

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
25 de noviembre de 2010 (25.11.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/133742 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/517 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2010/070338

(22) Fecha de presentación internacional:

20 de mayo de 2010 (20.05.2010)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 200930189 20 de mayo de 2009 (20.05.2009) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):

MARTÍNEZ GIL, Ana [ES/ES]; Instituto De Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **GIL AYUSO-GONTAN, Carmen** [ES/ES]; Instituto De Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PÉREZ MARTÍN, Concepción** [ES/ES]; Instituto De Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PÉREZ CASTILLO, Ana** [ES/ES]; Instituto De Investigaciones Biomédicas "alberto Sols" (IIB), C/ Arturo Duperier, 4, E-28029 Madrid (ES). **MORALES GARCÍA, José** [ES/ES]; Instituto De Investigaciones Biomédicas "alberto Sols" (IIB), C/ Arturo Duperier, 4, E-28029 Madrid (ES). **REDONDO SANCHE, Miriam** [ES/ES]; Instituto De Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **SANZ SAN**

CRISTÓBAL, Marina [ES/ES]; Instituto De Investigaciones Biomédicas "alberto Sols" (IIB), C/ Arturo Duperier, 4, E-28029 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: USE OF QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Título : USO DE DERIVADOS DE QUINAZOLINAS EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

(57) Abstract: The present invention relates to the use of a series of compounds derived from quinazoline for the production of a drug for treating and/or preventing neurological and neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. The present invention also relates to a method for treating and/or preventing neurological and neurodegenerative diseases, consisting in administering a therapeutically effective amount of said compounds.

(57) Resumen: La presente invención se refiere al uso de una serie de compuestos derivados de quinazolininas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurológicas y/ neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. La presente invención también se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades neurológicas y/ neurodegenerativas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dichos compuestos.



WO 2010/133742 A1

USO DE DERIVADOS DE QUINAZOLINAS EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

SECTOR DE LA TÉCNICA

5

La invención se dirige al campo de la química médica y más concretamente a derivados heterocíclicos de quinazolinas y a su potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas, entre otras la enfermedad de Parkinson, y se enmarca por tanto en el sector farmacéutico.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

Las enfermedades neurodegenerativas son una de las principales causas de mortalidad en la población occidental. La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (Dauer, W.; Przedborski, S., Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron 2003, 39,889-909), afectando aproximadamente al 15% de las personas mayores de 65 años. Actualmente se dispone únicamente de terapias sintomáticas que, aunque son eficaces en las primeras etapas de la enfermedad poseen a largo plazo considerables efectos secundarios. Por tanto resulta necesario buscar nuevas terapias eficaces y seguras que consigan tratar dicha patología.

15

20

25

30

La EP se caracteriza por la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) (Lang, AE.; Lozano, AM., Parkinson's disease. First of two parts. The New England journal of medicine 1998, 339,1044-1053 and Lang, AE.; Lozano, AM., Parkinson's disease. Second of two parts. The New England journal of medicine 1998, 339,1130-1143) y por cuerpos de inclusión (cuerpos de Lewy) conteniendo α -sinucleína. La principal consecuencia de esta pérdida neuronal es una marcada disminución en la disponibilidad cerebral de dopamina en el núcleo caudado y

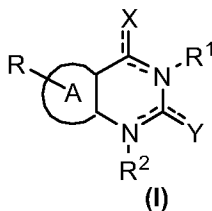
en el putamen, áreas donde se proyectan las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Esto provoca una disfunción importante en la regulación de las principales estructuras cerebrales implicadas en el control del movimiento, los ganglios basales. Los síntomas clásicos parkinsonianos comprenden
5 diskinesias (temblor en manos, brazos, piernas y cara), rigidez de las extremidades y el tronco, bradiquinesia (lentitud en los movimientos) e inestabilidad postural con problemas de equilibrio.

El descubrimiento de que la EP se caracterizaba por una pérdida de
10 dopamina condujo al descubrimiento de terapias encauzadas a corregir esta deficiencia. Son terapias paliativas, dirigidas a tratar los síntomas de la enfermedad pero ninguna consigue detener su progresión (Savitt, JM.; Dawson, VL.; Dawson, TM., Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. J Clin Invest 2006, 116,1744-1754). Actualmente el
15 precursor de la dopamina, la levodopa, es el tratamiento más efectivo en la EP (LeWitt, P.A., Levodopa therapeutics for Parkinson's disease: new developments. Parkinsonism Relat Disord. 2009, Suppl 1,S31-4). Este tratamiento a veces se combina con otros fármacos como inhibidores de descarboxilasa periférica (carbidopa) (Abdel-Salam, O.M., Drugs used to treat
20 Parkinson's disease, present status and future directions. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008, 7, 321-442), inhibidores de catecol-O-metil-transferasa (COMT) que prolongan la vida media de la levodopa (Gallagher, D. A.; Schrag, A., Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs. 2008, 22, 563-586) y agonistas de la
25 dopamina que estimulan directamente los receptores de dopamina post-sinápticos (Kieburtz, K., Therapeutic strategies to prevent motor complications in Parkinson's disease. J Neurol. 2008, 255, Suppl 4, 42-45). A pesar de todos estos avances en el tratamiento de los síntomas de la EP su eficacia disminuye con el tiempo fundamentalmente debido al desarrollo de complicaciones
30 motoras como diskinesias y distonias.

Ante las grandes limitaciones que ofrecen las terapias actuales, tanto farmacológicas como quirúrgicas, existe la necesidad de desarrollar otras alternativas que permitan frenar o detener el desarrollo de la enfermedad (Poewe, W., Treatments for Parkinson disease--past achievements and current clinical needs. *Neurology* 2009, 72, 7 Suppl, S65-73). Las investigaciones actuales se centran en la prevención de la degeneración neuronal dopaminérgica y en el descubrimiento de nuevos fármacos, alternativos a la levodopa, que consigan frenar la progresión de la enfermedad e incluso generar nuevas neuronas de tipo dopaminérgico. Recientemente han surgido diferentes clases de familias químicas con potencial en esta patología, siendo los inhibidores de fosfodiesterasa uno de ellos (Use of pde7 inhibitors for the treatment of movement disorders, USPTO Application: 20080260643, WO2008/113881). Dada nuestra experiencia previa en este area (Castaño, T.; Wang, H.; Campillo, N.E.; Ballester, S.; González-García, C.; Hernández, J.; Pérez, C.; Cuenca, J.; Pérez-Castillo, A.; Martínez, A.; Huertas, O.; Gelpí, J.L.; Luque, F.J.; Ke, H.; Gil, C., Synthesis, structural analysis, and biological evaluation of thioxoquinazoline derivatives as phosphodiesterase 7 inhibitors. *ChemMedChem*. 2009, 4, 866-876), demostramos la utilización de derivados heterocíclicos de quinazolina como agentes efectivos en modelos de Parkinson *in vivo* y proponemos su utilización no solo en esta patología neurodegenerativa sino tambien en otras enfermedades neurológicas debido a su efecto neuroprotector en todas las patologías del sistema nervioso donde se produzca la muerte neuronal.

25 DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I):



donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado,

--- puede ser un doble enlace;

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

R, R¹, R² y R³ son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, heteroaril, -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o -S(O)_t-, dónde n es mayor o
10 igual a 0 y dónde t es 1 o 2,

o bien una sal, derivado, profármacos, solvato o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurodegenerativas incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad de Parkinson,
15 enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, y/o de patologías o enfermedades neurológicas en las que el sistema dopaminérgico esté involucrado, incluyendo, pero no limitadas a, parkinsonismos post-encefálico, distonías, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos
20 de déficit de atención con hiperactividad.

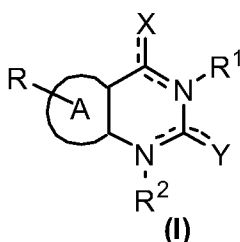
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en que los inventores han demostrado
25 que los compuestos de fórmula (I) son neuroprotectores en cultivos primarios de astrocitos y glia y/o líneas celulares dopaminérgicas (Ejemplos 1-2), así como en un modelo *in vivo* de neurotoxicidad inducida por lipopolisacáridos (LPS) (Ejemplo 3). Además, los inventores han demostrado que los

compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica in vitro y que tienen propiedades antioxidantes, por lo que pueden ser usados en la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o enfermedades neurológicas.

5

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es el uso de un compuesto fórmula (I):



donde:

10 A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado,

--- puede ser un doble enlace;

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

15 R, R¹, R² y R³ son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, heteroaril, -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o -S(O)_t-, dónde n es mayor o igual a 0 y dónde t es 1 o 2,

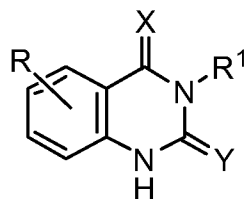
o bien una sal, derivado, profármacos, solvato o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo,

20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

Preferiblemente, A es un carbociclo de 6 miembros. Más preferiblemente, A es fenilo.

25

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde

X e Y se seleccionan independientemente entre O ó S; y

R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, heteroaril, -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o -S(O)_t, donde R³ se selecciona entre
 5 hidrógeno, alquil, aril o cicloalquil, n es mayor o igual a 0 y t es 1 ó 2,

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

10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

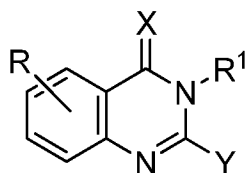
Preferiblemente, X es O e Y es S.

Preferiblemente, X es S e Y es S.

15

Preferiblemente, R se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, R es metilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere al uso de un
 20 compuesto de fórmula (III):



(III)

donde:

X se selecciona entre O ó S e Y se selecciona entre O-aril o S-alquil; y
R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo consistente en
hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, heteroaril, -
OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o -S(O)_t-, donde R³ se selecciona entre
5 hidrógeno, alquil, aril o cicloalquil, n es mayor o igual a 0 y t es 1 ó 2

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero
farmacéuticamente aceptables del mismo,
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de
10 enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

Preferiblemente, X es O.

Preferiblemente, X es S.

15

Preferiblemente, Y es S-alquil C₁-C₆. Más preferiblemente, Y es S-CH₃.

Preferiblemente, R se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆. Más
preferiblemente, R es metilo.

20

Preferiblemente, R₁ es fenilo sustituido o no sustituido. Más
preferiblemente, R₁ es fenilo sustituido por al menos un halógeno que se
selecciona entre Br o F.

25 Un objeto particular de la invención lo constituye el uso de un compuesto
de la invención de fórmula (I) que se selecciona del siguiente grupo:

- 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,
- 30 - 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-(2-Bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
- 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina,

- 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina,
 - 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.
- o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

En una realización preferida, la enfermedad neurodegenerativa y/o neurológica se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de

10 Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonías, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

15 "Carbociclo" se refiere, a un sistema cíclico consistente solamente en átomos de carbono e hidrógeno. Para el propósito de esta invención el carbociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y puede incluir sistemas fusionados y el ciclo puede estar total o parcialmente saturado o aromático. Ejemplos de estos carbociclos incluyen, pero no limitan, a

20 cicloalquilos, como se definen aquí, fenilo, naftilo, antracenil, indanil y semejantes.

"Heterociclo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable de anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco

25 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas

30 de anillos condensados, y el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y el radical heterocíclico puede estar parcial

o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, nmdazol, indol, piperidina, piperazma, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumanna, morfolina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc

El término "alquil" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

"Cicloalquil" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, preferiblemente de 3 a 8 miembros y más preferiblemente de 6 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "aril" se refiere en la presente invención a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcoxycarbonilo.

"Heteroaril" se refiere a un aril que posee al menos un heterociclo.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta
5 fórmula general anteriormente descrita 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 diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o
10 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
15 (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.

20

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,
25 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)
30 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.

5 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén 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
10 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
15 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
20 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
25 preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superior 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
30 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}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

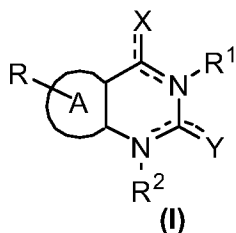
5 Los compuestos de fórmula (I) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una
10 realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) la proporcionado 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
15 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.

20 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
25 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.

30

Otro objeto adicional de la presente invención lo constituye un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa y/o neurológica que

comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de
5 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado,

--- puede ser un doble enlace;

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

R, R¹, R² y R³ son elegidos independientemente entre el grupo
10 consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil,
(CH₂)_n-aril, heteroaril, -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o –S(O)_t-, donde n
es mayor o igual a 0 y donde t es 1 ó 2,

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

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad
terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto
capaz de tener un efecto neuroprotector en cultivos primarios de astrocitos y
20 glia y/o líneas celulares dopaminérgicas, calculada para producir el efecto
deseado *in vivo* 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.

25

Preferiblemente las enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas
a tratar en dicho método se seleccionan entre enfermedad de Parkinson,
enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral,

parkinsonismos post-encefálico, distonías, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

- 5 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.

10 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1.- Efecto neuroprotector de los compuestos en cultivos primarios de astrocitos estimulados por lipopolisacárido (LPS).

- 15 **Figura 2.-** Efecto neuroprotector de los compuestos en cultivos primarios de microglia estimulados por LPS.

Figura 3.- Neuroprotección en la línea celular dopaminérgica SH-SY5Y

Figura 4.- (A) Viabilidad de las células dopaminérgicas de la neuronas de "substantia nigra" después de un daño inducido por LPS. (B) Activación microglial en respuesta a LPS.

20

EJEMPLOS DE LA INVENCION

- En los siguientes ejemplos se han ensayado los siguientes compuestos cuya fórmula está comprendida en la fórmula (I):
- 25

- 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (**Comp. 1**),
- 3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (**Comp. 2**),
- 3-(2-bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (**Comp. 3**),
- 30 - 3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (**Comp. 4**),
- 3-(2-bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (**Comp. 5**),
- 3-fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (**Comp. 6**),

- 3-fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina (**Comp. 7**),
- 3-(2,6-difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (**Comp 8**).

5 Ejemplo 1.- Medida del efecto neuroprotector de los compuestos de fórmula (I) por producción de nitritos en diferentes líneas celulares

Se utilizan fundamentalmente cultivos primarios de microglia y astrocitos (Luna-Medina, R.; Cortes-Canteli, M.; Alonso, M.; Santos, A.; Martinez, A.;
10 Perez-Castillo, A., *Regulation of inflammatory response in neural cells in vitro by thiadiazolidinones derivatives through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation*. J. Biol. Chem. 2005, 280, 21453-21462). Los cultivos primarios de astrocitos y microglia se obtienen a partir de corteza e hipocampo de ratas de 2 días de edad post-natal. Tras diseccionar la corteza e
15 hipocampo y limpiarlos de meninges se disgregan las células por trituración mecánica e incubación con 0.25% de tripsina/EDTA a 37°C durante 45 minutos. Se añade DMEM con 10% suero fetal para parar la digestión con tripsina y se termina de triturar el tejido mecánicamente. Se centrifuga a
20 resuspenden las células en DMEM más 10% suero fetal y se siembran a una densidad de 0.5×10^5 células/cm². Se incuban durante 10-12 días al cabo de los cuales se observa una monocapa de astrocitos sobre la que se adhieren ligeramente las células de microglia. Para aislar las células de microglia los frascos de cultivo se incuban en un agitador rotatorio a 37°C durante 4 horas a
25 250 rpm y el medio conteniendo la microglia se centrifuga a 1500xg/5 min. Las células de microglia se resuspenden en DMEM/10% FBS y se siembran a una densidad de $2-4 \times 10^5$ células /cm². Después de 1 hora de incubación, para permitir que se adhieran a la placa, se lavan con TD y se incuban en DMEM/10% FBS durante 24 horas a partir de las cuales se utilizan para los
30 diversos experimentos. El grado de pureza de estos cultivos se determina por estudios de inmunocitoquímica con anticuerpos específicos para neuronas (β -

tubulina y MAP2), astrocitos (GFAP), oligodendrocitos (CNPasa) y microglia (OX42).

Cultivos celulares de astrocitos y microglia se tratan con LPS (10 μ g/ ml) en ausencia y presencia de los diferentes compuestos. Los compuestos se añaden 1h antes que el estímulo inflamatorio. A diferentes tiempos después de la incubación, las células se lavan y se recogen para realizar las correspondientes medidas del efecto de los compuestos en la producción de NO (óxido nítrico) por la iNOS (sintasa del óxido nítrico inducible) como indicador de un daño neural debido a procesos inflamatorios (Kroncke K. D.; Fehsel K.; Kolb-Bachofen V., Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where? Nitric Oxide 1997, 1, 107-120). Para ello, después de 24 h de incubación se determina la cantidad de nitritos, uno de los productos de oxidación del NO. Para ello, se utiliza el método basado en la reacción de Griess (Griess, P. Bemerkungen zu der abhandlung der H.H. Weselsky und Benedikt Ueber einige azoverbindungen. Chem. Ber. 1879, 12, 426-428): 100 μ l de sobrenadante de los cultivos se mezclan con 100 μ l de reactivo de Griess en una placa de 96 pocillos incubándose durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación, se mide la absorbancia a 540 nm en un lector de microplacas. La cantidad de nitritos producido se determina utilizando una curva patrón de nitrito sódico.

Compuestos de referencia en el ensayo: rolipram y BRL50481.

Ver Figuras 1 y 2

Ejemplo 2.- Ensayo de neuroprotección en células de neuroblastoma SH-SY5Y

La línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y se expuso a una concentración 50 μ M de la neurotoxina 6-hidroxydopamina (6-OHDA) en presencia o ausencia de S14 o TC3.6. 6-OHDA es una sustancia muy tóxica para estas células y la incubación con ella provoca una muerte celular significativa, siendo un modelo celular de parkinsonismo *in vitro* muy utilizado

(Mendez, J.S.; Finn, B.W., Use of 6-hydroxydopamine to create lesions in catecholamine neurons in rats. J Neurosurg. 1975, 42, 166-173.). La viabilidad celular se determina utilizando el compuesto bromuro de 3(4,5-dimetiltiazol-2)-2,5-difenil tetrazolio (MTT) que mide la integridad de la función mitocondrial.

- 5 Cada dato representa la media $\pm$ SD de cinco replicados en tres experimentos diferentes. * $P < 0.05$ y ** $P < 0.01$, diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes experimentos. Ver figura 3

Ejemplo 3.- Supervivencia neuronal in vivo

10

- En la *substantia nigra* (SN) de ratas adultas se inyecta unilateralmente lipopolisacarido (LPS, 5 μ g) o vehículo. Uno de los grupos de animales además recibió 5 nmol de S14 en la inyección. Después de tres días de la operación, los animales se perfunden intracardiácamente con 4% de paraformaldehído en PBS, durante aproximadamente 45-60 minutos. Terminada la perfusión se extrae el cerebro y se deja en la solución de paraformaldehído durante 24 horas después de las cuales se cambia a una solución de 4% paraformaldehído/30% sacarosa durante aproximadamente 48 horas. Los cerebros fijados de esta manera se congelan en nieve carbónica y se hacen cortes de 25 mm en un criostato. Para tinciones con un solo anticuerpo, éstas se llevarán a cabo con el sistema ABC (ABC Elite kit, Vector). Los cortes seleccionados se lavan con PBS y se tratan con una solución de metanol/PBS/H₂O/H₂O₂ para bloquear peroxidasas endógenas. Después de lavar con PBS los cortes se bloquean con 0.1 M lisina/5% suero/0.1% tritón X-100/4% BSA en PBS. La incubación con el correspondiente anticuerpo primario se realiza a 4°C durante 18 horas en PBS con 4% BSA, 1% suero y 0.1% tritón X-100. Después de lavar con PBS, los cortes se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente con el anticuerpo secundario biotinilado correspondiente en PBS conteniendo 4% BSA, 1% suero y 0.1% tritón X-100, a una dilución 1:200. Una vez terminada la incubación se añade el kit de ABC y se incuban los cortes durante 1 hora. Después de lavar con PBS se revelan con DAB y, se montan en portas gelatinizados y se deshidratan para su
- 15
- 20
- 25
- 30

posterior observación por microscopía. La integridad neuronal se mide mediante tinción convencional de Nissl y la supervivencia de células dopaminérgicas tiñendo los cortes con un anticuerpo específico anti-tirosina hidroxilasa (TH). La activación glial se determina utilizando anticuerpos anti-
5 GFAP (tiñe astrocitos reactivos) y anti-CD11b (OX-42, tiñe microglia activada). Ver figura 4

Ejemplo 4: Medida del efecto antioxidante de los compuestos de fórmula (I)

10 Dado que en muchas enfermedades neurodegenerativas se produce muerte neuronal por estrés oxidativo, se ha evaluado la capacidad de estos compuestos para captar radicales libres utilizando la metodología ORAC. Se determina mediante el método ORAC-FL de Ou et al. parcialmente adaptado por BMG LABTECH (BMG LABTECH Application note 148 (2006):
15 ORAC Assay on the FLUOstar OPTIMA to Determine Antioxidant Capacity. <http://www.bmglabtech.com/application-notes/fluorescence-intensity/orac-148.cfm>). Hemos utilizando el lector de placas FLUOstar Optima (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Germany) con filtro de excitación a 485 nm excitation y de emisión a 520 nm. 2,2'-Azobis-(amidinopropane) dihydrochloride (AAPH), ($\pm$)-6-hydroxy-2,5,7,8- tetramethylchromane-2-carboxylic acid (trolox) y
20 fluorescein (FL) se compraron a Sigma- Aldrich. La reacción se lleva a cabo en 75 mM buffer fosfato (pH 7.4) y un volumen final de reacción de 200 μ L. El antioxidante (25 μ L) y la fluoresceína (150 μ L; 10 nM) se ponen en placas negras de 96 pocillos (96F untreated, Nunc™). La mezcla se preincuba durante
25 30 minutos a 37 °C y a continuación se añade rápidamente, con una pipeta multicanal, una solución de AAPH (25 μ L, 240 mM). La microplaca se pone rápidamente en el lector y la fluorescencia se mide cada 90 sec. durante 90 min. La placa de 96 pocillos se agita automáticamente antes de cada lectura. Los compuestos se ensayan a 4 concentraciones diferentes (10⁻¹ μ M).
30 También se pone un blanco (FL + AAPH en buffer fosfato) y como compuesto de referencia se ponen cuatro concentraciones de trolox (10⁻¹ μ M). Todas las reacciones se hacen por duplicado, y al menos tres ensayos diferentes por

compuesto. Los datos fueron exportados a una hoja de calculo Excel (Microsoft), donde se represento la absorbancia versus tiempo y posteriormente se calculo el área bajo la curva siguiendo la formula (1)

$$(1) AUC = f_1 / f_0 + f_i / f_0 + \dots + f_{34} / f_0 + (f_{35} / f_0)$$

Donde: AUC = área bajo la curva

f_0 = Fluorescencia medida a tiempo 0

f_i = fluorescencia medida a tiempo t

10

Los valores netos de AUC de cada compuesto se determina restando al valor AUC del compuesto el valor AUC del blanco (FL + AAPH en buffer fosfato).

La medida antioxidante se explicita en equivalentes de trolox. Los equivalentes relativos de trolox se calculan siguiendo la formula (2):

15

$$(2) \frac{(AUC_{muestra} - AUC_{blanco})}{(AUC_{Trolox} - AUC_{blanco})} * \frac{[Trolox]}{[muestra]}$$

Los resultados se detallan en la tabla 1.

Compuesto	Equivalentes de trolox
1	1,19
2	No a 10 μ M
3	1,31
4	0,13
5	No a 10 μ M
6	0,46
7	0,37
8	n.d.

n.d.= no determinado

20

Tabla 1.- Capacidad antioxidante en equivalentes de trolox de los compuestos**Ejemplo 5: Medida de la permeabilidad hematoencefálica de los compuestos de fórmula (I)**

5 La determinación *in vitro* del paso de la barrera hematoencefálica se realiza mediante un ensayo de permeabilidad a través de una membrana artificial, PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeation Assay*), siguiendo el procedimiento optimizado previamente en nuestros laboratorios. Se emplean dos microplacas de 96 pocillos (Millipore) en un montaje tipo *sandwich*. La
10 microplaca donadora contiene en el fondo de cada uno de los pocillos un filtro de PVDF donde se sitúa un extracto lipídico de cerdo, que actúa como barrera biológica. Cada ensayo es validado con 8 fármacos comerciales de los que se conoce su penetración en el SNC.

 Inicialmente, se determinan las longitudes de ondas del espectro de
15 absorción de una disolución de cada compuesto (1 mg en 5 ml de PBS/ EtOH 70: 30), cuyos niveles de absorbancia deben estar situados entre 1-0.8 para poder, posteriormente, medir la permeabilidad.

 Una vez seleccionadas las longitudes de onda deseadas, se añade 180
20 µL de cada disolución (1 mg de compuesto en 5 mL de PBS/ EtOH 70:30) a cada pocillo de la placa donadora. La membrana artificial se cubre con 4 µL de una solución de PBL en dodecano 20 mg/ml. A la placa aceptora se le añade 180 µl de la solución tampón (pH=7,4), formando a continuación, un sistema tipo “sándwich” de manera que la placa donadora queda encima de la placa
25 aceptora a través de la membrana artificial. Este sistema se incuba durante 4 h sin agitación a temperatura ambiente. Los niveles de absorbancia de la placa aceptora se miden utilizando un espectrofotómetro de UV en una placa de 96 pocillos con 130 µl en cada uno. Los resultados se expresan como el valor medio de tres ensayos independientes conteniendo cada uno de ellos tres
30 repeticiones de cada derivado a analizar. Las diferencias entre los niveles de absorbancia final e inicial se correlacionan con la permeabilidad.

El método utilizado se validó en las mismas condiciones utilizando 8 productos comerciales de los cuales se conocía su capacidad de penetración en el SNC. De esta manera, se obtiene una buena relación lineal entre la permeabilidad experimental y la descrita. A partir de esta correlación se

5 pudieron establecer los límites para predecir el paso de barrera hematoencefálica. De manera que se considera que una molécula atraviesa la barrera hematoencefálica (SNC +) cuando su permeabilidad (Pe) está por encima del valor $4 \cdot 10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$ y por tanto, serían capaces de llegar a sus

10 dianas terapéuticas situadas en el SNC. Por otra parte, se considera que una molécula no atraviesa la barrera hematoencefálica (SNC -) cuando su Pe está por debajo del valor $2 \cdot 10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$. Valores intermedios presentan incertidumbre (SNC +/-).

Los datos se recogen en la tabla 2. La mayoría de los compuestos

15 evaluados son capaces de atravesar la barrera hematoencefalica según esta metodología.

Compuesto	Penetración SNC	Bibliografía
Clorpromazina	+	6,5
Desipramina	+	12
Enoxacino	-	1,8
Hidrocortisona	-	1,9
Imipramina	+	13
Ofloxacino	-	0,8
Promazina	+	8,1
Verapamilo	+	16
Atenolol	-	0,8
Comp. 1	+	
Comp. 2	+	
Comp. 3	+	
Comp. 4	n.d.	

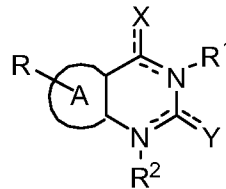
Comp. 5	-	
Comp. 6	+	
Comp. 7	n.d.	
Comp. 8	+	

n.d.= no determinado por falta de solubilidad en el medio experimental

Tabla 2.- Paso de la barrera hematoencefálica de los compuestos

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado,

--- puede ser un doble enlace;

10 X e Y, son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, alquil, =O, =S, aril, O-alquil, O-aril, S-alquil o –S-aril; y

R, R¹, R² y R³ son elegidos independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, , -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o –S(O)_t-, dónde n es mayor o igual a 0 y dónde t es 1 o 2,

15

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

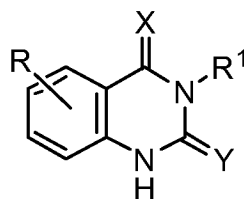
20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

2.- Uso según la reivindicación 1 donde A es un carbociclo de 6 miembros.

3.- Uso según la reivindicación 2 donde A es fenilo.

25

4.- Uso de un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde

X e Y se seleccionan independientemente entre O ó S; y

R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo consistente en
 5 hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, heteroaril,
 -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o -S(O)_t, donde R³ se selecciona entre
 hidrógeno, alquil, aril o cicloalquil, n es mayor o igual a 0 y t es 1 ó 2

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero
 10 farmacéuticamente aceptables del mismo,
 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades
 neurodegenerativas y/o neurológicas.

5.- Uso según la reivindicación 4 donde X es O e Y es S.

15

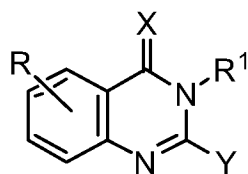
6.- Uso según la reivindicación 4 donde X es S e Y es S.

7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 donde R se selecciona
 entre H o alquilo C₁-C₆.

20

8.- Uso según la reivindicación 7 donde R es metilo.

9.- Uso de un compuesto de fórmula (III):



(III)

donde:

X se selecciona entre O ó S e Y se selecciona entre O-aril o S-alquil; y
 R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo consistente en
 5 hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, -OR³; -
 C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o -S(O)_t, donde R³ se selecciona entre
 hidrógeno, alquil, aril o cicloalquil, n es mayor o igual a 0 y t es 1 ó 2

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero
 10 farmacéuticamente aceptables del mismo,
 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades
 neurodegenerativas y/o neurológicas.

10.- Uso según la reivindicación 9, donde X es O.

15

11- Uso según la reivindicación 9, donde X es S.

12.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde Y es S-alquil
 C₁-C₆.

20

13.- Uso según la reivindicación 12 donde Y es S-CH₃.

14.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R se
 selecciona entre H o alquilo C₁-C₆.

25

15.- Uso según la reivindicación 14 donde R es metilo.

16.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R₁ es fenilo sustituido o no sustituido.

17.- Uso según la reivindicación anterior donde R₁ es fenilo sustituido por al
5 menos un halógeno que se selecciona entre Br o F.

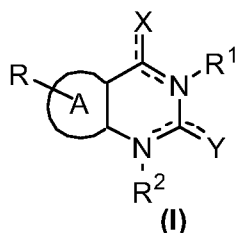
18.- Uso de un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

- 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,
 - 3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,
 - 10 - 3-(2-Bromofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,
 - 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
 - 3-(2-Bromofenil)-8-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina,
 - 3-Fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina,y
 - 3-Fenil-2-metiltio-4-tioxo-3,4-dihidroquinazolina
 - 15 - 3-(2,6-Difluorofenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina
- o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades
20 neurodegenerativas y/o neurológicas.

19.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa y/o neurológica se selecciona del siguiente grupo: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
25 Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

30 20.- Método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa y/o neurológica que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



donde:

A, es un carbociclo o heterociclo fusionado opcionalmente sustituido de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado,

5 --- puede ser un doble enlace;

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

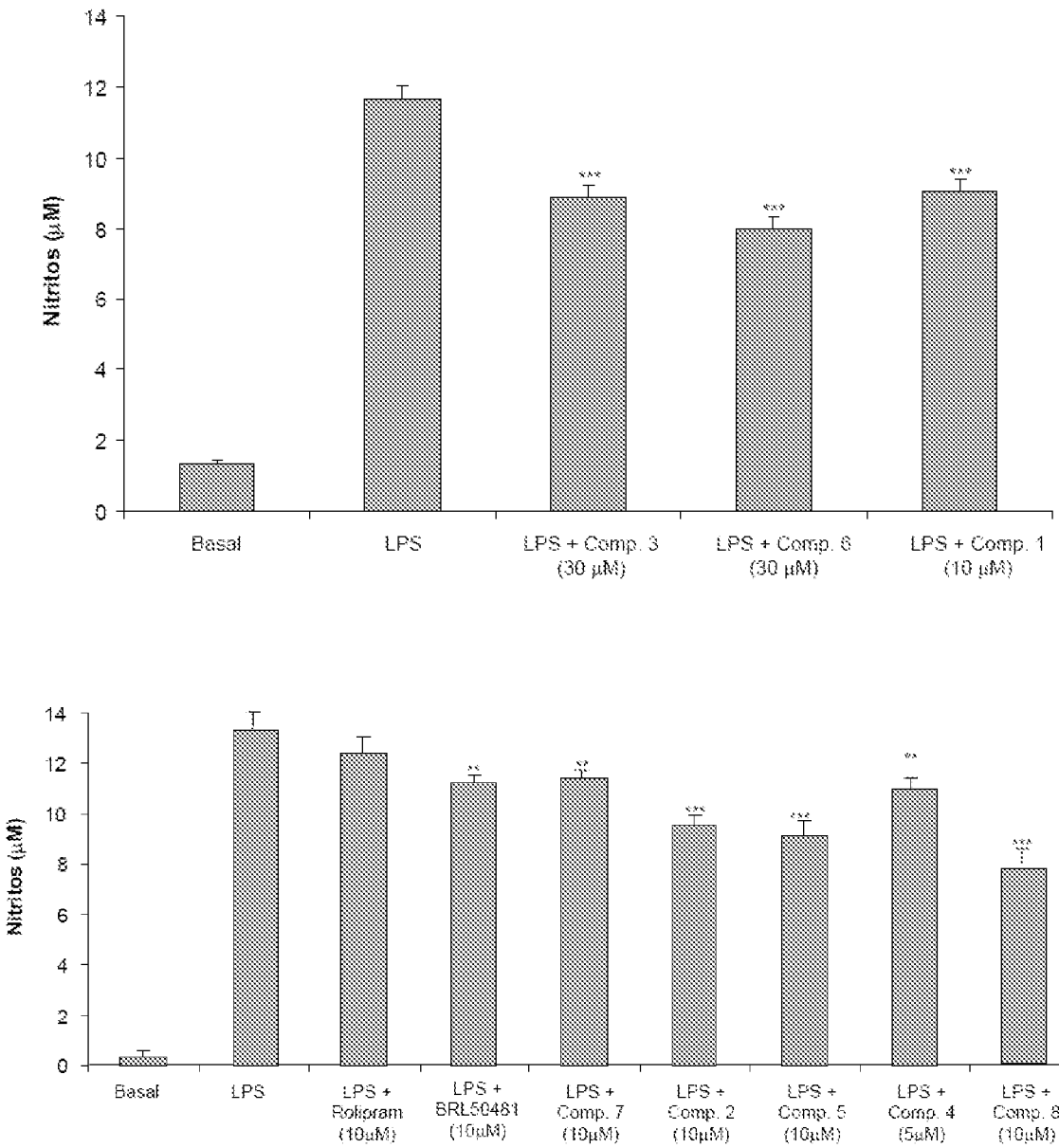
R, R¹, R² y R³ son elegidos independientemente entre el grupo
 10 consistente en hidrógeno, halógeno, alquil, haloalquil, aril, cicloalquil, (CH₂)_n-aril, -OR³; -C(O)OR³, (CH₂)_n-C(O)OR³ o –S(O)_t-, donde n es mayor o igual a 0 y donde t es 1 ó 2,

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

15

21.- Método según la reivindicación 20 caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa y/o neurológica se selecciona del siguiente grupo: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonias,
 20 síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

FIG. 1



2/5

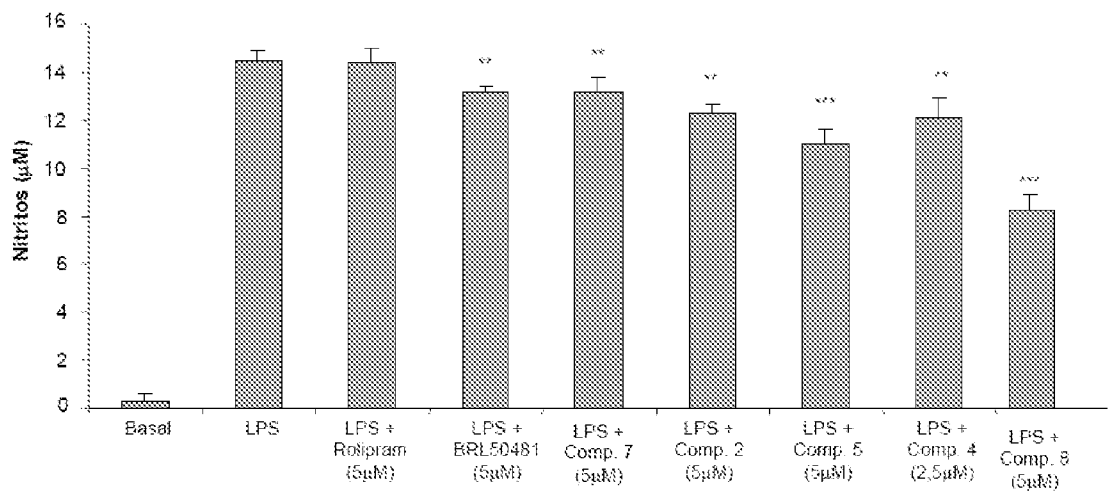
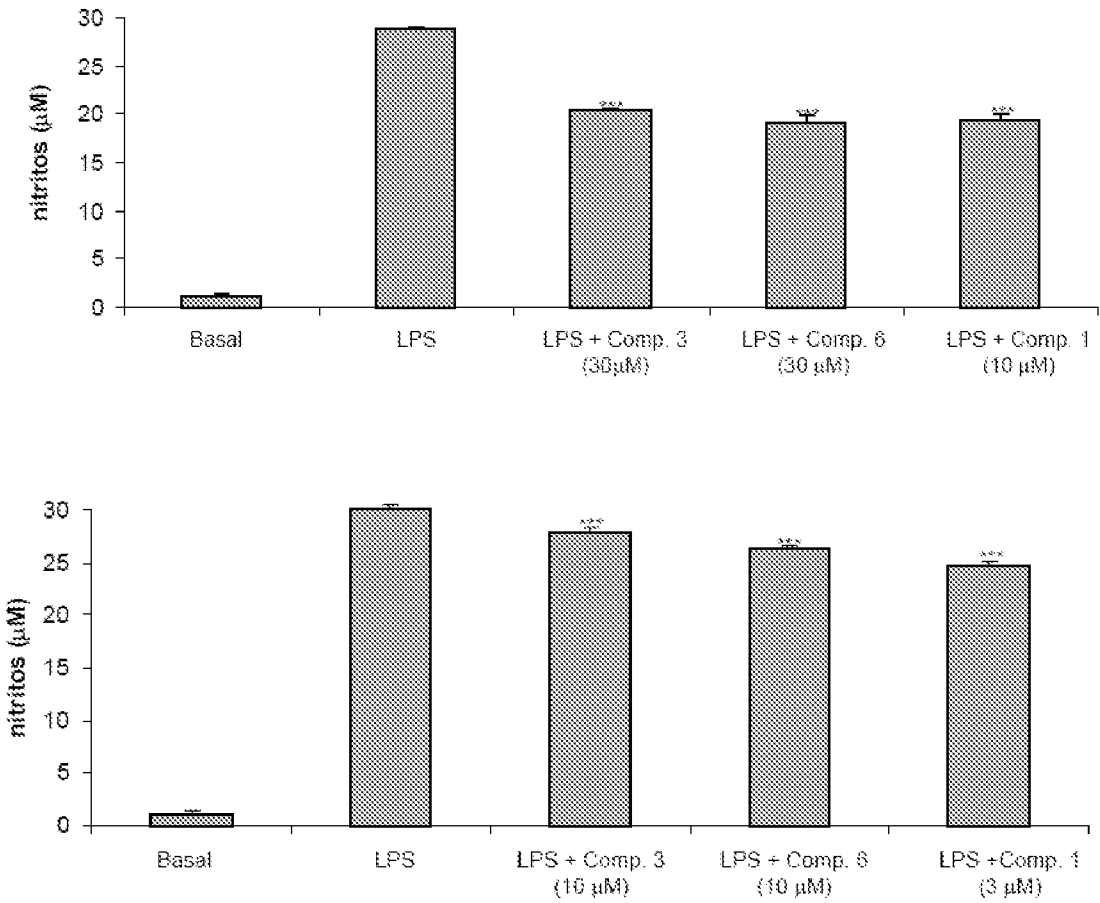


FIG. 2



3/5

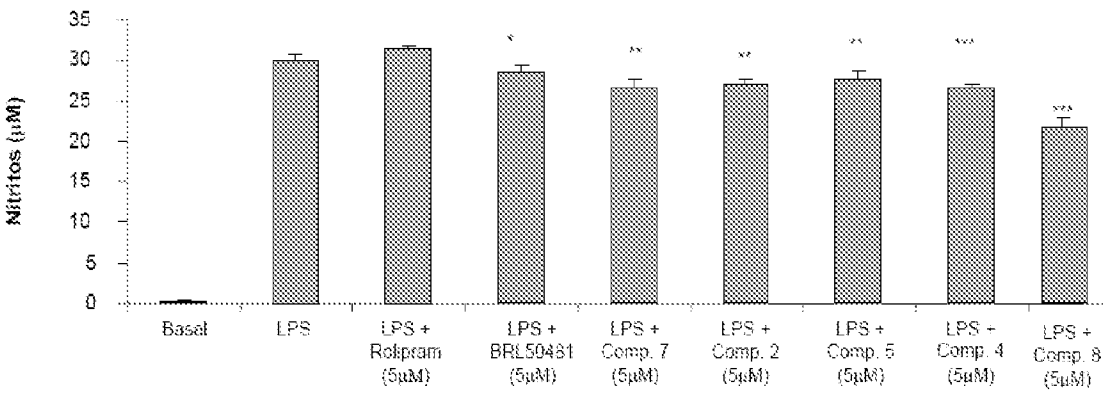
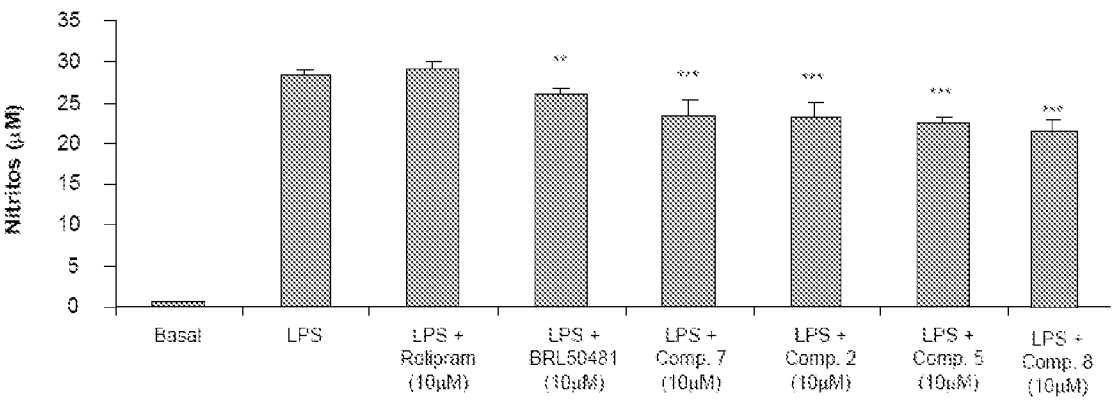


FIG. 3

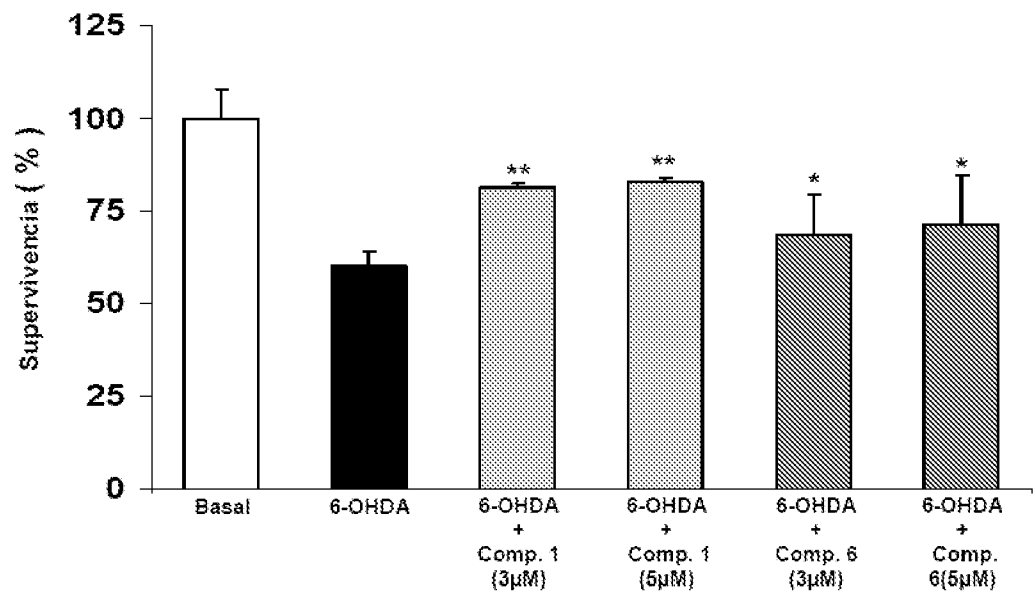
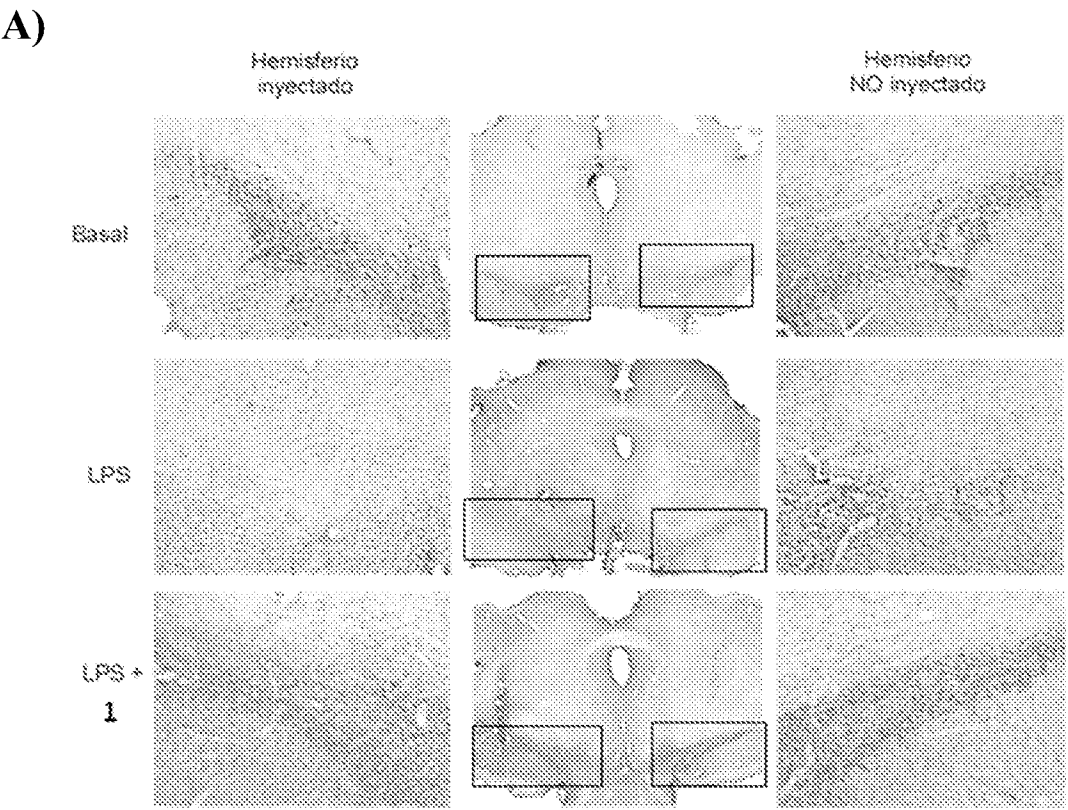


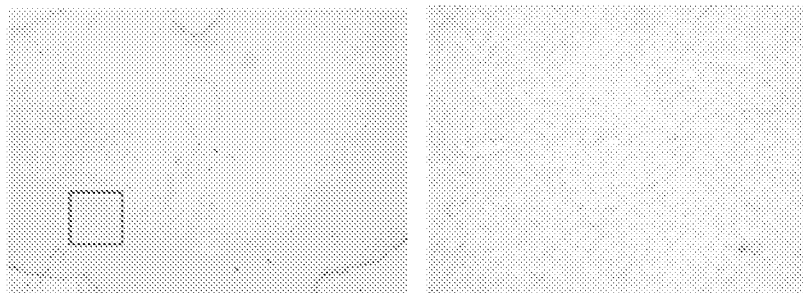
FIG. 4



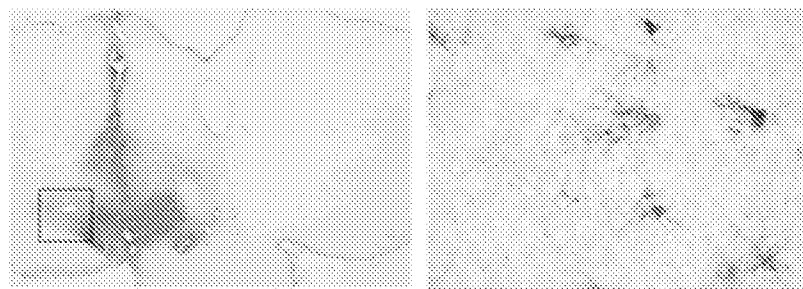
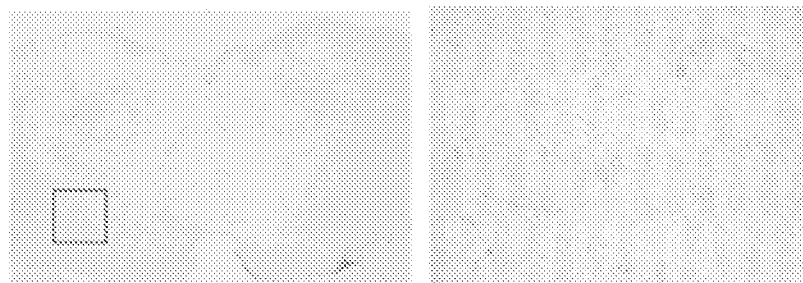
5/5

B)

Basal



LPS

LPS +
1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/ES2010/070338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/517

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MENNITI F S ET AL: "Phosphodiesterases in the CNS: Targets for drug development" NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 5, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 660-670, XP002601485 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL DOI: 10.1038/NRD2058 table 1	1-21
X	WO 2008/113881 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION [ES]; INST DE SALUD CARLOS III [ES]; GI) 25 September 2008 (2008-09-25) page 2, lines 15-18 - page 16, line 3; claims 3, -12; figures 1-3; compound 1 ----- -/--	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2010

Date of mailing of the international search report

18/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/ES2010/070338

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CASTANO TANIA ET AL: "Synthesis, structural analysis, and biological evaluation of thioxoquinazoline derivatives as phosphodiesterase 7 inhibitors" CHEMMEDCHEM, vol. 4, no. 5, 11 May 2009 (2009-05-11), pages 866-876, XP009138976 WILEY - VCH VERLAG., WEINHEIM, DE ISSN: 1860-7179 DOI: 10.1002/CMDC.200900043 [retrieved on 2009-04-06] see "Scheme 1" and "Conclusions", last paragraph -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/ES2010/070338

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008113881 A1	25-09-2008	AU 2008228203 A1	25-09-2008
		CA 2682259 A1	25-09-2008
		CN 101679314 A	24-03-2010
		EP 2130823 A1	09-12-2009
		ES 2308916 A1	01-12-2008
		JP 2010522226 T	01-07-2010
		US 2010152213 A1	17-06-2010

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES2010/070338

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K31/517

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) **EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PAJ**

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	MENNITI F S ET AL: "Phosphodiesterases in the CNS: Targets for drug development" NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 5, no. 8, y de agosto de 2006 (2006-08), páginas 660-670, XP002601485 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL DOI: 10.1038/NRD2058 table 1	1-21
X	WO 2008/113881 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION [ES]; INST DE SALUD CARLOS III [ES]; GI) 25 de septiembre de 2008 (2008-09-25) pagina 2, líneas 15-18 - la página 16, línea 3; reivindicaciones 3, -12; cuadros 1-3; compuesto 1 -/--	1-21

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos	☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 23/10/2010	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 18/10/2010
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Cattell, James
N° de fax	N° de teléfono

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES2010/070338

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	CASTANO TANIA ET AL: "Synthesis, structural analysis, and biological evaluation of thioxoquinazoline derivatives as phosphodiesterase 7 inhibitors" CHEMMEDCHEM, vol. 4, no. 5, 11 de mayo de 2009 (2009-05-11) pages 866-876, XP009138976 WILEY - VCH VERLAG., WEINHEIM, DE ISSN: 1860-7179 DOI: 10.1002/CMDC.200900043 [recuperado en 2009-04-06] vean el "esquema 1" y las "conclusiones" , párrafo pasado -----	1-21

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES2010/070338

WO 2008113881	A1	25-09-2008	AU	2008228203	A1	25-09-2008
			CA	2682259	A1	25-09-2008
			CN	101679314	A	24-03-2010
			EP	2130823	A1	09-12-2009
			ES	2308916	A1	01-12-2008
			JP	2010522226	T	01-07-2010
			US	2010152213	A1	17-06-2010
