



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 308 916**

② Número de solicitud: 200700762

⑤ Int. Cl.:

**C07D 239/95** (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **22.03.2007**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2008**

Fecha de la concesión: **14.10.2009**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **29.10.2009**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**29.10.2009**

⑦ Titular/es:  
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
c/ Serrano, 117  
28006 Madrid, ES  
Instituto de Salud Carlos III**

⑧ Inventor/es: **Gil Ayuso-Gontán, Carmen;  
Castaño Calduch, Tania;  
Campillo Martín, Nuria E.;  
Ballester Jareño, Sara;  
González García, Coral y  
Hernández Torres, Francisco Javier**

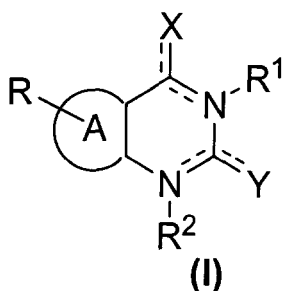
⑨ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑩ Título: **Compuesto inhibidor dual de las enzimas PDE7 y/o PDE4, composiciones farmacéuticas y sus aplicaciones.**

⑪ Resumen:

Compuesto inhibidor dual de las enzimas PDE7 y/o PDE4, composiciones farmacéuticas y sus aplicaciones.

La invención describe una serie de inhibidores duales de las enzimas PDE7 y PDE4 de fórmula (I) y su utilidad para la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de procesos inflamatorios y/o autoinmunes.



ES 2 308 916 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Compuesto inhibidor dual de las enzimas PDE7 y/o PDE4, composiciones farmacéuticas y sus aplicaciones.

5 **Sector de la técnica**

La invención se dirige al campo de la química médica y más concretamente a inhibidores duales de las enzimas PDE7 y PDE4 y a su potencial para ser usados en la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de procesos inflamatorios o autoinmunes, y se enmarca por tanto en el sector farmacéutico.

10 **Estado de la técnica**

La actividad enzimática de las Fosfodiesterasas (PDE) consiste en la degradación de nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) por rotura hidrolítica del enlace 3'-fosfodiéster, dando lugar a la correspondiente forma inactiva 5'-monofosfato (Conti, M.; Jin, S. L., The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases. Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38). AMPc y GMPc son generados por la acción de la adenilato ciclasa y guanilato ciclasa respectivamente, actuando como segundos mensajeros en transducción de señales intracelulares. Una forma de aumentar los niveles intracelulares de AMPc ó GMPc es mediante la inhibición de PDEs, puesto que son su única vía de degradación (Vig, M.; George, A.; Sen, R.; Durdik, J.; Rath, S.; Bal, V., Commitment of activated T cells to secondary responsiveness is enhanced by signals mediated by cAMP-dependent protein kinase A-I. Mol. Pharmacol. 2002, 62, 1471-1481; Ritcher, W., 3',5'-Cyclic nucleotide phosphodiesterases class III: Members, structure, and catalytic mechanism. Proteins 2002, 46, 278-286). El interés por desarrollar inhibidores específicos de PDEs se basa en las propiedades antiinflamatorias e Inmunosupresoras mostradas por agentes capaces de aumentar los niveles de AMPc intracelular (Essayan, D. M., Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors and immunomodulation. Biochem. Pharmacol. 1999, 57, 965-973; Allison, A. C., Immunosuppressive drugs: The first 50 years and a glance forward. Immunopharmacology 2000, 47, 63-83). Por tanto, inhibidores selectivos de PDEs específicas de AMPc podrían tener interés como terapia para el tratamiento de diferentes enfermedades (Lugnier, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. Pharmacol Ther. 2006, 109, 366-398), fundamentalmente alteraciones del sistema inmune, como la esclerosis múltiple (Dyke, H. J.; Montana, J. G., Update on the therapeutic potential of PDE4 inhibitors. Expert Opin. Invest. Drugs 2002, 11, 1-13), alteraciones inflamatorias (Spina, D., Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. Drugs 2003, 63, 2575-2594) y también desórdenes del sistema nervioso central, como la depresión, daño por isquemia cerebral, y enfermedad de Alzheimer (Menniti, F. S.; Faraci, W. S.; Schmidt, C. J. Phosphodiesterases in the CNS: targets for drug development. Nat Rev Drug Discov. 2006, 5, 660-670).

De las 11 familias de PDE descritas, las expresadas en linfocitos T son principalmente 3B, 4A, 4B, 4D y 7A1 (Ekholm, D.; Hemmer, B.; Gao, G.; Vergelli, M.; Martin, R.; Manganiello, V., Differential expression of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 and 4 activities in human T cell clones specific for myelin basic protein. J. Immunol. 1997, 159, 1520-1529; Erdogan, S.; Houslay, M. D., Challenge of human Jurkat T-cells with the adenylate cyclase activator forskolin elicits major changes in cAMP phosphodiesterase (PDE) expression by up-regulating PDE3 and inducing PDE4D1 and PDE4D2 splice variants as well as down-regulating a novel PDE4A splice variant. Biochem. J. 1997, 321, 165-175; Giembycz, M. A.; Corrigan, C. J.; Seybold, J.; Newton, R.; Barnes, P. J., Identification of cyclic AMP phosphodiesterases 3, 4 and 7 in human CD4+ and CD8+T-lymphocytes: Role in regulating proliferation and the biosynthesis of interleukin-2. Br. J. Pharmacol. 1996, 118, 1945-1958). Puesto que PDE4 es la isoenzima mayoritaria en células T, el desarrollo de inhibidores de PDE4 son los que han centrado mayor interés. De hecho, inhibidores selectivos de esta enzima han mostrado capacidad para reducir la producción de citoquinas inflamatorias (Giembycz, M. A.; Corrigan, C. J.; Seybold, J.; Newton, R.; Barnes, P. J., Identification of cyclic AMP phosphodiesterases 3, 4 and 7 in human CD4+ and CD8+T-lymphocytes: Role in regulating proliferation and the biosynthesis of interleukin-2. Br. J. Pharmacol. 1996, 118, 1945-1958; Manning, C. D.; Burman, M.; Christensen, S. B.; Cieslinski, L. B.; Essayan, D. M.; Grous, M.; Torphy, T. J.; Barnette, M. S., Suppression of human inflammatory cell function by subtype-selective PDE4 inhibitors correlates with inhibition of PDE4A and PDE4B. Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 1393-1398), pudiendo tener aplicación para el tratamiento del asma, artritis reumatoide y esclerosis múltiple entre otras enfermedades (Houslay, M. D.; Schafer, P.; Zhang, K. Y. J. Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. Drug Discov. Today 2005, 10, 1503-1519). Actualmente, dos inhibidores de PDE4, cilomilast y roflumilast, están en fase clínica III para el tratamiento de dos enfermedades caracterizadas por una respuesta inmune e inflamatoria, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Chung, K. F. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease. Eur. J. Pharmacol. 2006, 533, 110-117). Sin embargo, estos inhibidores muestran una elevada toxicidad debida a su fuerte carácter emético. Con el objetivo de evitar estos efectos adversos, han sido consideradas diversas estrategias, entre ellas el desarrollo de una segunda generación de inhibidores de PDE4 que presentan un mejor perfil farmacocinético y menos efectos secundarios (Giembycz, M. Life after PDE4: overcoming adverse events with dual-specificity phosphodiesterase inhibitors. Curr. Opin. Pharm. 2005, 5, 238-244).

Otra alternativa, es el desarrollo de inhibidores frente a las otras PDEs selectivas de AMPc que se expresan en células inmunes. En concreto, la inhibición de PDE7 podría ser una aproximación para el tratamiento de enfermedades dependientes de la activación de células T, ya que se ha demostrado el potencial para inhibir la actividad de células Th1, bloqueando la actividad de esta enzima (Li, L.; Yee, C.; Beavo, J. A., CD3- and CD28-dependent induction of PDE7 required for T cell activation. Science 1999, 283, 848-851; Nakata, A.; Ogawa, K.; Sasaki, T.; Koyama, N.; Wada, K.; Kotera, J.; Kikkawa, H.; Omori, K.; Kaminuma, O. Potential role of phosphodiesterase 7 in human T cell

function: comparative effects of two phosphodiesterase inhibitors. Clin. Exp Immunol. 2002, 128, 460-466). Sin embargo, experimentos basados en el empleo de ratones knock out PDE7A<sup>-/-</sup> no han confirmado el papel de PDE7A en la proliferación de células T, y sugieren que esta enzima podría desempeñar otra función diferente en la regulación de la respuesta inmune humoral (Yang, G.; McIntyre, K. W.; Townsend, R. M.; Shen, H. H.; Pitts, W. J.; Dodd, J. H.; Nadler, S. G.; McKinnon, M.; Watson, A. J., Phosphodiesterase 7A-deficient mice have functional T cells. J Immunol. 2003, 171, 6414-20). De ahí que el empleo de inhibidores selectivos de PDE7 sea fundamental para elucidar el potencial real de PDE7A como diana farmacológica para el tratamiento de alteraciones de la respuesta inmune (Castro, A.; Jerez, M. J.; Gil, C.; Martínez, A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: Advances in the development of specific phosphodiesterase inhibitors Med. Res. Rev. 2005, 25, 229-244). Dentro de este contexto, derivados de benzo- y benzotienotiadiazina desarrollados por los inventores de la presente patente fueron los primeros inhibidores heterocíclicos descritos de PDE7 (Martínez, A.; Castro, A.; Gil, C.; Miralpeix, M.; Segarra, V.; Doménech, T.; Beleta, J.; Palacios, J.; Ryder, H.; Miró, X.; Bonet, C.; Casacuberta, J.; Azorín, F.; Piña, B.; Puigdoménech, P. Benzyl derivatives of 2,1,3-benzo- and benzothieno[3,2-a]thiadiazine 2,2-dioxides: First phosphodiesterase 7 inhibitors. J. Med. Chem., 2000, 43, 683-689; Castro, A.; Abasolo, M. I.; Gil, C.; Segarra, V.; Martínez, A. CoMFA of benzyl derivatives of 2,1,3-benzo and benzothieno[3,2-a]thiadiazine 2,2-dioxides: clues for the design of phosphodiesterase 7 inhibitors. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 333-338). Desde entonces, derivados espirotríclicos, sulfonamidas, purinas y pirimidinas entre otros, han sido descritos como inhibidores de PDE7 (Vergne, F.; Bernardelli, P.; Chevalier, E. PDE7 Inhibitors: Chemistry and Potential Therapeutic Utilites. Ann. Rep. Med. Chem. 2005, 40, 227-241; Giembycz, M. A.; Smith, S. J. Phosphodiesterase 7 (PDE7) as a therapeutic target. Drugs Fut. 2006, 31, 207-229).

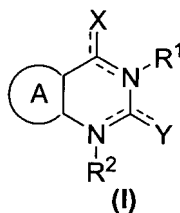
El desarrollo de inhibidores selectivos de PDE7 ha permitido el estudio de las funciones de PDE7A en diferentes células y tejidos. Sin embargo, aunque la inhibición de PDE7A no disminuye la proliferación de células T *per se*, si que aumenta considerablemente el efecto sobre la elevación de los niveles de AMPc que tienen los inhibidores de PDE4 (Smith, S. J.; Cieslinski, L. B.; Newton, R.; Donnelly, L. E.; Fenwick, P. S.; Nicholson, A. G.; Barnes, P. J.; Barnette, M. S.; Giembycz, M. A. Discovery of BRL 50481 [3-(N,N-dimethylsulfonamido)-4-methyl-nitrobenzene], a selective inhibitor of phosphodiesterase 7: *in vitro* studies in human monocytes, lung macrophages, and CD8+ T-lymphocytes. Mol. Pharmacol. 2004, 66, 1679-89).

Por tanto, la utilización de inhibidores duales PDE4-PDE7 podría ejercer un control sobre determinadas funciones de linfocitos Th que están implicadas en la inflamación (Hatzelmann, A.; Marx, D.; Steinhilber, W.; Altana Pharma AG. 2002. Phthalazinone derivatives useful as PDE4/7 inhibitors (WO02085906); Pitts, W. J.; Watson, A. J.; Dodd, J. H.; Bristol Myers Squibb. 2002. Dual inhibitors of PDE7 and PDE4. World patent (WO 02088079)), constituyendo una buena estrategia en el control de procesos inflamatorios o autoinmunes, como por ejemplo la esclerosis múltiple (EM), y que además estarían menos limitados por los efectos secundarios.

## Descripción de la invención

### Descripción breve

Un objeto de la presente invención es un compuesto (entendido como una familia de compuestos) con actividad inhibidora dual de las enzimas PDE7 y/o PDE4, en adelante compuesto de la presente invención, que presenta la fórmula (I):



donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, excepto cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=S

cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=O,

cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=S-Me

cuando A sea tiofeno sin sustituir, X=O, Y=S, y

cuando A sea benzotiofeno sin sustituir, X=O, Y=S

--- puede ser un doble enlace;

## ES 2 308 916 B1

X e Y, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, alquil, =O, =S, -N(R), aril, O-R o -S-R; y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (Z)<sub>n</sub>-aril, heteroaril, -OR<sup>3</sup>; -C(O)OR<sup>3</sup>, -(Z)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>3</sup> ó -S(O)<sub>t</sub>-,

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

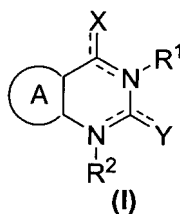
Otro objeto adicional de la presente invención lo constituye una composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en adelante composición farmacéutica de la invención, que comprende un compuesto, en cantidad terapéuticamente efectiva, de fórmula (I), o mezclas de los mismos, una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

Otro objeto adicional de la presente invención lo constituye el uso de un compuesto de la invención de fórmula (I), o sus mezclas para la elaboración de un medicamento, en adelante uso de un compuesto de la invención, dirigido al tratamiento de patologías o enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes, incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiélitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo de huésped contra injerto, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.

### Descripción detallada

La presente invención se basa en que los inventores han demostrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores duales de las enzimas PDE7 y/o PDE4, más concretamente, de las enzimas PDE7A1 y/o PDE4D2 (Ejemplo 5), por lo que pueden ser usados en la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de procesos inflamatorios o autoinmunes.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un compuesto (entendido como una familia de compuestos) con actividad inhibitoria dual de las enzimas PDE7 y/o PDE4, en adelante compuesto de la presente invención, que presenta la fórmula (I):



donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, excepto cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=S

cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=O

cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=S-Me

cuando A sea tiofeno sin sustituir, X=O, Y=S

cuando A sea benzotiofeno sin sustituir, X=O, Y=S

--- puede ser un doble enlace;

X e Y, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, alquil, =O, =S, -N(R), aril, O-R ó -S-R; y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (Z)<sub>n</sub>-aril, heteroaril, -OR<sup>3</sup>; -C(O)OR<sup>3</sup>, -(Z)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>3</sup> Ó -S(O)<sub>t</sub>-,

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 308 916 B1

Un objeto particular de la invención lo constituye un compuesto de la invención de fórmula 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Compuesto Ia, Figura 1), y más preferentemente, perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo:

- 5 - 6-Bromo-3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.30),
- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.29),
- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.30),
- 10 - 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.28),
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.16),
- 15 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.17), y
- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.14).

20 Otro objeto particular de la invención lo constituye un compuesto de la invención de fórmula 2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Ib, Figura 2), y más preferentemente, perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo:

- 6-Bromo-3-fenil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.47),
- 25 - 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.36),
- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.32),
- 30 - 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.35),
- 3-Fenil-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.15b),
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.23),
- 35 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.24), y
- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.22).

40 Otro objeto particular de la invención lo constituye un compuesto de la invención de fórmula 2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Compuesto Ic, Figura 3), y más preferentemente, perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo:

- 45 - 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.6),
- 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.49), y
- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.45).

50 Otro objeto particular de la invención lo constituye un compuesto de la invención de fórmula 2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Id, Figura 4), y más preferentemente, perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo:

- 55 - 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.9),
- 3-(2,6-Difluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.1),
- 60 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.2.51), y
- 3-(2-Bromofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.13).

65 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), y más concretamente, los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic y Id, y los compuestos específicos pertenecientes a estas subfamilias anteriormente descritos pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisó-

## ES 2 308 916 B1

meros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Tal como aquí se utiliza, el término “derivado” incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del derivado farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término “profármaco” tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término “solvato”, tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) pueden ser obtenidos o producidos mediante una vía sintética química u obtenidos a partir de una materia natural de distinto origen. En la presente invención se describe una vía sintética de los compuestos de la invención de fórmula (I) y sus familias (ver Figura 1 a 4, y Ejemplos 1 a 4), que puede ser llevado a la práctica con los datos descritos en la presente invención por un técnico experto en la materia. El procedimiento de síntesis de los compuestos de la invención Ia, Ib, Ic y Id, tal como se describen en la invención, constituye otro objeto de la presente invención.

Otro objeto adicional de la presente invención lo constituye una composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en adelante composición farmacéutica de la invención, que comprende un compuesto, en cantidad terapéuticamente efectiva, de fórmula (I), o mezclas de los mismos, una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

Otro objeto particular de la invención lo constituye la composición farmacéutica de la invención en la que el compuesto de fórmula (I) pertenece a una, o a varias, de las siguientes familias de compuestos:

- 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (Compuesto Ia, Figura 1),
- 2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Ib, Figura 2),

## ES 2 308 916 B1

- 2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Compuesto Ic, Figura 3), y

- 2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Id, Figura 4),

5 y, más preferentemente, un compuesto perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo:

- 6-Bromo-3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.30),

10 - 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.29),

- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.30),

15 - 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.28),

- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.16),

- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.17),

20 - 3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.14),

- 6-Bromo-3-fenil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.47),

25 - 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.36),

- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.32),

- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.35),

30 - 3-Fenil-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.15b),

- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.23),

35 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.24),

- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.22),

- 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.6),

40 - 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.49),

- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.45).

- 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.9),

45 - 3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.1),

- 3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.2.51),

50 - 3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.13),

o a cualquiera de sus formas enantioméricas R, S y/o mezclas racémicas.

55 Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

60 En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar inhibición de las enzimas PDE7 y PDE4, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

65 En otra realización particular, dicha composición terapéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración

de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas Española y en Estados Unidos.

Otro objeto adicional de la presente invención lo constituye el uso de un compuesto de la invención de fórmula (I), o sus mezclas para la elaboración de un medicamento, en adelante uso de un compuesto de la invención, dirigido al tratamiento de patologías o enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes, incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiélitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo de huésped contra injerto, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.

El uso de los compuestos de la invención es compatible con su uso en protocolos en que los compuestos de la fórmula (I) o sus mezclas se usan por sí mismos o en combinaciones con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

## 20 Descripción de las figuras

Figura 1.- Esquema de síntesis de los compuestos de fórmula Ia de la invención.

Figura 2.- Esquema de síntesis de los compuestos de fórmula Ib de la invención.

Figura 3.- Esquema de síntesis de los compuestos de fórmula Ic de la invención.

Figura 4.- Esquema de síntesis de los compuestos de fórmula Id de la invención.

## 30 Ejemplos de la invención

### Ejemplo 1

Procedimiento general de obtención de los derivados de 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (Compuestos Ia, Figura 1)

Sobre una disolución del derivado del ácido 2-aminobenzoico correspondiente en etanol se añade a 0°C el isotiocianato (1 equivalente) correspondiente en cada caso. La mezcla de reacción se agita a 4°C, observándose la formación de un precipitado. El sólido se aísla por filtración a vacío obteniéndose el producto esperado. Sólo en los casos que se indica fue necesaria la purificación del sólido mediante cromatografía en columna.

- 6-Bromo-3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (TC.2.30):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 5-bromo-2-aminobenzoico (800 mg, 3,70 mmol), fenilisotiocianato (0,44 mL, 3,70 mmol), etanol (37,03 mL). Tiempo de reacción: 3 días. Rendimiento: sólido blanco (493,70 mg, 40%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 13,22 (sa, 1H, NH); 8,09 (d, 1H, *J*= 2,1 Hz, H-5); 8,03 (dd, 1H, *J*= 8,7 y 2,1 Hz, H-7); 7,50-7,37 (m, 4H, H-c, H-c', H-d, H-8); 7,35 (d, 2H, *J*= 7,3 Hz, H-b, H-b').

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 176,0 (C-2); 158,7 (C-4); 139,1 (C-a); 138,8 (C-8a); 138,1 (C-7); 129,2 (C-5); 128,9 (2C, C-c, C-c'); 128,8 (2C, C-b, C-b'); 128,1 (C-d); 118,2 (C-8); 118,0 (C-4a); 115,7 (C-6).

EM (ES): *m/z*= 333, 335 (M + H)<sup>+</sup>,

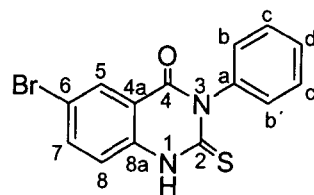
355, 357 (M + Na)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 50,46 H% 2,72 N% 8,41 S% 9,62.

Hallado: C% 50,19 H% 2,88 N% 8,35

S% 9,34.



## ES 2 308 916 B1

- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.29):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 5-bromo-2-aminobenzoico (600 mg, 2,77 mmol), 2,6-difluorofenilisotiocianato (0,35 mL, 2,77 mmol), etanol (27,70 mL). Tiempo de reacción: 17 días. Rendimiento: sólido blanco (354,30 mg, 35%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 13,56 (sa, 1H, NH); 8,07 (d, 1H,  $J=2,2$  Hz, H-5); 8,01 (dd, 1H,  $J=8,7$  y  $2,2$  Hz, H-7); 7,66-7,56 (m, 1H, H-d); 7,42 (d, 1H,  $J=8,7$  Hz, H-8); 7,33-7,28 (m, 2H, Hc, Hc').

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 174,5 (C-2); 157,7 (dd, 2C,  $J=248,7$  y  $4,4$  Hz, C-b, C-b'); 157,6 (C-4); 139,2 (C-7); 138,9 (C-8a); 131,6 (t, 1C,  $J=10,0$  Hz, C-d); 129,4 (C-5); 118,6 (C-8); 116,7 (C-6); 116,5 (C-4a); 114,9 (t, 1C,  $J=16,8$  Hz, C-a); 112,2 (dd, 2C,  $J=19,6$  y  $2,6$  Hz, C-c, C-c').

EM (ES):  $m/z=369, 371$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Análisis elemental para

$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrF}_2\text{N}_2\text{OS}$ :

Calculado: C% 45,55 H% 1,91 N% 7,59 S% 8,69.

Hallado: C% 45,31 H% 2,19 N% 7,47

S% 8,41.

HPLC: pureza= 98%.

- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.30):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 5-bromo-2-aminobenzoico (600 mg, 2,77 mmol), 1,3,4-trifluorofenilisotiocianato (0,36 mL, 2,77 mmol), etanol (27,70 mL). Tiempo de reacción: 4 días. Rendimiento: sólido blanco (540,10 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 13,43 (sa, 1H, NH); 8,04 (d, 1H,  $J=2,2$  Hz, H-5); 7,99 (dd, 1H,  $J=8,7$  y  $2,2$  Hz, H-7); 7,56-7,42 (m, 2H, H-c, H-b); 7,39 (d, 1H,  $J=8,7$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 175,1 (C-2); 158,2 (C-4); 150,3 (d, 1C,  $J=257,1$  Hz, C-d); 146,5 (dd, 1C,  $J=246,4$  y  $14,4$  Hz, C-b'); 139,2 (ddd, 1C,  $J=231, 2, 15,9$  y  $14,1$  Hz, C-c'); 138,8 (C-8a); 138,7 (C-7); 129,3 (C-5); 126,0 (dd, 1C,  $J=8,4$  y  $3,6$  Hz, C-b); 123,8 (dd, 1C,  $J=10,7$  y  $4,1$  Hz, C-a); 118,4 (C-8); 117,3 (C-4a); 116,4 (C-6); 112,7 (dd, 1C,  $J=18,0$  y  $3,4$  Hz, C-c).

EM (IE):  $m/z=366, 368$  ( $M^+-F$ ,

91,100), 386, 388 ( $M^+$ , 18, 19).

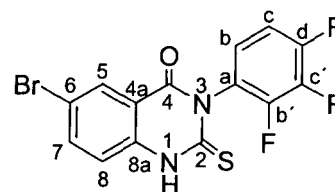
Análisis elemental para

$\text{C}_{14}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_2\text{OS}$ :

Calculado: C% 43,43 H% 1,56 N% 7,24 S% 8,28.

Hallado: C% 43,11 H% 1,68 N% 7,07

S% 7,98.



- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.3.28):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 5-bromo-2-aminobenzoico (600 mg, 2,77 mmol), 2-bromofenilisotiocianato (0,37 mL, 2,77 mmol), etanol (27,70 mL). Tiempo de reacción: 9 días. Rendimiento: sólido blanco (584,70 mg, 51%).

## ES 2 308 916 B1

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 13,30 (sa, 1H, NH); 8,05 (d, 1H,  $J= 2,2$  Hz, H-5); 7,98 (dd, 1H,  $J= 8,7$  y  $2,2$  Hz, H-7); 7,76 (d, 1H,  $J= 7,5$  Hz, H-c') 7,54-7,46 (m, 2H, H-c, H-b); 7,42-7,35 (m, 2H, H-8, H-d).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 175,0 (C-2); 158,0 (C-4); 138,8 (C-7); 138,7 (C-8a); 138,2 (C-a); 132,9 (C-c');  
 5 131,2 (C-b); 130,4 (C-d); 129,4 (C-5); 128,7 (C-c); 122,2 (C-b'); 118,3 (C-8); 117,5 (C-4a); 116,3 (C-6).

EM (IE):  $m/z= 331, 333$  ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ,  
 10 100, 98).

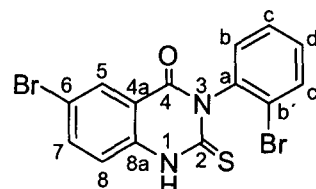
EM (ES):  $m/z= 413$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 825 ( $2\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 887 ( $2\text{M} + \text{Na} + \text{K} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

15 Análisis elemental para  
 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{OS}$ :

20 Calculado: C% 40,80 H% 1,96 N%  
 6,80 S% 7,78.

25 Hallado: C% 40,46 H% 2,23 N% 6,77  
 S% 7,65.

HPLC: pureza= 97%.



30 - 8-Metil-3-fenil-2-mercapto-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.2.31): Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3-metil-2-aminobenzoico (50 mg, 0,33 mmol), fenilisotiocianato (39,57  $\mu\text{L}$ , 0,33 mmol), etanol (3,30 mL). Tiempo de reacción: 3 días. El sólido obtenido se emplea en el paso siguiente sin posterior purificación.

35 - 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (TC.3.16):

40 Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3-metil-2-aminobenzoico (700 mg, 4,63 mmol), 2,6-difluorofenilisotiocianato (0,59 mL, 4,63 mmol), etanol (46,30 mL). Tiempo de reacción: 13 días. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (5:1). Rendimiento: sólido blanco (642,70 mg, 46%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 9,38 (sa, 1H, NH); 8,07 (d, 1H,  $J= 7,9$  Hz, H-5); 7,59 (d, 1H,  $J= 7,3$  Hz, H-7); 7,54-7,44 (m, 1H, H-d); 7,29 (dd, 1H,  $J= 7,9$  y  $7,3$  Hz, H-6); 7,14-7,09 (m, 2H, Hc, Hc'); 2,50 (s, 3H, Me).

45  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 175,5 (C-2); 158,9 (C-4); 158,4 (dd, 2C,  $J= 251,4$  y  $4,2$  Hz, C-b, C-b'); 137,3 (C-8a); 137,0 (C-7); 130,8 (t, 1C,  $J= 9,75$  Hz, C-d); 126,9 (C-5); 124,7 (C-6); 122,5 (C-8); 115,5 (2C, C-a, C-4a); 112,0 (dd, 2C,  $J= 19,8$  y  $3,1$  Hz, C-c, C-c'); 16,2 (Me).

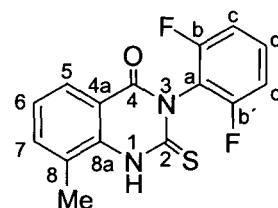
50 EM (ES):  $m/z= 305$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 327 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 631 ( $2\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>.

55 EM (IE):  $m/z= 285$  ( $\text{M}^+ - \text{F}$ , 100), 304 ( $\text{M}^+$ , 60).

60 Análisis elemental para  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ :

65 Calculado: C% 59,20 H% 3,31 N%  
 9,21 S% 10,54.

Hallado: C% 59,10 H% 3,45 N% 9,40  
 S% 10,65.



## ES 2 308 916 B1

- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (TC.3.17):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3-metil-2-aminobenzoico (700 mg, 4,63 mmol), 2,3,4-trifluorofenilisotiocianato (0,61 mL, 4,63 mmol), etanol (46,30 mL). Tiempo de reacción: 4 días. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (3:1). Rendimiento: sólido blanco (505,40 mg, 34%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 9,36 (sa, 1H, NH); 8,01 (d, 1H, J= 7,8 Hz, H-5); 7,56 (dd, 1H, J= 7,4 y 0,5 Hz, H-7); 7,26 (dd, 1H, J= 7,8 y 7,4 Hz, H-6); 7,16-7,04 (m, 2H, H-c, H-b); 2,46 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 175,8 (C-2); 159,4 (C-4); 151,6 (ddd, 1C, J= 251, 0, 10,0 y 2,9 Hz, C-d); 147,6 (ddd, 1C, J= 253,1, 11,0 y 3,9 Hz, C-b'); 140,8 (ddd, 1C, J= 251,7, 15,8 y 13,8 Hz, C-c'); 137,2 (C-8a); 137,1 (C-7); 126,9 (C-5); 124,9 (C-6); 124,2 (dd, 1C, J= 8,1 y 4,1 Hz, C-b); 123,4 (dd, 1C, J= 10,9 y 4,4 Hz, C-a); 122,5 (C-8); 115,7 (C-4a); 112,1 (dd, 1C, J= 18,6 y 3,9 Hz, C-c); 16,2 (Me).

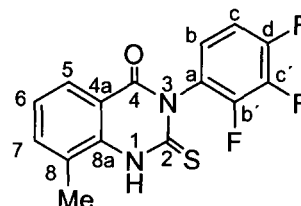
EM (IE): m/z= 303 (M<sup>+</sup>-F, 100), 322 (M<sup>+</sup>, 61).

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 55,90 H% 2,81 N% 8,69 S% 9,95.

Hallado: C% 55,84 H% 3,01 N% 8,57 S% 9,97.

HPLC: pureza= 99%.



-3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (TC.3.14):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3-metil-2-aminobenzoico (700 mg, 4,63 mmol), 2-bromofenilisotiocianato (0,62 mL, 4,63 mmol), etanol (46,30 mL). Tiempo de reacción: 5 días. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (854,30 mg, 53%).

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,98 (sa, 1H, NH); 7,86 (d, 1H, J= 7,9 Hz, H-5); 7,76 (d, 1H, J= 8,0 Hz, H-c'); 7,65 (d, 1H, J= 7,5 Hz, H-7); 7,56-7,46 (m, 2H, H-c, H-b); 7,42-7,35 (m, 1H, H-d); 7,29 (dd, 1H, J= 7,9 y 7,5 Hz, H-6); 2,53 (s, 1H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 175,4 (C-2); 159,0 (C-4); 138,3 (C-8a); 138,0 (C-a); 137,2 (C-7); 132,7 (C-c'); 131,1 (C-b); 130,2 (C-d); 128,6 (C-c); 125,3 (C-5); 124,7 (C-8); 124,4 (C-6); 122,2 (C-b'); 116,0 (C-4a); 17,4 (Me).

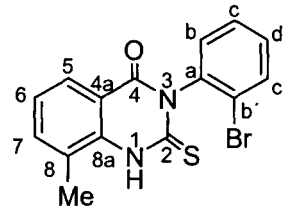
EM (IE): m/z= 267 (M<sup>+</sup>- Br, 100).

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 51,89 H% 3,19 N% 8,07 S% 9,23.

Hallado: C% 52,03 H% 3,32 N% 8,16 S% 9,16.

HPLC: pureza > 99%.



## ES 2 308 916 B1

### Ejemplo 2

*Procedimiento general de obtención de los derivados de 2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuestos Ib, Figura 2)*

Sobre una disolución del derivado de 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina correspondiente (1 equivalente) en DMF se añade  $K_2CO_3$  (1 equivalente) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Tras ese tiempo se añade yoduro de metilo (1,5 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente. A continuación se elimina el disolvente evaporando a presión reducida y el sólido obtenido se purifica como se indica en cada caso.

- 6-Bromo-3-fenil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.47):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC. 2.30 (60 mg, 0,18 mmol),  $K_2CO_3$  (24,90 mg, 0,18 mmol), DMF (3,91 mL), yoduro de metilo (16,81  $\mu$ L, 0,27 mmol). Tiempo de reacción: 3 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (4:1). Rendimiento: sólido blanco (60,80 mg, 97%).

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 8,35 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-5); 7,80 (dd, 1H,  $J = 8,6$  y  $2,2$  Hz, H-7); 7,57-7,54 (m, 3H, H-c, H-c', H-d); 7,51 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, H-8); 7,33-7,27 (m, 2H, H-b, H-b'); 2,51 (Me).

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 160,7 (C-4); 158,8 (C-2); 146,8 (C-8a); 137,7 (C-7); 135,7 (C-a); 130,9 (C-d); 129,8 (2C, C-c, C-c'); 129,7 (C-5); 129,1 (2C, C-b, C-b'); 128,1 (C-8); 121,3 (C-4a); 119,0 (C-6); 15,5 (Me).

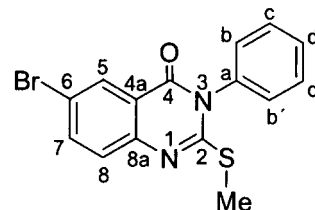
EM (ES):  $m/z = 347, 349$  (M + H)<sup>+</sup>,  
717 (M + Na)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para

$C_{15}H_{11}BrN_2OS$ :

Calculado: C% 51,89 H% 3,19 N%  
8,07 S% 9,23.

Hallado: C% 51,71 H% 3,04 N% 7,98  
S% 9,10.



- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.36):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.3.29 (100 mg, 0,27 mmol),  $K_2CO_3$  (37,45 mg, 0,27 mmol), DMF (5,86 mL), yoduro de metilo (25, 22  $\mu$ L, 0, 40 mmol). Tiempo de reacción: 4 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (102,40 mg, 99%).

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 8,35 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, H-5); 7,82 (dd, 1H,  $J = 8,6$  y  $2,3$  Hz, H-7); 7,58-7,43 (m, 1H, H-d); 7,51 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, H-8); 7,14-7,08 (m, 2H, H-c, H-c'); 2,57 (Me).

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 159,4 (C-4); 158,9 (dd, 2C,  $J = 253,7$  y  $3,4$  Hz, C-b, C-b'); 157,8 (C-2); 146,6 (C-8a); 138,0 (C-7); 132,2 (t, 1C,  $J = 9,8$  Hz, C-d); 129,8 (C-5); 128,2 (C-8); 120,6 (C-4a); 119,2 (C-6); 112,8 (t, 1C,  $J = 16,9$  Hz, C-a); 112,4 (dd, 2C,  $J = 19,8$  y  $3,3$  Hz, C-c, C-c'); 15,0 (Me).

EM (ES):  $m/z = 383, 385$  (M + H)<sup>+</sup>,  
405, 407 (M + Na)<sup>+</sup>, 789 (2M + Na)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para

$C_{15}H_9BrF_2N_2OS$ :

Calculado: C% 47,01 H% 2,37 N%  
7,31 S% 8,37.

Hallado: C% 47,31 H% 2,37 N% 7,24  
S% 8,32.

## ES 2 308 916 B1

- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.32):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.3.30 (100 mg, 0,25 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,71 mg, 0,25 mmol), DMF (5,60 mL), yoduro de metilo (24,10 μL, 0,38 mmol). Tiempo de reacción: 4 horas.  
 5 Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (10:1). Rendimiento: sólido blanco (66,30 mg, 64%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,32 (d, 1H, J= 2,3 Hz, H-5); 7,82 (dd, 1H, J= 8,6 y 2,3 Hz, H-7); 7,51 (d, 1H, J= 8,6 Hz, H-8); 7,21-7,06 (m, 2H, H-c, H-b); 2,56 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 159,7 (C-4); 157,6 (C-2); 152,4 (ddd, 1C, J= 253, 3, 9,9 y 2,9 Hz, C-d); 148,0 (ddd, 1C, J= 255, 6, 10,9 y 4,3 Hz, C-b'); 146,5 (C-8a); 140,7 (ddd, 1C, J= 253,2, 15,6 y 13,8 Hz, C-c'); 138,1 (C-7); 129,7 (C-5); 128,2 (C-8); 124,9 (dd, 1C, J= 8,1 y 3,9 Hz, C-b); 120,5 (dd, 1C, J=11,1 y 3,9 Hz, C-a); 120,5 (C-4a); 119,3 (C-6); 112,4 (dd, 1C, J= 18,6 y 3,9 Hz, C-c); 15,7 (Me).

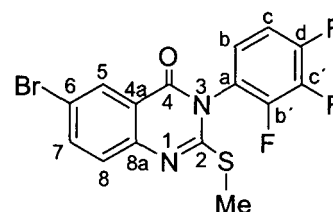
EM (ES): m/z= 401, 403 (M + H)<sup>+</sup>,  
 423, 425 (M + Na)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para

C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 44,91 H% 2,01 N% 6,98 S% 7,99.

Hallado: C% 44,71 H% 2,02 N% 6,69 S% 7,58.



- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.35):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.3.28 (125 mg, 0,30 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,93 mg, 0,30 mmol), DMF (6,58 mL), yoduro de metilo (28,30 μL, 0,45 mmol). Tiempo de reacción: 5 horas.  
 40 Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (89,10 mg, 69%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,39 (d, 1H, J= 2,3 Hz, H-5); 7,84 (dd, 1H, J= 8,6 y 2,3 Hz, H-7); 7,80 (dd, 1H, J= 7,8 y 1,3 Hz, H-c'); 7,55 (d, 1H, J= 8,6 Hz, H-8); 7,56-7,50 (m, 1H, H-c); 7,47-7,39 (m, 2H, H-b, H-d); 2,57 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 159,7 (C-4); 158,0 (C-2); 146,7 (C-8a); 137,8 (C-7); 135,0 (C-a); 133,9 (C-c'); 131,6 (C-b); 130,9 (C-d); 129,8 (C-5); 128,7 (C-c); 128,1 (C-8); 123,7 (C-b'); 121,0 (C-4a); 119,0 (C-6); 15,3 (Me).

EM (ES): m/z= 425, 427, 429 (M + H)<sup>+</sup>, 447, 449, 451 (M + Na)<sup>+</sup>, 875 (2M + Na)<sup>+</sup>.

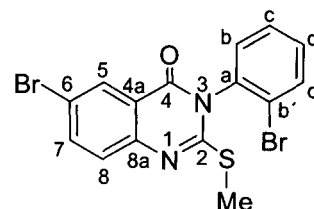
Análisis elemental para

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 42,28 H% 2,37 N% 6,57 S% 7,52.

Hallado: C% 42,42 H% 2,49 N% 6,57 S% 7,23.

HPLC: pureza= 98%.



## ES 2 308 916 B1

- 3-Fenil-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.15b):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.2.31 (130 mg, 0,48 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,04 mg, 0,48 mmol), DMF (10,54 mL), yoduro de metilo (45,30 μL, 0,72 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas.  
 5 Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (9,70 mg, 7%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,09 (d, 1H, J= 7,9 Hz, H-5); 7,60 (dd, 1H, J= 7,2 y 0,6 Hz, H-7); 7,57-7,52 (m, 3H, H-c, H-c', H-d); 7,35-7,27 (m, 2H, H-b, H-b', H-6); 2,62 (s, 3H, Me); 2,54 (s, 3H, SMe).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 162,1 (C-4); 156,6 (C-2); 146,2 (C-8a); 136,0 (C-a); 135,1 (C-7); 134,7 (C-8); 129,8 (C-d); 129,6 (2C, C-c, C-c'); 129,1 (2C, C-b, C-b'); 125,3 (C-6); 124,8 (C-5); 119,6 (C-4a); 17,2 (Me); 15,5 (SMe).

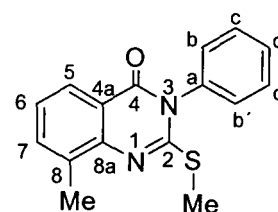
EM (ES): m/z= 283 (M + H)<sup>+</sup>, 305 (M + Na)<sup>+</sup>, 587 (2M + Na)<sup>+</sup>.

EM (IE): m/z= 282 (M<sup>+</sup>, 100).

Análisis elemental para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 68,06 H% 5,00 N% 9,92 S% 11,36.

Hallado: C% 67,89 H% 4,78 N% 9,94 S% 11,18.



- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.23):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.3.16 (100 mg, 0,32 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,46 mg, 0,32 mmol), DMF (7,13 mL), yoduro de metilo (30,64 μL, 0,49 mmol). Tiempo de reacción: 4 horas.  
 40 Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (5:1). Rendimiento: sólido blanco (59,50 mg, 57%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,10 (dd, 1H, J= 7,9 y 0,7 Hz, H-5); 7,61 (dd, 1H, J= 7,3 y 0,7 Hz, H-7); 7,56-7,46 (m, 1H, H-d); 7,31 (dd, 1H, J= 7,9 y 7,3 Hz, H-6); 7,14-7,08 (m, 2H, H-c, H-c'); 2,62 (s, 3H, Me); 2,60 (s, 3H, SMe).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 161,0 (C-4); 159,0 (dd, 2C, J= 253,5 y 3,6 Hz, C-b, C-b'); 155,7 (C-2); 146,1 (C-8a); 135,5 (C-7); 134,9 (C-8); 131,9 (t, 1C, J= 9,8 Hz, C-d); 125,5 (C-6); 124,9 (C-5); 119,1 (C-4a); 113,1 (t, 1C, J= 16,9 Hz, C-a); 112,3 (dd, 2C, J= 19,9 y 3,3 Hz, C-c, C-c'); 17,1 (Me); 15,0 (SMe).

EM (IE): m/z= 318 (M<sup>+</sup>, 100).

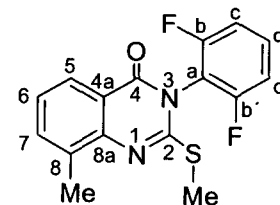
Análisis elemental para

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 60,37 H% 3,80 N% 8,80 S% 10,07.

Hallado: C% 60,18 H% 3,65 N% 8,62

S% 9,78.



## ES 2 308 916 B1

- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.24):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.3.17 (75 mg, 0,23 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,19 mg, 0,23 mmol), DMF (5,06 mL), yoduro de metilo (21,67 μL, 0,34 mmol). Tiempo de reacción: 5 horas.  
 5 Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (43,50 mg, 56%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,08 (dd, 1H, J= 7,9 y 0,7 Hz, H-5); 7,61 (d, 1H, J= 7,3 Hz, H-7); 7,31 (dd, 1H, J= 7,9 y 7,3 Hz, H-6); 7,19-7,07 (m, 2H, H-c, H-b); 2,61 (s, 3H, Me); 2,59 (s, 3H, SMe).

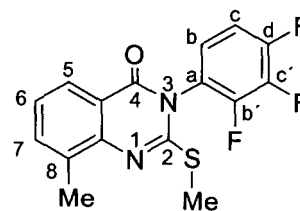
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 161,3 (C-4); 155,5 (C-2); 152,3 (ddd, 1C, J= 252, 9, 9,9 y 2,2 Hz, C-d); 148,2 (ddd, 1C, J= 254,2, 11,5 y 4,5 Hz, C-b'); 146,0 (C-8a); 140,7 (ddd, 1C, J= 252,9, 15,6 y 14,1 Hz, C-c'); 135,7 (C-7); 134,9 (C-8); 125,7 (C-6); 125,0 (dd, 1C, J= 8,1 y 3,9 Hz, C-b); 124,9 (C-5); 121,0 (dd, 1C, J= 11,2 y 3,9 Hz, C-a); 119,1 (C-4a); 112,3 (dd, 1C, J= 18,5 y 3,8 Hz, C-c); 17,1 (Me); 15,2 (SMe).

EM (IE): m/z= 336 (M<sup>+</sup>, 100).

Análisis elemental para  
 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 57,14 H% 3,30 N%  
 8,33 S% 9,53.

Hallado: C% 57,35 H% 3,46 N% 8,23  
 S% 9,21.



- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.22):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: TC.3.14 (250 mg, 0,72 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99,57 mg, 0,72 mmol), DMF (15,65 mL), yoduro de metilo (67,30 μL, 1,08 mmol). Tiempo de reacción: 6 horas.  
 35 Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (5:1). Rendimiento: sólido blanco (220,40 mg, 85%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,12 (d, 1H, J= 7,9 Hz, H-5); 7,77 (dd, 1H, J= 7,5 y 1,3 Hz, H-c'); 7,61 (d, 1H, J= 7,2 Hz, H-7); 7,50 (td, 1H, J= 7,5 y 1,3 Hz, H-c); 7,45-7,37 (m, 2H, H-b, H-d); 7,30 (dd, 1H, J= 7,9 y 7,2 Hz, H-6); 2,64 (s, 1H, Me); 2,58 (s, 1H, SMe).

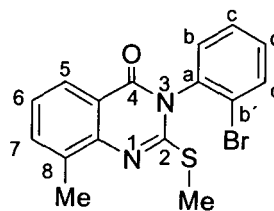
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 161,3 (C-4); 155,8 (C-2); 146,2 (C-8a); 135,4 (C-a); 135,3 (C-7); 134,7 (C-8); 133,8 (C-c'); 131,4 (C-b); 131,0 (C-d); 128,6 (C-c); 125,4 (C-6); 124,9 (C-5); 123,9 (C-b'); 119,4 (C-4a); 17,2 (Me); 15,3 (SMe).

EM (IE): m/z= 266 (M<sup>+</sup>- Br - Me,  
 47), 281 (M<sup>+</sup>- Br, 100), 360, 362 (M<sup>+</sup>,  
 8, 9).

Análisis elemental para  
 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>OS:

Calculado: C% 53,20 H% 3,63 N%  
 7,75 S% 8,88.

Hallado: C% 52,90 H% 3,48 N% 7,75  
 S% 8,59.



HPLC: pureza= 99%.

## ES 2 308 916 B1

### Ejemplo 3

*Procedimiento general de obtención de los derivados de 2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (Compuestos Ic, Figura 3)*

Sobre una disolución del derivado de 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina correspondiente en tolueno se añade el reactivo de Lawesson (1,5 equivalentes) y se agita a reflujo. A continuación la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. El sólido obtenido se purifica como se indica en cada caso.

- 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (TC.3.6):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina TC.3.5 (75 mg, 0,29 mmol), reactivo de Lawesson (178,93 mg, 0,44 mmol), tolueno (6,41 mL). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1). Rendimiento: sólido naranja (50,30 mg, 63%).

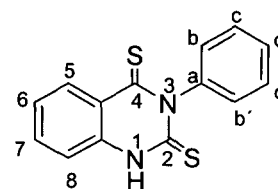
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 13,48 (sa, 1H, NH); 8,32 (dd, 1H,  $J= 8,2$  y 1,0 Hz, H-5); 7,78 (ddd, 1H,  $J= 8,3$ , 7,0 y 1,0 Hz, H-7); 7,50-7,42 (m, 3H, H-c, H-c', H-6); 7,39-7,32 (m, 2H, H-d, H-8); 7,21 (dd, 1H,  $J= 8,3$  y 1,1 Hz, H-b, H-b').

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 189,8 (C-4); 172,8 (C-2); 144,2 (C-a); 135,8 (C-7); 135,2 (C-8a); 131,7 (C-5); 129,2 (2C, C-c, C-c'); 128,5 (2C, C-b, C-b'); 127,9 (C-d); 125,2 (C-8); 123,7 (C-4a); 115,9 (C-6).

EM (ES):  $m/z= 271$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 293 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>.

EM (IE):  $m/z= 270$  ( $\text{M}^+$ , 60).

HPLC: pureza= 98%.



- 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (TC.2.49):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina TC.2.40 (100 mg, 0,34 mmol), reactivo de Lawesson (208,96 mg, 0,51 mmol), tolueno (7,49 mL). Tiempo de reacción: 4 días. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido naranja (42,80 mg, 41%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 13,83 (sa, 1H, NH); 8,33 (dd, 1H,  $J= 8,2$  y 1,3 Hz, H-5); 7,87 (ddd, 1H,  $J= 8,4$ , 7,4 y 1,3 Hz, H-7); 7,64-7,54 (m, 1H, H-d); 7,46 (dd, 1H,  $J= 8,4$  y 0,9 Hz, H-8); 7,41 (ddd, 1H,  $J= 8,2$ , 7,4 y 0,9 Hz, H-6); 7,33-7,26 (m, 2H, H-c, H-c').

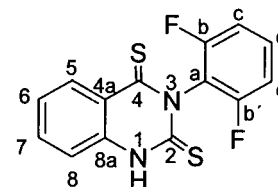
$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 188,2 (C-4); 171,4 (C-2); 156,1 (dd, 2C,  $J= 247,8$  y 4,8 Hz, C-b, C-b'); 136,7 (C-7); 135,0 (C-8a); 131,4 (C-5); 131,1 (t, 1C,  $J= 9,8$  Hz, C-d); 125,8 (C-6); 122,3 (C-4a); 119,7 (t, 1C,  $J= 16,5$  Hz, C-a); 116,2 (C-8); 112,2 (dd, 2C,  $J= 19,4$  y 3,0 Hz, C-c, C-c').

EM (IE):  $m/z= 306$  ( $\text{M}^+$ , 8).

Análisis elemental para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{S}_2$ :

Calculado: C% 54,89 H% 2,63 N% 9,14 S% 20,93.

Hallado: C% 54,65 H% 2,91 N% 9,32 S% 20,78.



## ES 2 308 916 B1

- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (TC.2.45):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-(2,3,4-trifluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina TC.2.39 (100 mg, 0,32 mmol), reactivo de Lawesson (196,75 mg, 0,48 mmol), tolueno (7,05 mL). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (4:1). Rendimiento: sólido naranja (44,00 mg, 42%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 13,74 (sa, 1H, NH); 8,32 (d, 1H,  $J= 8,2$  Hz, H-5); 7,84 (ddd, 1H,  $J= 8,2, 7,2$  y 1,2 Hz, H-7); 7,56-7,37 (m, 4H, H-6, H-8, C-b, C-c).

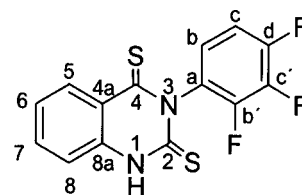
$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 189,4 (C-4); 172,1 (C-2); 150,3 (dd, 1C,  $J= 247,2$  y 8,1 Hz, C-d); 146,0 (dd, 1C,  $J= 245,1$  y 10,0 Hz, C-b'); 139,7 (ddd, 1C,  $J= 246,3, 15,6$  y 14,1 Hz, C-c'); 136,5 (C-7); 135,3 (C-8a); 131,6 (C-5); 128,8 (dd, 1C,  $J= 10,2$  y 3,9 Hz, C-a); 125,8 (C-8); 125,5 (dd, 1C,  $J= 8,7$  y 3,4 Hz, C-b); 123,2 (C-4a); 116,2 (C-6); 113,1 (dd, 1C,  $J= 18,2$  y 3,4 Hz, C-c).

EM (IE):  $m/z= 324$  ( $\text{M}^+$ , 13).

Análisis elemental para  $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ :

Calculado: C% 51,84 H% 2,18 N% 8,64 S% 19,77.

Hallado: C% 51,67 H% 2,23 N% 8,83 S% 19,98.



### Ejemplo 4

*Procedimiento general de obtención de los derivados de 2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuestos Id, Figura 4)*

Sobre una disolución del derivado de 2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina correspondiente (1 equivalente) en tolueno se añade el reactivo de Lawesson (1,5 equivalentes) y se agita a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. El sólido obtenido se purifica como se indica en cada caso.

- 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.9):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina TC.3.7 (75 mg, 0,27 mmol), reactivo de Lawesson (169,58 mg, 0,41 mmol), tolueno (6,08 mL). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido amarillo (73,90 mg, 93%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8,68 (ddd, 1H,  $J= 8, 2, 1,3$  y 0,3 Hz, H-5); 7,70 (ddd, 1H,  $J= 8,2, 6,9$  y 1,3 Hz, H-7); 7,59 (dd, 1H,  $J= 8,2$  y 0,9 Hz, H-8); 7,56-7,51 (m, 3H, H-d, H-b, H-b'); 7,37 (ddd, 1H,  $J= 8,2, 6,9$  y 0,9 Hz, H-6); 7,26-7,22 (m, 2H, H-c, H-c'); 2,49 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 189,9 (C-4); 157,4 (C-2); 142,8 (C-8a); 140,4 (C-a); 134,8 (C-7); 131,1 (C-5); 129,9 (C-d); 129,8 (2C, C-b, C-b'); 128,8 (2C, C-c, C-c'); 127,5 (C-4a); 126,9 (C-6); 126,8 (C-8); 16,0 (Me).

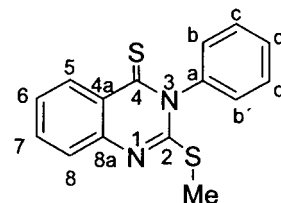
EM (ES):  $m/z= 285$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 307 ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ , 591 ( $2\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ .

Análisis elemental para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ :

Calculado: C% 63,35 H% 4,25 N% 9,85 S% 22,55.

Hallado: C% 63,58 H% 4,76 N% 9,83 S% 22,30.

HPLC: pureza= 98%.



## ES 2 308 916 B1

### - 3-(2,6-Difluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.1):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina TC.2.43 (75 mg, 0,24 mmol), reactivo de Lawesson (149,50 mg, 0,37 mmol), tolueno (5,36 mL). Tiempo de reacción: 8 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (7:1). Rendimiento: sólido amarillo (48,00 mg, 61%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,71 (ddd, 1H, J= 8,2, 1,3 y 0,5 Hz, H-5); 7,77 (ddd, 1H, J= 7, 9, 7,1 y 1,3 Hz, H-7); 7,64 (ddd, 1H, J= 7, 9, 1,1 y 0,5 Hz, H-8); 7,58-7,52 (m, 1H, H-d); 7,43 (ddd, 1H, J= 8, 2, 7,1 y 1,1 Hz, H-6); 7,16-7,10 (m, 2H, H-c, H-c'); 2,59 (s, 3H, Me).

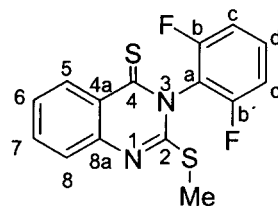
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 189,2 (C-4); 158,2 (dd, 2C, J= 253,7 y 4,0 Hz, C-b, C-b'); 156,6 (C-2); 142,8 (C-8a); 135,2 (C-7); 132,2 (t, 1C, J= 9,7 Hz, C-d); 131,1 (C-5); 127,1 (C-6); 127,1 (C-4a); 126,9 (C-8); 117,2 (t, 1C, J= 16,5 Hz, C-a); 112,5 (dd, 2C, J= 19,3 y 3,5 Hz, C-c, C-c'); 15,5 (Me).

EM (ES): m/z= 321 (M + H)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

Calculado: C% 56,23 H% 3,15 N% 8,74 S% 20,02.

Hallado: C% 55,98 H% 3,56 N% 8,45 S% 19,92.



### - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.2.51):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina TC.2.41 (75 mg, 0,23 mmol), reactivo de Lawesson (141,14 mg, 0,34 mmol), tolueno (5,06 mL). Tiempo de reacción: 7 horas. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido amarillo (46,80 mg, 60%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,68 (ddd, 1H, J= 8, 2, 1,3 y 0,4 Hz, H-5); 7,77 (ddd, 1H, J= 8,1, 7,1 y 1,3 Hz, H-7); 7,64 (dd, 1H, J= 8,1 y 0,9 Hz, H-8); 7,44 (ddd, 1H, J= 8, 2, 7,1 y 0,9 Hz, H-6); 7,23-7,13 (m, 1H, H-c); 7,11-7,04 (m, 1H, H-b); 2,49 (s, 3H, Me).

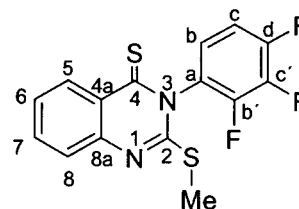
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 189,6 (C-4); 156,5 (C-2); 152,4 (ddd, 1C, J= 253,2, 9,8 y 3,0 Hz, C-d); 147,6 (ddd, 1C, J= 255,5, 10,9 y 4,1 Hz, C-b'); 142,6 (C-8a); 141,0 (ddd, 1C, J= 253, 0, 15,9 y 13,5 Hz, C-c'); 135,3 (C-7); 131,1 (C-5); 127,2 (C-6); 127,2 (C-4a); 126,9 (C-8); 124,9 (dd, 1C, J= 10,5 y 4,1 Hz, C-a); 124,6 (dd, 1C, J= 8,2 y 4,0 Hz, C-b); 112,7 (dd, 1C, J= 18,6 y 3,8 Hz, C-c); 15,8 (Me).

EM (ES): m/z= 319 (M - F)<sup>+</sup>, 339 (M + H)<sup>+</sup>, 677 (2M + H)<sup>+</sup>.

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

Calculado: C% 53,24 H% 2,68 N% 8,28 S% 18,95.

Hallado: C% 53,28 H% 2,73 N% 8,87 S% 18,99.



### - 3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (TC.3.13):

Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina TC.3.11 (70 mg, 0,20 mmol), reactivo de Lawesson (122,24 mg, 0,30 mmol), tolueno (4,38 mL). Tiempo de reacción: 6 días. Purificación: cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (5:1). Rendimiento: sólido amarillo (32,30 mg, 45%).

## ES 2 308 916 B1

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8,73 (dd, 1H, J= 8,2 y 0,9 Hz, H-5); 7,79-7,73 (m, 2H, H-c', H-7); 7,65 (d, 1H, J= 8,1 Hz, H-8); 7,53 (td, 1H, J= 7,5 y 1,3 Hz, H-c); 7,45-7,35 (m, 3H, H-b, H-6, H-d); 2,57 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 188,8 (C-4); 156,8 (C-2); 142,8 (C-8a); 139,2 (C-a); 135,0 (C-7); 134,0 (C-c');  
5 131,3 (C-6); 131,1 (C-5); 130,8 (C-d); 128,9 (C-c); 127,4 (C-4a); 127,0 (C-b); 126,9 (C-8); 123,2 (C-b'); 15,9 (Me).

EM (ES): m/z= 283 (M - Br)<sup>+</sup>.

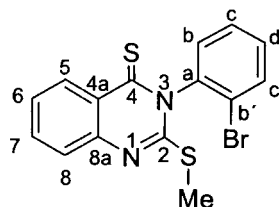
10 Análisis elemental para

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

15 Calculado: C% 49,59 H% 3,05 N%  
7,71 S% 17,65.

20 Hallado: C% 49,87 H% 3,15 N% 7,37  
S% 17,25.

HPLC: pureza= 95%.



### 25 Ejemplo 5

#### *Ensayo de inhibición de PDEs*

30 El dominio catalítico de PDE7A1 (aa. 130-482) y la enzima completa de PDE4D2 (aa. 1-507) fueron subclonados en vectores pET, sobreexpresados en *E. coli* cepa BL21, y purificados a homogeneidad tal y como aparece descrito en la bibliografía (Wang, H., Liu, Y., Chen, Y., Robinson, H., and Ke, H. Multiple elements jointly determine inhibitor selectivity of cyclic nucleotide phosphodiesterases 4 and 7. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 30949-30955). Las actividades enzimáticas de PDE7A1 y PDE4D2 fueron ensayadas por incubación de las enzimas con 100 μl de una mezcla de reacción que contiene 50 mM Tris-HCl (pH 8,5), 50 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM DTT y <sup>3</sup>H-AMPC (20000 cpm por ensayo,  
35 Sigma-Aldrich) a temperatura ambiente durante 10 min. Las reacciones fueron finalizadas por adición de 200 μl 0,2 M ZnSO<sub>4</sub> cuando el 20-50% del AMPC fue hidrolizado. El producto de la reacción, <sup>3</sup>H-AMP, se precipitó por adición de 200 μl 0,25 M Ba(OH)<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), mientras que el <sup>3</sup>H-AMPC sin reaccionar permaneció en el sobrenadante. La radioactividad del sobrenadante se midió con una mezcla de líquido de centelleo (ScintiSafe Plus™ 50%, Fisher Scientific) mediante un contador LKB RackBeta 1214.

40 Para las medidas de inhibición, se usaron seis concentraciones de inhibidores en presencia de una concentración de sustrato equivalente a 1/10 de la K<sub>M</sub> y la concentración de enzima que hidroliza el 50% del sustrato. La CI50 se define como la concentración de compuesto que inhibe la actividad enzimática un 50%. Todos los experimentos se hicieron por duplicado.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

# ES 2 308 916 B1

TABLA 1

*Datos de inhibición de PDE7A1 y PDE4D2*

Comp.	PDE7A1	PDE4D2
<b>TC2.30A</b>	>10 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.29</b>	>10 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.30</b>	>10 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.28</b>	~10 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.16</b>	>1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.17</b>	>10 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.14</b>	1,70 $\pm$ 0,10 $\mu$ M	34,00 $\pm$ 5,00 $\mu$ M
<b>TC3.47A</b>	>1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.36</b>	0,24 $\pm$ 0,03 $\mu$ M	4,50 $\pm$ 0,10 $\mu$ M
<b>TC3.32</b>	2,10 $\pm$ 0,10 $\mu$ M?	N.D.
<b>TC3.35</b>	1,86 $\pm$ 0,18 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.15b</b>	~1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.23</b>	0,13 $\pm$ 0,02 $\mu$ M	1,40 $\pm$ 0,20 $\mu$ M
<b>TC3.24</b>	>1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.22</b>	0,27 $\pm$ 0,02 $\mu$ M	1,10 $\pm$ 0,20 $\mu$ M
<b>TC2.43</b>	0,51 $\pm$ 0,02 $\mu$ M	3,50 $\pm$ 0,30 $\mu$ M
<b>TC2.41</b>	~10 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.6</b>	1,04 $\pm$ 0,08 $\mu$ M	5,70 $\pm$ 0,03 $\mu$ M
<b>TC2.49</b>	~1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC2.45</b>	>1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.9</b>	0,84 $\pm$ 0,01 $\mu$ M	8,00 $\pm$ 1,20 $\mu$ M
<b>TC3.1</b>	0,1-1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC2.51</b>	>1 $\mu$ M	N.D.
<b>TC3.13</b>	0,1-1 $\mu$ M	N.D.

## *Medidas de toxicidad celular*

Igualmente, se realizaron medidas de toxicidad celular de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

Los ensayos de toxicidad celular se han llevado a cabo en un clon de linfocitos Th2 (D10.G4.1) mediante citometría de flujo y empleando Yoduro de Propidio para determinar la muerte celular. Esta técnica se basa en la cuantificación de células en las que puede penetrar el Yoduro de Propidio por estar dañada su membrana, mientras que las células enteras o intactas no permiten el paso de este fluorocromo que se intercala en los ácidos nucleicos.

La concentración de células empleada fue de  $1 \times 10^6$  células/ml, en un volumen final de 200  $\mu$ l, en presencia de distintas concentraciones de los inhibidores durante 48 h. Pasado este tiempo las células fueron lavadas e incubadas con 5  $\mu$ g/ml de Yoduro de Propidio durante 1 min. Las muestras así tratadas fueron analizadas por citometría utilizando un equipo BD FACSCanto™. Estos experimentos se han realizado en paralelo con dos inhibidores comerciales: Rolipram (inhibidor de PDE4) y BRL 50481 (inhibidor de PDE7).

Del análisis de los compuestos de nueva síntesis se puede deducir que aquéllos que presentan una toxicidad más moderada son: TC3.6, TC3.14 y TC3.15.

# ES 2 308 916 B1

TABLA 2

*Para cada inhibidor se indica la concentración máxima a la que se mantuvo más de un 80% de viabilidad celular en comparación con el control de células sin inhibidor*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

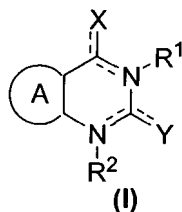
60

65

<b>Compuesto</b>	<b>Concentración (µM)</b>
<b>BRL50481</b>	>1000
<b>Rolipram</b>	>1000
<b>TC3.6</b>	1000
<b>TC3.15</b>	600
<b>TC3.14</b>	600
<b>TC3.9</b>	100
<b>TC3.1</b>	10
<b>TC3.32</b>	100
<b>TC2.49</b>	50
<b>TC3.23</b>	10
<b>TC3.13</b>	10
<b>TC3.36</b>	10
<b>TC3.35</b>	10
<b>TC3.22</b>	5
<b>TC2.43</b>	5

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto con actividad inhibidora dual de las enzimas PDE7 y/o PDE4 **caracterizado** porque presenta la fórmula (I):



donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, excepto cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=S

cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=O,

cuando A sea benceno sin sustituir, X=O, Y=S-Me,

cuando A sea tiofeno sin sustituir, X=O, Y=S, y

cuando A sea benzotiofeno sin sustituir, X=O, Y=S

--- puede ser un doble enlace;

X e Y, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, alquil, =O, =S, -N(R), aril, O-R o -S-R; y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (Z)<sub>n</sub>-aril, heteroaril, -OR<sup>3</sup>; -C(O)OR<sup>3</sup>, -(Z)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>3</sup> Ó -S(O)<sub>t</sub>-,

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 **caracterizado** porque presenta la fórmula 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (Compuesto Ia).

3. Compuesto según la reivindicación 2 **caracterizado** porque pertenece al siguiente grupo:

- 6-Bromo-3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,

- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,

- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,

- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,

- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,

- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, y

- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.

4. Compuesto según la reivindicación 1 **caracterizado** porque presenta la fórmula 2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Ib).

5. Compuesto según la reivindicación 4 **caracterizado** porque pertenece al siguiente grupo:

- 6-Bromo-3-fenil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,

- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,

- 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,

## ES 2 308 916 B1

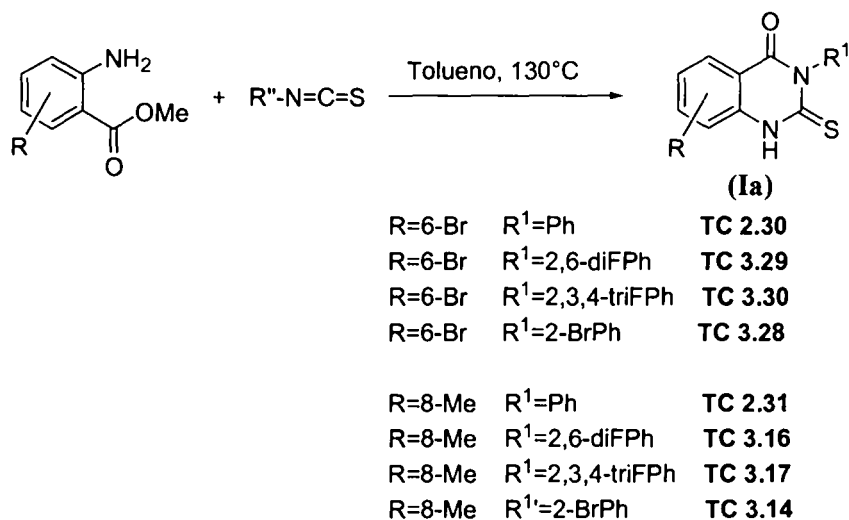
- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-Fenil-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 5 - 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina, y
- 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina, y
- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina.
- 10 6. Compuesto según la reivindicación 1 **caracterizado** porque presenta la fórmula 2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Compuesto Ic).
- 7. Compuesto según la reivindicación 6 **caracterizado** porque pertenece al siguiente grupo:
- 15 - 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, y
- 20 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina.
- 8. Compuesto según la reivindicación 1 **caracterizado** porque presenta la fórmula 2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Id).
- 25 9. Compuesto según la reivindicación 8 **caracterizado** porque pertenece al siguiente grupo:
- 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 30 - 3-(2,3,4-trifluorofenil)-2- metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina, y
- 3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina.
- 35 10. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un compuesto, en cantidad terapéuticamente efectiva, de fórmula (I), o mezclas de los mismos, una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.
- 40 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 **caracterizado** porque el compuesto de formula (I) pertenece a una, o a varias, de las siguientes familias de compuestos:
- 4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Compuesto Ia),
- 45 - 2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Ib),
- 2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Compuesto Ic), y
- 2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (Compuesto Id),
- 50 O a cualquiera de sus formas enantioméricas R, S y/o mezclas racémicas.
- 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 **caracterizado** porque el compuesto o mezcla de compuestos de fórmula (I) pertenece al siguiente grupo:
- 55 - 6-Bromo-3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 60 - 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 65 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,

## ES 2 308 916 B1

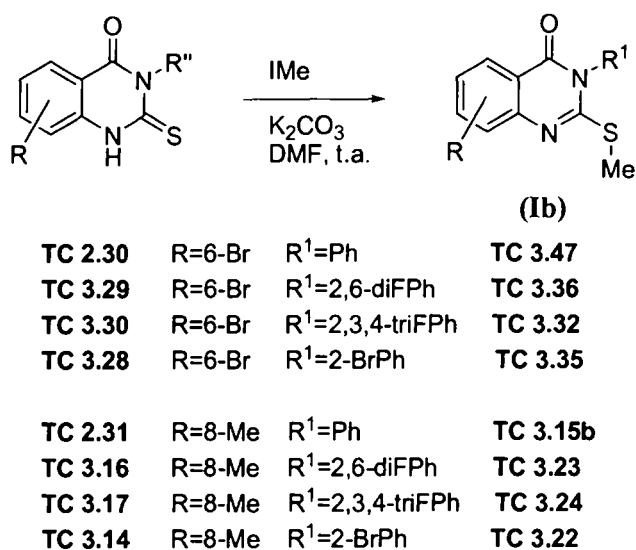
- 6-Bromo-3-fenil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 6-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 5 - 6-Bromo-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2-metiltio-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolina,
- 6-Bromo-3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-Fenil-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 10 - 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-(2,3,4-trifluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 15 - 3-(2-bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,
- 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,
- 20 - 3-(2,3,4-Trifluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.
- 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 25 - 3-(2,6-difluorofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-(2,3,4-trifluorofenil)-2- metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina, y
- 3-(2-bromofenil)-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina.
- 30

13. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a la 9, o sus mezclas, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de patologías o enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

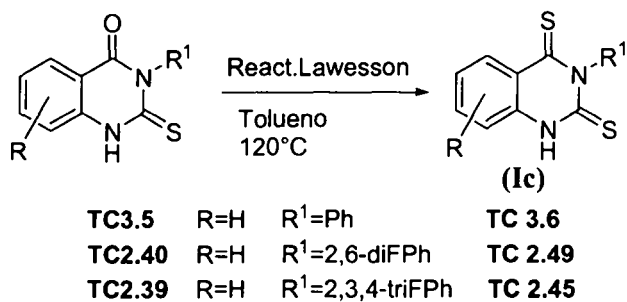
14. Uso de un compuesto según la reivindicación 13 **caracterizado** porque la enfermedad inflamatoria o autoinmune pertenece al siguiente grupo: enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiелitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo de huésped contra injerto, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.



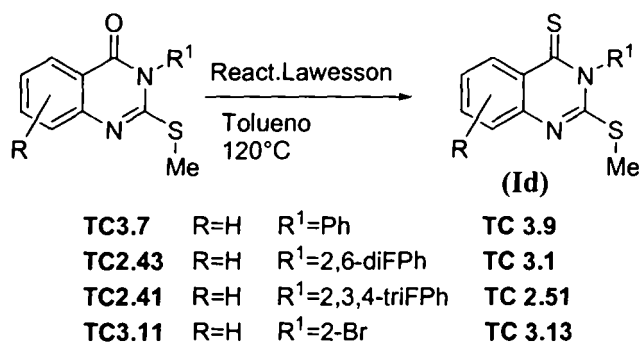
**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 308 916

② Nº de solicitud: 200700762

③ Fecha de presentación de la solicitud: **22.03.2007**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	BHARGAVA, P.N. & LAKHAN, R. "Some new 6-bromo-S-substituted-2-thio-3-aryl (or alkyl)-4-quinazolones". Current Science, 1967, Volumen 5, páginas 575-577. Ver tablas I y II.	1-5
X	RÜLKE, H. et al. "Untersuchungen zur Azidität von 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen". Pharmazie, 1990, Volumen 45, Número 11, páginas 862-863. Ver tabla.	1-3
X	WAGNER, G. & ROTHE, L. "Synthese von 2-Oxo(lmino)-4-imino(oxo)-1.2.3.4-tetrahydrochinazolinen und isologer Thioxo-Verbindungen". Pharmazie, 1971, Volumen 26, Número 12, páginas 725-732.	1,2,6,7
X	US 20060116516 A1 (PITTS, W.J. & BARBOSA, J.) 01.06.2006, reivindicaciones.	1,10,11,13,14
X	ES 2038218 T3 (NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD.) 16.07.1993, compuesto III; página 5, líneas 38-44.	1,10,11,13,14
X	DD 210452 A1 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 13.06.1984, compuestos II,III,V.	1,2,4
X	DUVAL, E. et al. "Structure-activity relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, Volumen 15, páginas 1885-1889.	1,10,13,14

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

27.10.2008

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 239/95** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)