una Solicitud que comprende varias alternativas del invento, en una sola reivindicación. La condición indispensable de las alternativas es que sean de una naturaleza similar, es decir, que tengan una actividad común y un núcleo estructural común.

(...)

Además, se considerará que la Descripción divulga la invención de manera suficientemente completa, si la información registrada es suficiente para que el experto en la materia pueda ejecutarla, o reproducirla" (Énfasis añadido),

Considerando esto, el grupo heterocicloalquilo está definido por el número de átomos en el anillo, mientras que los términos heteroarilo y arilo son ampliamente conocidos por una persona versada en la materia, limitándose a un conjunto bien definido de opciones.

Por lo tanto, la reivindicación es concisa, ya que se refiere a un grupo delimitado de compuestos que comparten características estructurales comunes, especificadas en la fórmula (I).

En otras palabras, las variantes estructurales del compuesto se reclaman bajo términos que resultan comprensibles para una persona versada en la materia, sin que sea necesario listar todas las especies individuales o probar cada una de ellas para demostrar su funcionalidad. Esto es consistente con lo estipulado en el Manual Andino 2022, que señala:

"Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta."

Finalmente, la invención resulta clara para una persona versada en la materia, tal como se desprende de la descripción. Llamamos la atención del examinador sobre la sección "Definiciones" en las páginas 15 a 27 de la descripción presentada, la cual respalda plenamente la claridad de las reivindicaciones.

3.2 De manera similar, el examinador objeta las reivindicaciones 1, 3, 5, 6, 8 y 11 por carecer de concisión porque reclaman sustituyentes muy generales de Z, como "arilo y heteroarilo", los cuales son muy generales para definir adecuadamente el alcance de la invención. Por ende, sugiere restringir dichas alternativas de manera que los sustituyentes abarquen una razonable generalización de la evidencia dada en la descripción.

Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones son claras y concisas. Estas se dirigen a un compuesto definido mediante un formato Markush, en el cual los distintos sustituyentes de la estructura han sido especificados. A lo largo del nuevo capítulo reivindicatorio, se presentan diversas modalidades de compuesto basado en la fórmula I en las que los sustituyentes se definen mediante una razonable generalización, permitiendo que una persona versada en la materia pueda seleccionar los grupos correspondientes a arilo y heteroarilo basándose en su conocimiento del campo y en la información divulgada en la descripción. Esto se encuentra sustentado, por ejemplo, en la sección "Definiciones" de las páginas 15 a 27 de la descripción.

3.3 El examinador objeta la reivindicación 1 por carecer de claridad debido a que menciona que Z puede ser sustituido por un grupo alquilo, sin embargo, el alquilo no hace parte de las definiciones de Z. Por ende, el examinador sugiere dar claridad a las definiciones de los radicales y sus posibles sustituciones.

Sin estar de acuerdo, pero únicamente con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso se ha eliminado el alquilo del grupo de sustituyentes de Z en relación a la Formula I.

En cuanto a la redacción de la fórmula I, esta se estructura con el conjunto de sustituyentes posibles y las sustituciones opcionales aplicables al compuesto. La palabra "*opcionalmente*" es de uso común en este tipo de reivindicaciones, ya que describe la posibilidad de incluir o no ciertos sustituyentes. Por lo tanto, el alcance de la palabra "*opcionalmente*" es claro y preciso en este caso.

En ese sentido se puede considerar superada la presente objeción.

3.4 El examinador objeta las reivindicaciones 3, 5, 6, y 8 por carecer de claridad ya que incluyen características que son redundantes ya que estas ya se encuentran contenidas en la reivindicación independiente 1. De ahí que no es posible distinguir las características preferentes de la invención. En ese sentido sugiere mejorar la redacción de manera que se reclamen características específicas que no estén contenidas en las reivindicaciones anteriores.

Con el objetivo de facilitar la continuidad del proceso, el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 3 del nuevo capítulo reivindicatorio.

Respecto a las demás reivindicaciones, estas derivan de la definición amplia establecida en la reivindicación 1 y abarcan las diversas modalidades contempladas para el compuesto de la invención. En este sentido, la redacción del nuevo capítulo reivindicatorio permite definir de manera clara, coherente y precisa la materia objeto de la solicitud.

3.5 El examinador también objeta la reivindicación 10 por carecer de concisión porque reclama "*uno o más ingredientes activos*", lo cual incluye términos imprecisos que no permiten definir el componente y por ende el alcance de la composición. De ahí que se

sugiere restringir los compuestos de conformidad con la evidencia de compuestos probados en la descripción.

Sin estar de acuerdo, pero únicamente con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso se ha eliminado la expresión “*uno o más*” de manera que haga referencia a que la sal farmacéuticamente aceptable se encuentra sola en la composición o en combinación con otro ingrediente activo. Además, es deseo del solicitante aclarar que una persona versada en la materia sería capaz de identificar los ingredientes activos esenciales necesarios para tratar afecciones relacionadas con el receptor P2X₃ o mediadas por él. En ese sentido es posible dar por superada la presente objeción.

3.6 El examinador objeta la reivindicación 11 por carecer de claridad ya que caracteriza el radical R⁶, sin embargo, dicho radical no se encuentre en la formula Markush. Por ende, sugiere se modifique la reivindicación de manera que sea coherente la estructura Markush con los radicales caracterizados.

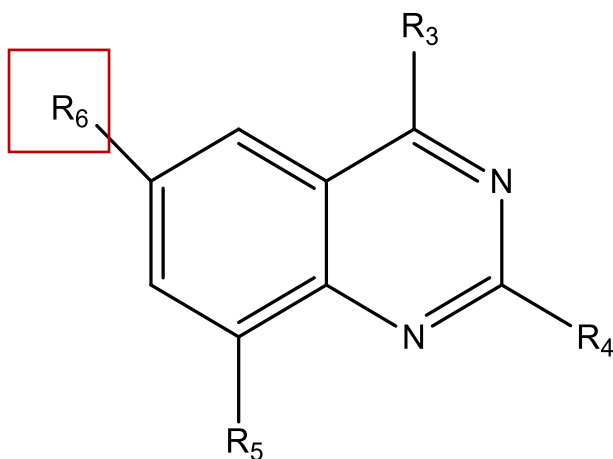
El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador en relación con las objeciones planteadas. Sin embargo, con el único propósito de dar continuidad al proceso, en la nueva reivindicación 16 se ha modificado la definición de R₆, de manera que sea sustituido por Z. Este cambio garantiza que R⁶ sea consistente tanto con la estructura Markush como con la Fórmula (Ib), que representa un intermediario para obtener la fórmula en su forma sustituida Z.

Con respecto a la objeción sobre la Fórmula (Ib), el solicitante también manifiesta su desacuerdo con la interpretación propuesta por el examinador. La redacción de la Fórmula (Ib) es clara y permite entender lo siguiente:

1. La Fórmula (Ib) se relaciona con la Fórmula I a modo de intermediario.
2. Se establece explícitamente que R₆ corresponde al grupo Z.
3. El grupo sustituyente Z incluye todas las opciones reivindicadas en la Reivindicación 1.

En consecuencia, una persona versada en la materia puede comprender fácilmente que la estructura propuesta en la Fórmula (Ib) se encuentra dentro del alcance de la estructura Markush de la reivindicación 1. Además, esta estructura no solo se alinea con el alcance dado en la reivindicación 1, sino que también ofrece una realización alternativa específica que se aborda en la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 16).

Por último, se desea resaltar que el solicitante decidió reemplazar la imagen de la Fórmula (Ib) en la nueva reivindicación 16 de manera que sea más legible, y se pueda visualizar claramente el radical R₆:



(Ib)

Se solicita respetuosamente que este argumento sea considerado para dar por superada la objeción.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 y 3 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2017091661). Así mismo el examinador considera que la estructura reclamada en la reivindicación 11 no sería nueva a la luz de las enseñanzas de D2 (WO2018035061).

Cabe señalar que el examinador considera que los documentos D1 y D2 anticipan el objeto de la presente solicitud porque reclama tanto las estructuras de las reivindicaciones 1, 3 y 11 como los posibles sustituyentes para los radicales.

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se

considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

También es de señalar lo que se establece en el Manual Andino para el Examen de Patentes sobre el análisis de novedad.

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El énfasis es nuestro)

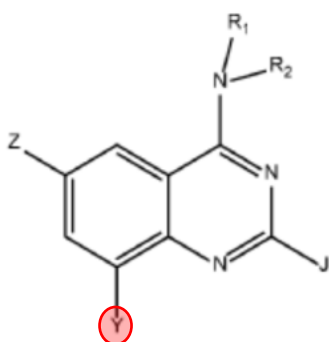
"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva" (El énfasis es nuestro)

"Modificaciones obvias o equivalentes del objeto descrito en el estado de la técnica no pueden ser citadas en contra de la novedad del objeto reivindicado sino cuando están descritas ellas mismas en el antecedente." (El énfasis es nuestro)

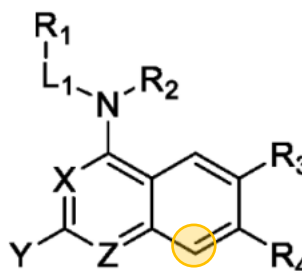
De lo anterior, puede interpretarse sin lugar a dudas que, **si existe al menos una característica diferenciadora** entre el objeto reivindicado y lo **divulgado explícitamente en los antecedentes** tomados en cuenta por sí solos, en este caso D1, **incluso si dicha diferencia no es una característica esencial sino banal**, debe reconocerse la novedad de la invención.

En este contexto, el solicitante desea aclarar que, tras las restricciones y modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio, los compuestos ahora reclamados presentan estructuras más específicas cuyo alcance estructural completo no ha sido contemplado ni anticipado por los documentos D1 y D2.

En particular, el solicitante se permite resaltar que, como se muestra a continuación, el sustituyente Y de la presente solicitud (círculo rojo) está ocupado por un átomo de hidrógeno (H) en la estructura del documento D1 (círculo amarillo):



Presente solicitud



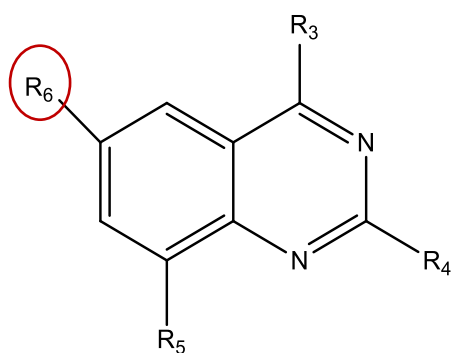
Estructura document D1

Ahora bien, dado que el sustituyente Y no es hidrógeno, el documento D1 no afecta la novedad de la presente solicitud.

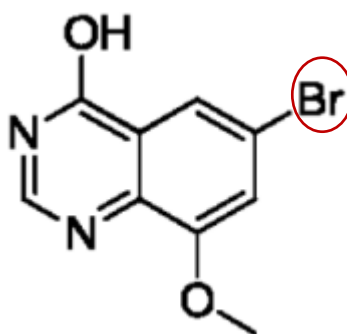
En cuanto a la novedad del capítulo reivindicatorio, particularmente la reivindicación 16, esta se refiere a nuevos compuestos intermedios descritos en la fórmula (Ib). Estos compuestos corresponden a quinazolininas 4-halo- o 4-hidroxi-6-no-halo-8-metoxi-sustituidas, que se utilizan en la síntesis de quinazolininas 4-amino-6-no-halo-8-metoxi-sustituidas, es decir, los productos finales definidos en la fórmula (I) según lo establecido en la reivindicación 1. Es importante destacar que ninguno de los documentos citados describe tal cual como en la presente solicitud la síntesis de 4-amino-quinazolininas a partir de intermedios con este patrón de sustitución ni proporciona indicios sobre la viabilidad de dicha transformación química. Por lo tanto, las

reivindicaciones 16 y 17 son tanto novedosas como inventivas en relación con el estado de la técnica.

Por otra parte, en relación con el documento D2 es posible ver que dadas las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 16 el radical R_6 es diferente y por ende hacen que la estructura de la Fórmula Ib se considere novedosa:



Presente solicitud



Estructura documento D2

En donde R_6 es z y z se define en la reivindicación 1 como:

"Z se selecciona del grupo que consiste de (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (R^AR^B)N-, heteroarilo, arilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquil-, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)haloalquil-, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₇)cicloalquil-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-"

Finalmente, si bien no se pretende desconocer la autonomía e independencia de su Despacho como autoridad nacional en materia de patentes, el solicitante desea resaltar que, según lo evaluado en el Reporte Internacional Preliminar de Patentabilidad (IPRP por sus siglas en inglés) (documento adjunto), las reivindicaciones del nuevo capítulo también poseen nivel inventivo. A la luz de las modificaciones realizadas, se argumenta que las reivindicaciones 1 a 15 son igualmente inventivas, conforme a las consideraciones expuestas en los puntos 4.1 a 4.10 del IPRP, las cuales aplican mutatis mutandis. Los detalles específicos de este análisis pueden consultarse en el Anexo 1 incluido en este documento.

Así pues, dado que los documentos D1 y D2 no divulgan de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de

la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diecisiete (17) reivindicaciones.
- Reporte Internacional Preliminar de Patentabilidad
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

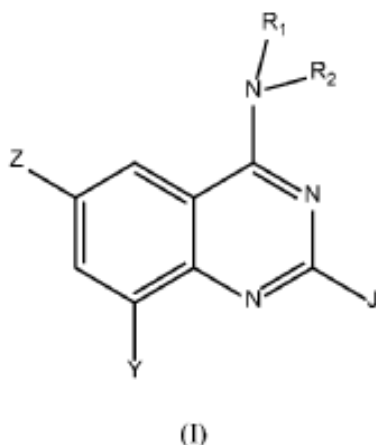
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



caracterizado porque

Z se selecciona del grupo que consiste de (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (R^AR^B)N-, heteroarilo, arilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquil-, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)haloalquil-, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₇)cicloalquil-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ es H o (C₁-C₄)alquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquil-, heteroaril-(C₁-C₄)alquil-, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, heteroaril-(C₁-C₆)hidroxialquil-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, aril-(C₁-C₄)alquil-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)alquilen- y R^AO(C₁-C₄)alquilen-

en donde cualquiera de estos alquilo, alquilen, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, R^AO(C₁-C₄)alquilen-, (C₁-C₆)haloalquilo, halo, oxo, R^AO-, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, heteroarilo, -(R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO₂N(R^AR^B), -O(C₁-C₄)alquilen-N(R^AR^B), arilo opcionalmente sustituido por halo, -OR^C, aril-(C₁-C₄)alquil-, -C(O)R^A;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C₁-C₄) alquil-, (C₃-C₈)cicloalquil-, (C₁-C₆) haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 5- o 6- miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre (C₁-C₄)alquilo y oxo;

R^C se selecciona en cada aparición H o del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, ($R^A R^B$)N-, aril-(C₁-C₄)alquil-;

Y se selecciona del grupo que consiste de -OR^D, R^CSO₂, halo, -NHSO₂R^C, heteroarilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo y -C(O)N($R^A R^B$);

R^D se selecciona del grupo que consiste de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, R^COC(O)(C₁-C₄)alquilen-, ($R^A R^B$)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, R^CO(C₁-C₄)alquilen-, ($R^A R^B$)N(O)C(C₁-C₄)alquilen-, en donde cualquiera de este heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquil-;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, ($R^A R^B$)N-, (C₁-C₆)haloalquilo, -OR^C y halo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,
N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,
6-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1H-piridin-2-ona,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metil-4-piperidil)metil]quinazolin-4-amina,
formiato 1-óxido de (R)-5-(1-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)piridina,
8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina,
8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina,
1-óxido de (R)-5-(1-((8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)piridina,

8-Metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina,

6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina,

6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina,

8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina,

8-metoxi-6-(1-metilpirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina,

6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina,

6-(5-cloropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol,

6-(4-fluorofenil)-8-(2-metoxietoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(oxetan-3-ilmetoxi)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolin-4-amina,

ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxiacético,
sal de sodio,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-pirrolidin-3-iloxi-quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(morfolin-2-ilmetoxi)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol,

enantiómero simple 2 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(3,5-difluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(3-Fluoro-5-metil-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina,

6-(5-etiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-

4-amina,

(R)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-

amina,

6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-

amina,

6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]quinazolin-4-

amina,

6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-

amina,

6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-

il)quinazolin-4-amina,

(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-

4-amina,y

8-metoxi-N-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-

amina-.

3. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

6-(5-metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina,

N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-

amina,

N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina,

N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina,

2-cloro-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolina-2,4-diamina,

6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-morfolinoquinazolin-4-amina,

2-((2-(ciclopropilamino)-6-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)amino)propanamida,

N-ciclopropil-2-((2-(ciclopropilamino)-6-(4-fluorofenil)quinazolin-4-

il)amino)propanamida,

6-(4-fluorofenil)-2-metil-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(5-metiltiofen-2-il)quinazolin-4-amina,

N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(p-tolil)quinazolin-4-amina,

N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

2-(4-(((6-metilpiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)benzonitrilo,

2-(4-(((6-metilpiridin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)benzamida,

Formiato de 6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

clorhidrato de N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-

amina,

(R)-6-morfolino-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-1-metil-4-(4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-6-

il)piperazin-2-ona,

N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-morfolinoquinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina,

enantiómero simple 2 de N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina,

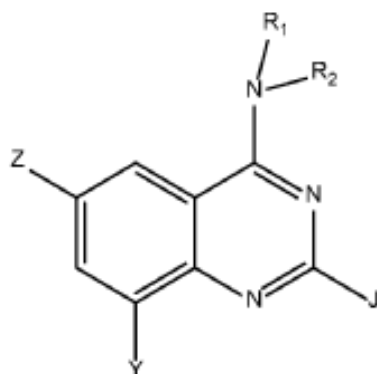
enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-morfolino-quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-morfolino-quinazolin-4-amina,

Enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina, y

Enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1,



(I)

caracterizado porque

Z se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo y arilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)haloalquilo, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₇)cicloalquil-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ es H o (C₁-C₄)alquilo,

R₂ se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, heteroaril-(C₁-C₄)alquil-, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, heteroaril-(C₁-C₆)hidroxialquilo, aril-(C₁-C₄)alquil-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-; R^AO(C₁-C₄)alquilen-

en donde cualquiera de estos alquilo, alquilen, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo

puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, R^AO(C₁-C₄)alquileo, (C₁-C₆)haloalquilo, oxo, R^AO-, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido por halo, R^CO-, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), halo, -SO₂N(R^AR^B), -O(R^AO(C₁-C₄)alquilen-N(R^AR^B), aril-(C₁-C₄)alquil-, -C(O)R^A,

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C₁-C₄)alquilo, arilo, (C₁-C₆)haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por (C₁-C₄)alquilo y oxo;

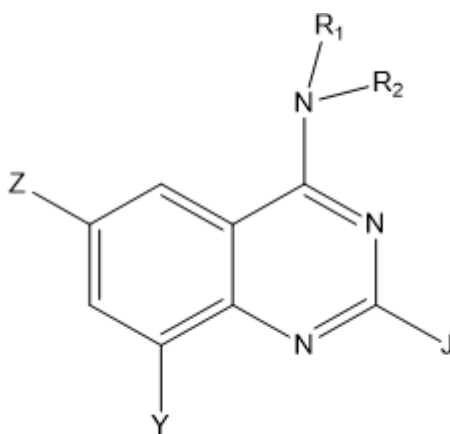
R^C es H o se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, (R^AR^B)N-, aril-(C₁-C₄)alquil-,

Y se selecciona del grupo que consiste de -OR^D, R^CSO₂-, halo, -NHSO₂R^C, heteroarilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, -C(O)N(R^AR^B);

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, -OR^C, R^D es H o (C₁-C₆)alquilo.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1,



(I)

caracterizado porque

Z se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo y arilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)haloalquilo, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₇)cicloalquil-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ es H,

R₂ se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, heteroaril-(C₁-C₄)alquil-, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, heteroaril-(C₁-C₆)hidroxialquilo, aril-(C₁-C₄)alquil-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-; R^AO(C₁-C₄)alquilen-,

en donde cualquiera de estos alquilo, alquilen-, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, R^AO(C₁-C₄)alquilen-, (C₁-C₆)haloalquilo, oxo, R^AO-, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido por halo, R^CO-, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), halo, -SO₂N(R^AR^B), -O(R^AO(C₁-C₄)alquilen-N(R^AR^B), aril-(C₁-C₄)alquil-, -C(O)R^A,

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C₁-C₄)alquilo, arilo, (C₁-C₆)haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por (C₁-C₄)alquilo y oxo;

R^C es H o se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, (R^AR^B)N-, aril-(C₁-C₄)alquil-,

Y se selecciona del grupo que consiste de -OR^D, R^CSO₂-, halo, -NHSO₂R^C, heteroarilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, -C(O)N(R^AR^B);

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, -OR^C,

R^D es H o (C₁-C₆)alquilo.

6. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-

il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-amino)-

quinazolin-2-ol,

-(R)-6-(4-Fluorofenil)-2,8-dimetoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-

4-amina-,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina-,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((5-metilpiridin-2-il)metil)quinazolin-4-amina,

N-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

4-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona,

N-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

N-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

5-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-N-metilpicolinamida,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina-,

N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-

4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)etan-1-ol,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

N-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-8-metoxiquinazolin-4-

amina,

N-((6-(Dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]metil]quinazolin-4-amina,
1,1-dióxido de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrotiofeno,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)quinazolin-4-amina,
enantiómero simple 1 de 1,1-dióxido de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrotiofeno,

enantiómero simple 2 de 1,1-dióxido de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrotiofeno,

N-(5-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)piridin-2-il)acetamida,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-amina,
N1-(6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina,
(S)-2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-morfolinopiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
N-(4-etoxibencil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metil]quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina,
4-(2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)morfolin-3-ona,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina-,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-Fluorofenil)-N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilmetil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

N-((4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-
amina,

3-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)quinazolin-4-
amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-
il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-
amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
N-((5,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilimidazol-2-il)metil]quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-fenilciclopropil)quinazolin-4-amina,
N-[(3-cloro-4-piridil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
2-(3-cloro-4-piridil)-2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]etanol,
N-[(3S,4R)-4-etoxitetrahydrofuran-3-il]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
N-[(1,1-dioxotian-4-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
4-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona,
6-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1H-piridin-2-ona,
3-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-
ona,

N-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
(5R)-5-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]pirrolidin-2-ona,
(1S)-2-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-fenil-etanol,
N'-[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-1-(4-piridil)etano-1,2-
diamina,

(2S)-2-[[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-4-metil-pentanamida,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(2H-tetrazol-5-ilmetil)quinazolin-4-amina,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(2-metilindazol-6-il)metil]quinazolin-4-amina,
N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
4-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-N,N-dimetil-
bencenosulfonamida,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4-
amina,
N-[(1R,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-
quinazolin-4-amina,
N-[[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-
amina,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)quinazolin-4-amina,
(1S,2R)-1-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]indan-2-ol,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-
il)metil]quinazolin-4-amina,
N-[(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-
amina,
N-[(4-benciloxifenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
N-[(1-bencilazetidín-3-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]quinazolin-4-amina,
N-[ciclohexil(fenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina,
3-(3-clorofenil)-3-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]propan-1-ol,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilbencimidazol-5-il)metil]quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-etil]quinazolin-4-amina,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1S)-1-metil-2-pirrolidin-1-il-etil]quinazolin-4-amina,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilindazol-7-il)metil]quinazolin-4-amina,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilazetidín-3-il)metil]quinazolin-4-amina,
(1R,2S)-1-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]indan-2-ol,
3-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-pirrolidin-2-ona,
6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-tetrahidropiran-4-iletíl)quinazolin-4-amina,
N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-

amina,

1-[4-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1-piperidil]etanona,

2,2-difluoro-3-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]propan-1-ol,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-piperazin-1-iletil)quinazolin-4-amina,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(pirrolidin-3-ilmetil)quinazolin-4-amina,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(pirrolidin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-morfolino-etil)quinazolin-4-amina,

(S)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahydrofuran-2-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

N1,N1-dietil-N3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)propano-1,3-diamina,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metilpiperidina-3-il)quinazolina-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(1-metilazetidín-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

formiato de 2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-2-tetrahidropiran-4-il-

etanol,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metil-4-piperidil)metil]quinazolin-4-amina,

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilindazol-4-il)metil]quinazolin-4-amina,

Formiato 1-óxido de (R)-5-(1-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-

(trifluorometil)piridina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinazolin-4-amina,

N-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina,

6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)nicotinonitrilo,

6-(5-(Difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-

amina,

6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)piridin-3-ol,

6-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)quinazolin-4-
amina,

6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)nicotinamida,

6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-N-metilnicotinamida,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)quinazolin-4-
amina,

6-[5-(Dimetilamino)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-
amina,

6-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(5-cloropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4-amina,

8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-
amina,

8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-
amina,

8-metoxi-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

8-metoxi-6-(6-metilpiridazin-3-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina,

6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

6-[8-metoxi-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-6-il]piridazin-3-ol,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4-
amina,

8-metoxi-6-(5-metoxipiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)quinazolin-4-
amina,

6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina,
8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2-metiltiazol-5-il)quinazolin-4-amina,
1-óxido de (R)-5-(1-((8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)piridina,
(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,
(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,
8-Metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina,
6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina,
6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina,
8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina,
8-metoxi-6-(1-metilpirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina,
6-[5-(Difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina,
8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina,
6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina,
8-metoxi-6-(3-metilisotiazol-5-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
(R)-8-metoxi-6-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,
(R)-8-metoxi-6-(5-metiltiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,
(R)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-6-ol,
(R)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,
8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)quinazolin-4-

amina,

8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina-,
6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-

amina,

6-(3-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina,
formiato de 6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-8-metoxi-N- [(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

4-[8-metoxi-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida,

6-[4-(dimetilamino)fenil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,
8-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,
enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina-,
6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,
8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2,4,6-trifluorofenil)quinazolin-4-amina,
2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-5-metilbenzonitrilo,
5-fluoro-2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)benzonitrilo,
5-fluoro-2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)fenol,
(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-

amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina-,

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol-,

6-(4-fluorofenil)-8-yodo-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-8-(metilsulfonil)quinazolin-4-amina,

(R)-N-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)metanosulfonamida,

N-(6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)metanosulfonamida,

(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolina-8-sulfonamida,

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina-,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(piridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-4-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida,

(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)-quinazolin-8-ol-,

6-(4-fluorofenil)-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-8-ol,

((R)-8-metoxi-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-8-Metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina-,

(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-

il)etil)quinazolin-4-amina-,

(R)-8-Metoxi-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-

il)etil)quinazolin-4-amina-,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina-,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómerosimple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina-,

enantiómero simple 1 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol,

enantiómero simple 2 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol-,

enantiómero simple 1 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-

metoxiquinazolin-4-amina-,

enantiómero simple 1 de N-(1-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de N-(1-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

enantiómero simple de N3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N1,N1-dimetilbutano-1,3-diamina,

enantiómero simple 2 de N3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N1,N1-dimetilbutano-1,3-diamina-,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina-,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina-,

enantiómero 1 simple de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]quinazolin-4-amina,

enantiómero 2 simple de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-yodo-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina-,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)quinazolin-4-amina,

(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina,

(S)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)quinazolin-4-
amina,

6-(3,5-difluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina,

6-(3-Fluoro-5-metil-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-
amina,

6-(5-etiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-
il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-
il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-
il)etil)quinazolin-4-amina,

(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-
4-amina,

(R)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-
amina,

8-metoxi-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-
amina,

6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]quinazolin-4-
amina,

8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-
amina,

2-((8-metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-
5-il)etan-1-ol,

6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]quinazolin-4-
amina,

6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-
amina,

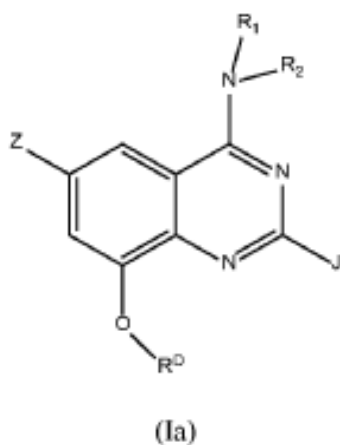
6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-
amina,

8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina,

(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina, y

8-metoxi-N-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina-.

7. El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Y es -OR^D, representado por la fórmula (Ia)



en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de arilo,

en donde cualquiera de este arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo;

R₁ es H,

R₂ se selecciona del grupo que consiste de heteroaril-(C₁-C₄)alquil-,

en donde cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo, C₁-C₆)haloalquilo;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C₁-C₄)alquil-;

R^C se selecciona en cada aparición H o del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo;

R^D se selecciona en el grupo que consiste de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquil-(C₁-C₆)alquil-, R^COC(O)(C₁-C₄)alquilen-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, R^CO(C₁-C₄)alquilen-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)alquilen-, (C₃-C₈)cicloalquil-(C₁-C₆)alquil-,

en donde cualquiera de este heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo;

J es H.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de:

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-[(3R)-oxolan-3-il]oxi}-N-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}quinazolina-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-isopropoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

8-(ciclopropilmetoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxietanol,

2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxi-N,N-dimetil-acetamida,

6-(4-fluorofenil)-8-(2-metoxietoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(oxetan-3-ilmetoxi)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

8-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxiacetato de etilo,

8-etoxi-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,

ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxiacético,

sal de sodio,

8-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-
amina,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-pirrolidin-3-iloxi-quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(morfolin-2-ilmetoxi)quinazolin-4-
amina,

8-(azetidin-3-iloxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(4-piperidiloxi)quinazolin-4-amina,
6-(4-fluorofenil)-8-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-
il)metil]quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-
il)metil]quinazolin-4-amina,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-quinazolin-
4-amina,

(R)-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-
il)oxi)acetamida,

(R)-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-
il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona,

(R)-N,N-dietil-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-
il)etil)amino)quinazolin-8-il)oxi)acetamida,

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-quinazolin-4-
amina, y

6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-quinazolin-4-
amina.

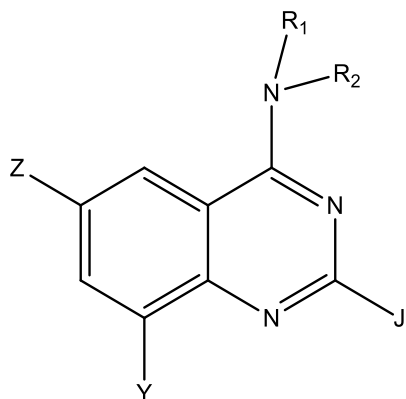
9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o en combinación con otro ingrediente activo, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para administración oral.

11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de

acuerdo con las reivindicaciones 9 y 10 para uso como medicamento.

12. El compuesto de acuerdo con la Formula (I)



(I)

En donde

Z se selecciona del grupo formado por (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (R^AR^B) N-, heteroaril, arilo,

en donde cualquiera de dichos alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo puede ser sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre (C₁-C₃)alquilo-, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)haloalquilo-, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₇)cicloalquilo-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ es H o (C₁-C₄)alquilo;

R₂ se selecciona del grupo formado por (C₁-C₆)alquilo-, heteroaril(C₁-C₄)alquilo-, (C₃-C₈)heteroalquilo-(C₁-C₆)alquilo-, heteroaril-(C₁-C₆)hidroxialquilo-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo-, arilo-(C₁-C₄)alquilo-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)alquilen- y R^AO (C₁-C₄)alquilen-

en el que cualquiera de dichos alquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo puede ser sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre (C₁-C₃)alquilo, R^AO(C₁-C₄)alquilen-, (C₁-C₆)haloalquilo, halo, oxo, R^AO-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquil-, heteroarilo, (R^AR^B)N-, -NHC(O)RC, -C(O)N(R^AR^B), -SO₂N(R^AR^B), -O(C₁-C₄)alquilen-N(R^AR^B), arilo sustituido opcionalmente por halo, -OR^C,

arilo-(C₁-C₄)alquil-, -C(O)R^A;

R^A y R^B son en cada ocurrencia independientemente H o seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₄)alquilo-, (C₃-C₈)cicloalquilo-, (C₁-C₆) haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos monocíclicos heterocíclicos saturados de 5- o 6- miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede ser sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₄)alquilo y oxo;

R^C es en cada ocurrencia H o seleccionado del grupo que consta de (C₁-C₆)alquilo, (R^AR^B)N-, aril-(C₁-C₄)alquil-;

Y se selecciona del grupo formado por H, -ORD, R^CSO₂, halo-, -NHSO₂RC, heteroarilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo,

en el que cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede ser sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre (C₁-C₃)alquilo y -C(O)N(R^AR^B);

R^D se selecciona del grupo formado por H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo-, R^COC(O)(C₁-C₄)alquilen-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)alquilen-, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo-, R^CO(C₁-C₄)alquilen-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)alquilen-,

en el que cualquiera de estos heterocicloalquilos puede ser sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₃)alquilo-;

J es H o seleccionado del grupo formado por (C₁-C₆)alquilo, (R^AR^B)N-, (C₁-C₆)haloalquilo, -OR^C y halo,

para el uso en el tratamiento de cualquier enfermedad en la que estén implicados los receptores P2X₃.

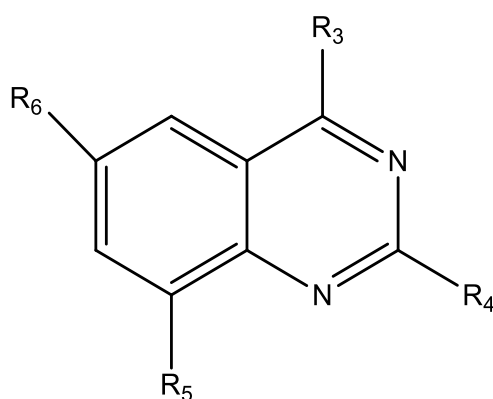
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según las reivindicaciones 9 y 10 para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias, incluyendo tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-viral, tos iatrogénica, asma, fibrosis pulmonar

idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada a enfermedades respiratorias como EPOC, asma y broncoespasmo.

14. Un compuesto o una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de la tos crónica.

15. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el tratamiento de enfermedades respiratorias evita la pérdida de la respuesta del gusto.

16. Un compuesto de la fórmula Ib



(Ib)

caracterizado porque

R₃ es OH o halo,

R₄ es H o OH,

R₅ es -OMe,

R₆ es Z,

En donde, Z es como se definió en la reivindicación 1.

17. El uso de los compuestos de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 16, como intermedio en la preparación de compuestos de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference R-412E-WO	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2020/064913	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 May 2020 (28.05.2020)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 31 May 2019 (31.05.2019)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.		

1.	This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 <i>bis</i> . I(a).																								
2.	This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.																								
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.																									
3.	This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">☒</td> <td style="width: 30%;">Box No. I</td> <td style="width: 60%;">Basis of the report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>	☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																							
☐	Box No. II	Priority																							
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																							
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																							
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																							
☐	Box No. VI	Certain documents cited																							
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																							
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																							
4.	The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44 <i>bis</i> .3(c) and 93 <i>bis</i> .1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44 <i>bis</i> .2).																								

	Date of issuance of this report 16 November 2021 (16.11.2021)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner e-mail pct.team5@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/SA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2020/064913

International filing date (day/month/year)
28.05.2020

Priority date (day/month/year)
31.05.2019

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61P11/00 A61P11/14 C07D239/94 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D413/04
C07D413/12 C07D413/14 C07D417/12 C07D487/04 A61K31/517 A61K31/519 A61K31/5355 A61K31/5377

Applicant
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bedel, Christian

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2, 4-15, 17</u>
	No: Claims	<u>1, 3, 16</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>2, 4-15</u>
	No: Claims	<u>1, 3, 16, 17</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2016/053794 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 7 April 2016 (2016-04-07)
- D2 YONGMEI PAN ET AL: "Pharmacophore and 3D-QSAR Characterization of 6-Arylquinazolin-4-amines as Cdc2-like Kinase 4 (Clk4) and Dual Specificity Tyrosine-phosphorylation-regulated Kinase 1A (Dyrk1A) Inhibitors", JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING, vol. 53, no. 4, 4 April 2013 (2013-04-04), pages 938-947, XP055653938, US ISSN: 1549-9596, DOI: 10.1021/ci300625c
- D3 HEATHER J. FINLAY ET AL: "Discovery of 5-Phenyl- N -(pyridin-2-ylmethyl)-2-(pyrimidin-5-yl)quinazolin-4-amine as a Potent I Kur Inhibitor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 9, 5 July 2016 (2016-07-05), pages 831-834, XP055653840, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.6b00117
- D4 US 5 707 998 A (TAKASE YASUTAKA [JP] ET AL) 13 January 1998 (1998-01-13)
- D5 ZHANG QINGWEI ET AL: "Design, synthesis and biological evaluation of novel histone deacetylase inhibitors incorporating 4-aminoquinazolinyl systems as capping groups", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 27, no. 21, 2016, pages 4885-4888, XP085238114, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2017.09.036
- D6 WO 2017/091661 A1 (STROVEL JEFFREY WILLIAM [US]; YOSHIOKA MAKOTO [US] ET AL.) 1 June 2017 (2017-06-01)
- D7 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 7 May 2015 (2015-05-07), XP002796590, Database accession no. RN 1700636-78-7

- D8 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 July 2014 (2014-07-24), XP002796899, Database accession no. RN 1616828-53-5
- D16 DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 May 2014 (2014-05-11), XP002796900, Database accession no. RN 1602300-56-0
- D17 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 12 March 2014 (2014-03-12), XP002796901, Database accession no. RN 1566729-83-6
- D11 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 March 2014 (2014-03-11), XP002796902, Database accession no. RN 1566199-66-3
- D12 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 January 1987 (1987-01-24), XP002796903, Database accession no. RN 106319-77-1, RN 106319-93-1
- D13 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 March 1986 (1986-03-22), XP002796904, Database accession no. RN 100949-33-5, RN 100948-96-7
- D14 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 November 1984 (1984-11-16), XP002796905, Database accession no. RN 19815-13-5
- D15 WO 2018/005435 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 4 January 2018 (2018-01-04)
- D16 SZÁNTÓ GÁBOR ET AL: "New P2X3 receptor antagonists. Part 2: Identification and SAR of quinazolinones", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 16, 6 July 2016 (2016-07-06), pages 3905-3912, XP029663839, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.07.013
- D17 WO 2017/058645 A1 (AFFERENT PHARMACEUTICALS INC [US]; FORD ANTHONY P [US] ET AL.) 6 April 2017 (2017-04-06) cited in the application

D18 WO 2014/102233 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 3 July 2014 (2014-07-03)

D19 WO 2018/204775 A1 (HEPANOVA INC [US]) 8 November 2018 (2018-11-08)

2 Novelty (Art. 33(2) PCT)

3 The present application does not meet the criteria of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new.

3.1 D1- D6 disclose compounds falling within the scope of claims 1 and 3 (see references in ESR).

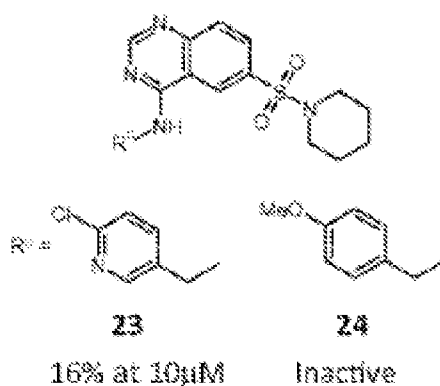
3.2 D7-D15, D18 and D19 disclose a series of halo-quinazoline derivatives that anticipates the subject-matter of claim 16 (intermediate compound (Ib)).

3.3 The subject-matter of compound claims 2, and 4-15 appears to be novel.

4 Inventive step (Art. 33(3) PCT)

4.1 The novel claims concern a series of individual compounds which all fall within the scope of formula (I) of claim 1 or for which Y group is not H. These compounds are novel on account of a different substitution pattern or of the Y substitution.

4.2 The closest prior art D16 discloses compounds with a 4-amino quinazoline core which present some P2X3 inhibition activity like the presently claimed compounds (at least for compound 23):



- 4.3 The present compounds differ by a different substitution pattern on the phenyl part of the quinazoline since present compounds cannot possess a sulfonamide group as the Z group.
- 4.4 The technical problem can be construed as the provision of further P2X3 inhibitors.
- 4.5 This problem can be considered as solved in view of the biological data provided.
- 4.6 The solution provided by the present application namely the provision of amino-quinazoline derivatives can be considered as inventive for the following reason.
- 4.7 There is no incentive in the prior art to make the structural changes from D16 because D16 does not suggest to change the substitution pattern of the quinazoline but explores instead other heteroaromatic core than the 4-amino-quinazoline, with better results. It is also noted that D16 considers compound 23 as "inactive" in view of its poor activity compared to the other quinazolinone compounds of table 2, p.3909. A skilled person would have been deterred to go from the quinazolinone core to the quinazoline one in view of this teaching.
- 4.8 The other prior art D17 that concerns P2X3 inhibitor activity discloses monocycle diamino-pyrimidine or thieno-oxo-pyrimidine core not substituted by an amine.
- 4.9 D6 discloses 4-amino quinazolines but there is no mention of any activity as P2X3 inhibitors.
- 4.10 Therefore an inventive step should be acknowledged for the subject-matter of claims 2, 4-15.
- 4.11 As regard the subject-matter of claim 17 which concerns the use of intermediate of formula (Ib) for the synthesis of the final product, in view of the absence of novelty of said compound (Ib), its use cannot be considered as unitary with the rest of the application. Furthermore the use of halogenated quinazoline core derivatives for making corresponding 4-amino substituted quinazoline is already suggested in the prior art (see for instance D6, p.83-84). It would be obvious to adapt said synthesis of D6 to the preparation of further 4-amino quinazolines. Claim 17 therefore cannot be considered as inventive.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0017031
Recibo: 24-106592
Fecha: 30/12/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Consignación No: 1059791

Patente PCT
DERIVADOS DE AMINOQUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DEL PURINORECEPTOR 3 DE P2X (P2X3)

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000