

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 539**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/96** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09705187 .4**  
96 Fecha de presentación: **08.01.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2239257**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **Nuevo derivado de quinazolina-2,4-diona, y composiciones para la profilaxis y tratamiento de enfermedades nerviosas craneales conteniendo el mismo derivado**

30 Prioridad:  
**30.01.2008 KR 20080009390**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.09.2012**

73 Titular/es:  
**SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.  
434-4 MOKNAE-DONG  
ANSAN-SHI GYEONGGI-DO 425-100, KR**

72 Inventor/es:  
**CHO, Il Hwan;  
LEE, Eun Bang;  
KANG, Sin Cheol;  
KIM, Won Seok y  
LEE, Chul Kyu**

74 Agente/Representante:  
**Izquierdo Faces, José**

ES 2 387 539 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

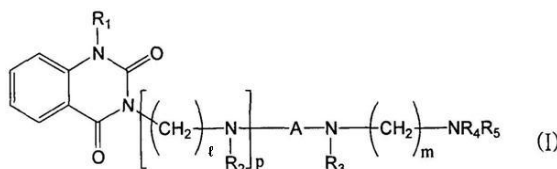
Nuevo derivado de quinazolina-2,4-diona, y composiciones para la profilaxis y tratamiento de enfermedades nerviosas craneales conteniendo el mismo derivado.

5

**Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinazolina-2,4-diona de la fórmula (I)

10



15

20 en que

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo;

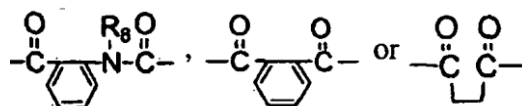
cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, -COR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, o fenilo o bencilo sustituido o no sustituido, en que R<sub>6</sub> es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de ellos es no sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitro, y R<sub>7</sub> es un bajo alquilo o arilo no sustituido o sustituido;

25

A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, en que n es un número entero seleccionado de 2 a 4;

R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitro en anillo de benceno o cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un anillo con N, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un residuo divalente de

30



35

en que R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo;

cada uno de l y m independientemente es un número entero seleccionado de 2 a 4; y

p es un número entero de 0 o 1,

40

o una sal farmacéuticamente aceptable de ello, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como principio activo para prevenir o tratar enfermedades cerebrales neurológicas.

**Antecedentes de la invención**

45

**[0002]** Enfermedades cerebrales neurológicas proceden por la muerte de células neuronales para un tiempo corto o largo y resultan en una pérdida fatal de la función cerebral. Apoplejía es una de las enfermedades cerebrovasculares que ocurren con más frecuencia. Porque trastornos de nervios craneales en pacientes en el grupo de edad vigoroso de los cuarenta a los cincuenta han aumentado notablemente se apunta no solamente como un tema individual sino como un tema nacional.

50

**[0003]** En general existen dos formas de apoplejía: infarto cerebral y hemorragia cerebral. El infarto cerebral resulta de una necrosis de tejido cerebral causada por un bloqueo del abastecimiento de sangre para el tejido cerebral ocasionado por un trombo etc. En el otro lado, una hemorragia cerebral resulta de una pérdida desangre debida a vasos sanguíneos rupturados en el cerebro. Aunque las patogénesis del infarto cerebral y de la hemorragia cerebral son diferentes sus síntomas muchas veces son similares.

55

**[0004]** El método estándar para tratar un periodo agudo de infarto es actualmente la trombolisis. El periodo temporal antes de empezar el tratamiento y después del principio del infarto cerebral es muy importante, y se sabe que el estado funcional del paciente puede ser mejorado cuando se administra un agente trombolítico durante 3 horas después del principio del infarto cerebral.

60

**[0005]** Muchos científicos elucidaron la causa de la necrosis de las células cerebrales, y la trayectoria principal está sugerida de ser la toxicidad excitadora por un exceso de neurotransmisores, toxicidad oxidativa por estres, toxicidad de zinc, apoptosis etc.

65

**[0006]** Glutamato que es una de las sustancias excitadoras tóxicas es un neurotransmisor excitador del sistema

nervioso central, y reacciona con el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Se induce la muerte de células neuronales cuando el glutamato está sobreproducido por isquemia. Se reportó recientemente que estas toxicidades excitadoras pueden ser el mecanismo principal de la muerte de células neuronales por apoplejía isquémica así como epilepsia. Si el abastecimiento de oxígeno – glucosa al tejido neuronal está reducido después de una isquemia glutamato que es un neurotransmisor excitador se acumula en la hendidura sináptica entre neuronas. Y es entonces cuando ocurre principalmente la muerte de células neuronales por actividad excesiva del receptor de glutamato NMDA. Por esto se puede suprimir la muerte de células neuronales por apoplejía isquémica usando un antagonista del receptor de glutamato NMDA.

**[0007]** Radicales libres son también uno de los mecanismos principales de la muerte de células neuronales. Un aumento de radicales libres por isquemia y otros en células neuronales induce una destrucción de la membrana lipídica por peroxidación lipídica, daño del ácido nucleico por radicales de oxígeno, desnaturalización de proteína y similares. Esto resulta en un daño fatal a factores esenciales para la sobrevivencia celular. Muchos científicos reportaron que isquemia lleva a un aumento de oxígeno activo en el cerebro, de especies reactivas de oxígeno en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer, de catalasa (una enzima capturadora de radicales), de la actividad de superóxido dismutasa (SOD) y de  $Fe^{2+}$ .

**[0008]** Como antes se ha mencionado, aunque muchos mecanismos se revelaron para tratar trastornos de nervios craneales, el desarrollo de fármacos nuevos se posterga a causa de problemas en la eficacia y la toxicidad.

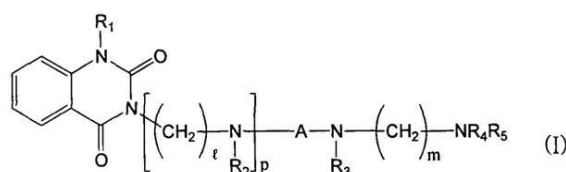
**[0009]** Los presentes inventores encontraron que sustancias naturales están liberadas de *Eisenia Andrei* y *Eisenia fetida* viva al aplicar una electroestimulación cuando los estudiamos de remedios populares usados en el oriente. Y descubrimos que compuestos específicos de estas sustancias muestran una protección válida de nervios craneales. Se sintetizaron muchos compuestos derivados incluso compuestos nuevos aislados de productos naturales en la base de este descubrimiento. Se aprendió que un compuesto derivado de quinazolina-2,4-diona de la fórmula (I) y un sel de ella tienen un efecto superior en la protección de la actividad de células neuronales, y perfeccionamos la presente invención.

#### OBJETO DE LA INVENCION

**[0010]** El propósito de la presente invención es de proveer un compuesto de la fórmula (I) o un sal farmacéuticamente aceptable de él, y una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como principio activo para prevenir o tratar enfermedades neurológicas cerebrales.

#### MEDIOS TÉCNICOS

**[0011]** La presente invención provee un nuevo derivado de quinazolina-2,4-diona de la fórmula (I).

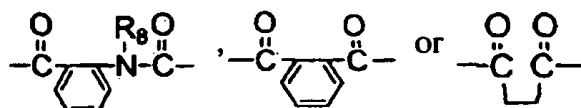


en que

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo;  
 cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, -COR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, o fenilo o bencilo sustituido o no sustituido, en que R<sub>6</sub> es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxy o benciloxi, cada uno de ellos es no sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitro, y R<sub>7</sub> es bajo alquilo o arilo no sustituido o sustituido;

A es  $-(CH_2)_n-$  o  $-CH_2CH=CHCH_2-$ , en que n es un número entero seleccionado de 2 a 4;

R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitro en un anillo de benceno o cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un anillo con N, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un residuo divalente de



en que R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo;

cada uno de  $\ell$  y m es independientemente un número entero seleccionado de 2 a 4; y

p es un número entero de 0 o 1,  
o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

**[0012]** Como se usa aquí el término “alquilo” se refiere a alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, una cadena hidrocarbonada alifática que incluye una cadena lineal, una cadena ramificada o una forma cíclica tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-metilpentilo, hexilo y ciclohexilo.

**[0013]** El término “bajo alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono.

**[0014]** El término “alcoxi” se refiere a -O-alquilo, en que “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono.

**[0015]** Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en las formas de sales farmacéuticamente aceptables de ellos y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida convencionales o sales alcalino-metálicas conocidas en el arte.

**[0016]** Ejemplos típicos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)acetamida;

N-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}éster etílico de ácido carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metilamino}butil)acetamida;

3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolina-2,4-diona;

N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida;

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil}amino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)benzamida;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}éster tert-butílico de ácido carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)metansulfonamida;

N-(4-{bencil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;

(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster etílico de ácido carbámico;

3-{{3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencilamino}butil)-N-bencilamino}propil}-1H-quinazolina-2,4-diona;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-{{3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil}etoxicarbonilamino}butil}éster etílico de ácido carbámico;

(4-{tert-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster tert-butílico de ácido carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{{3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil}metansulfonilamino}butil)metansulfonamida;

N-[3-(acetil-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil]amino)propil]-4-hidroxibenzamida;

N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida;

N-{3-[acetil-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)amino]propil}-4-hidroxibenzamida;

N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)butil]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;

3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]propilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]-2-butenilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

(4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster tert-butílico de ácido carbámico;

1-metil-3-(3-{4-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]etilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-{{3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil}hexilamino}butil}éster tert-butílico de ácido carbámico;

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-hexilamino}butilamino)propil]-1H-quinazolina-2,4-

diona;

(4-(tert-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino)butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico;

1-hexil-3-(3-{4-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)ester tert-butílico de ácido carbámico;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}amida de ácido heptanoico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2-metoxiacetamida;

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}ester bencílico de ácido carbámico;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-4-metilbencenosulfonamida;

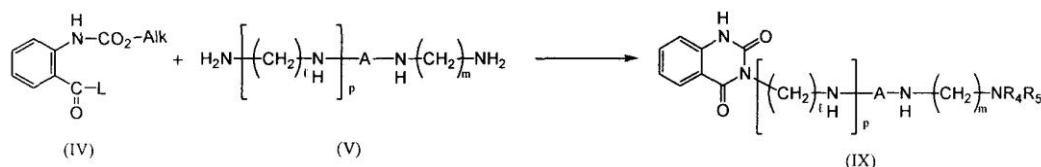
N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-4-metilbencenosulfonilamino}butil)-4-metilbencenosulfonamida; o

3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona.

**[0017]** El compuesto de la fórmula (1) se puede preparar por reacciones como descritas en los siguientes esquemas de reacción I a III. Por esto es otro objeto de la presente invención de proveer tales procesos de preparación.

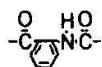
**[0018]** Sin embargo, los siguientes esquemas de reacción ilustran los procesos de preparación más generales de la presente invención. Los procesos para preparar el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención no están limitados a los siguientes esquemas de reacción ilustrados. El compuesto de la fórmula (1) se puede preparar por varios procesos conocidos en el arte.

**Esquema de reacción I**

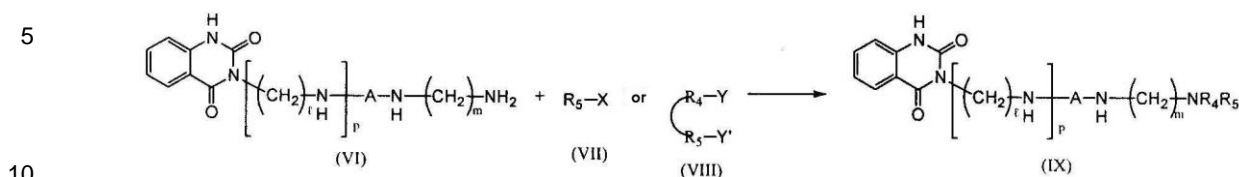


**[0019]** Al reaccionar el compuesto (IV) derivado de ácido benzóico con un sustituyente alcoxicarbonilamino en la posición 2 con el compuesto amínico (V) en que A está seleccionado para formar un anillo en la presencia o la ausencia de un disolvente se puede obtener un derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto de amino primario (IX) con una estructura de esqueleto de quinazolina-2,4-diona, en que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógenos. De alternativa, al aumentar las cantidades estequiométricas del compuesto (V) se puede obtener un derivado de quinazolina-2,4-diona de compuestos (IX), en que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman una quinazolina-2,4-diona cíclica con un átomo N. La reacción de fusión anular en la ausencia de disolventes se debe realizar en una temperatura suficiente para fundir dos reactantes.

**[0020]** En el esquema de reacción de arriba A, l, m y p son los mismos como definidos antes, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógenos, o cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos con N un anillo R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un residuo divalente de



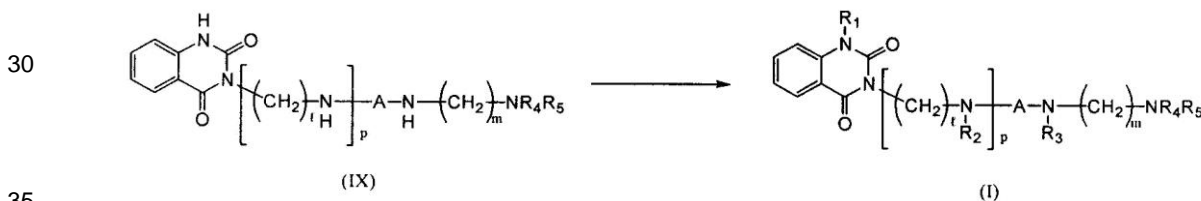
y Alk representa alquilo. L representa un grupo saliente que preferidamente es hidroxilo, alcoxi o halógeno.

**Esquema de reacción II**

15 **[0021]** Al reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII) o (VIII) con los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  se puede obtener un derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto (IX), en que  $R_4$  y  $R_5$  se introducen adecuadamente en la amina primaria terminal, en que la reacción se puede realizar en la presencia de disolventes, la reacción de fusión se puede realizar en la ausencia de disolventes o la reacción de condensación se puede realizar si X es hidróxido.

20 **[0022]** La reacción de condensación se puede realizar al usar DCC (diciclohexilcarbodiimida) o EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida). De alternativa, el compuesto (IX) se puede obtener al convertir el grupo carboxílico en un grupo más reactivo tal como anhídrido de ácido o cloruro de ácido y al reaccionarlo entonces con el compuesto (VI).

25 **[0023]** En el esquema de reacción de arriba A,  $\ell$ , m y p son los mismos como definidos antes,  $R_5$  no es H, X representa hidróxido, halógeno, alcoxi o  $-OR_5$ , cada uno de Y y Y' es hidróxido, halógeno, alcoxi o cuando Y y Y' forman un anillo Y y Y' forman  $-O-$ .

**Esquema de reacción III**

40 **[0024]** Al sustituir al menos un hidrógeno del compuesto de la fórmula (IX) con  $R_2$  y/o  $R_3$  se puede obtener un derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto (I), en que  $R_2$  y  $R_3$  se introducen adecuadamente en la posición de amina,  $R_1$  es hidrógeno, y al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  no es hidrógeno. En caso de obtener el compuesto en que  $R_2$  y  $R_3$  son los mismos sustituyentes los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se pueden introducir de una vez.

45 **[0025]** En caso de obtener el compuesto en que  $R_2$  y  $R_3$  son sustituyentes diferentes el sustituyente  $R_2$  se puede introducir antes en el compuesto (IX) para obtener el derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto (I) en que  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno, y entonces se puede introducir el sustituyente  $R_3$  en la presencia de un disolvente orgánico y base. Por otro lado el sustituyente  $R_3$  se puede introducir antes en los compuestos (IX) y entonces se puede introducir el sustituyente  $R_2$  en el compuesto sustituido con  $R_3$  para obtener un derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto (I), en que  $R_2$  y  $R_3$  se introducen adecuadamente y  $R_1$  es hidrógeno.

50 **[0026]** También después de la introducción de los sustituyentes deseados en la posición de la amina secundaria del compuesto (IX) el derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto (I), en que  $R_1$  es alquilo y los sustituyentes deseados están introducidos, se puede obtener por alquilación de la posición 1 en el anillo de quinazolina con un agente alquilante en la presencia de base o deprotección adicional después de la alquilación. Se pueden usar alquilo halogenado, sulfato dialquílico o sulfonato alquílico como agente alquilante de arriba.

55 **[0027]** En el esquema de reacción de arriba A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $\ell$ , m y p son los mismos como definidos antes, y  $R_5$  no es H. Condiciones de reacción más específicas están descritas en los siguientes ejemplos 1 a 42.

60 **[0028]** Por otro lado se puede someter el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención preparado por los procesos antes mencionados a un aislamiento y una purificación adicional por métodos convencionales de pos-tratamiento o se lo puede preparar como una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente por métodos convencionales. Las sales, como sabido generalmente a expertos deberían ser farmacéuticamente aceptables y no tóxicas. Se pueden usar varias sales para producir el compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable de él.

65 **[0029]** La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluye sales de adición ácida o sales alcalino-metálicas. Una tal sal de adición puede ser, pero no está limitada a ello, una sal con ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glucólico, ácido láctico, ácido málico, ácido orótico, ácido nicotínico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido camfílico o ácido carboxílico, y tal sal alcalino-metalúrgica puede ser, pero no está limitada a ello, una sal de sodio, potasio, litio, magnesio o calcio.

**[0030]** Además la presente invención provee una composición farmacéutica que es útil para prevenir o tratar enfermedades cerebrales neurológicas como antes mencionadas al combinar el derivado de quinazolina-2,4-diona del compuesto (I) y la sal farmacéuticamente aceptable de él con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0031]** El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es útil para tratar una enfermedad causada por una degeneración normal o anormal del sistema cerebral neurológico o para proteger las células neuronales de esto, como demostrado por los resultados de los siguientes ejemplos.

**[0032]** La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de él como principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable para prevenir o tratar un trastorno del sistema cerebral neurológico, una enfermedad cerebral neurológica degenerativa o una disfunción del sistema nervioso. Más específicamente, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es útil para prevenir o tratar una enfermedad que está seleccionada de disfunción neurológica, memoria empeorada, insuficiencia cerebrovascular, trauma cerebral local, trauma cerebral focal, trauma cerebral difusa, trauma de la cuerda espinal, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica, demencia, infarto cerebral, oclusión embólica, oclusión trombótica, reperfusión después de una isquemia aguda, ataque isquémico transitorio, trauma hipóxico-isquémico perinatal, paro cardíaco, hemorragia intracranial, hemorragia subaracnoidea, aneurisma cerebral, aneurisma de Willis, hemiplejía infantil aguda, latigazo, síndrome del bebé sacudido, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson-Olszewski), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), condiciones epilépticas crónicas asociadas con una neurodegeneración, enfermedades de motoneuronas, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, ataxias degenerativas, degeneración cortico-basal, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, atrofia muscular espinal y atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, enfermedad de Tay-Sachs, paraplejía espástica, enfermedad priónica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epilepsia, plexopatía o neuropatía; y para mejorar la memoria.

**[0033]** La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar por combinación de un compuesto de la presente invención con un vehículo inactivo farmacéuticamente aceptable en la forma de un sólido o líquido y puede ser formulada en una forma apropiada farmacéuticamente aceptable para la administración. La formulación de arriba se puede preparar en la forma de una liberación inmediata o de una liberación sostenida que serán bien conocidas para un experto. La composición farmacéutica puede estar formulada en pastillas, píldoras, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, jarabes, elixires, soluciones, emulsiones o inyecciones para una administración oral, intravenosa o parenteral. La composición farmacéutica puede estar formulada en pastillas, cápsulas, polvos, microgránulos, soluciones esterilizadas o suspensiones para una administración rectal o en la forma de supositorios.

**[0034]** El vehículo farmacéuticamente aceptable de arriba puede incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábica, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio o aceites minerales. Además el vehículo farmacéuticamente aceptable de arriba puede incluir diluentes o aditivos tales como rellenos, exténderes, agentes adhesivos, agentes humidificantes, disgregantes, surfactantes etc.

**[0035]** Las formulaciones sólidas para una administración oral pueden estar en la forma de pastillas, píldoras, polvos, gránulos, cápsula etc y pueden incluir al menos un aditivo, por ejemplo, tal como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa y gelatina, o lubricantes tales como estearato de magnesio, talco etc. La formulación líquida para administración oral puede estar en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes etc. y puede incluir diluentes tales como agua y parafina líquida, agentes humidificantes, edulcorantes, aromáticos o conservantes. La formulación para una administración parenteral puede estar en la forma de soluciones esterilizadas, solventes no acuáticos, suspensiones, emulsiones, liofilizaciones o supositorios. Solventes no acuáticos y suspensiones incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tal como aceite de aceituna, ésteres inyectables tal como etiloleato etc. Witepsol, macrogol, tween 61, aceite de cacao, aceite laurílico, glicerogelatina y similares pueden ser usados como vehículos para supositorios.

**[0036]** La dosificación deseada del compuesto de la fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable de él incluido en la composición farmacéutica de la presente invención está variada dependiendo de la condición, peso, edad y sexo del sujeto, severidad de la enfermedad, forma de fármaco y la ruta y el periodo de administración, y puede ser escogida por los expertos. Por ejemplo, se recomienda en general de suministrar en una cantidad en el rango de 0,01 a 500 mg/kg, preferiblemente, 0,1 a 100 mg/kg por peso/día del compuesto de la fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable de él, pero no está limitado a este rango. Se puede suministrar una dosificación

singular o se la puede dividir en varias veces por día o semana.

[0037] Además la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir 0,001 a 50 % por peso, preferiblemente 0,1 a 50 % por peso del compuesto de la fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable de él, en la base de peso total de la composición, pero no está limitada a este rango.

### EFFECTOS VENTAJOSOS

[0038] Un derivado de quinazolina-2,4-diona, una sal farmacéuticamente aceptable de él y una composición que comprende el derivado de quinazolina-2,4-diona y la sal farmacéuticamente aceptable de él de acuerdo con la presente invención tienen efectos en la supresión de la muerte celular en el cerebro, la protección de células neuronales, la anti-oxidación, la anti-convulsión y la relajación de vasos sanguíneos, y por ende son útiles para prevenir o tratar las varias enfermedades antes mencionadas, por ejemplo apoplejía, enfermedad de Alzheimer y epilepsia así como mejoramiento de memoria.

### DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

#### [0039]

Figura 1 muestra el efecto anti-apoplejía del compuesto 3 en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO). El color rojo (teñido) representa el área cerebral normal y el color blanco (no teñido) representa el área de oclusión. 100 mg/kg del compuesto 3 y 2000 mg/kg de citicolina fueron suministrados una hora y directamente antes de inducer la apoplejía (se usaron ocho ratones para cada grupo experimental).

Figura 2 muestra un efecto de compuesto 3 en la supresión del estrés oxidativo inducido por NMDA en células cerebrales en ratones. "Control normal" son células normales sin cualquier tratamiento, y "control negativo" son células cerebrales con un tratamiento de 300  $\mu$ M NMDA. Se suministraron 125  $\mu$ g/mL y 250  $\mu$ g/mL de compuesto 3 (grupos tratados con compuestos). Los signos de #, \* y \*\* están determinados de indicar una diferencia significativa de  $p < 0.05$ , en comparación con cada control correspondiente, en casos de realizar ANOVA y prueba t de Student (#; para comparar el control normal con el control negativo; y \* y \*\*, para comparar los grupos tratados con compuestos con el control negativo).

### REALIZACIONES CONCRETAS DE LA INVENCION

[0040] La presente invención se explicará más específicamente por referencia a los siguientes ejemplos que se proveen por vía de ilustración y no están determinados de ser limitantes.

#### Ejemplo 1

3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 1)

1) Preparación de etil 2-etoxicarbonilamino-benzoato:

Etil-2-amino-benzoato (20g, 0,12mol) fueron disueltos en 140mL de xileno y etil clorofornato (13,8mL, 0,15mol) fueron añadidos a ello. Después de reaccionar bajo reflujo por 3 horas el disolvente fue removido por destilación bajo presión reducida. 30 mL de éter de petróleo fueron añadidos al residuo y enfriados. El compuesto titular de sólido blanco (26g, 90,5%) fue obtenido al coleccionar el sólido generado por el proceso de filtración y por concentración y cristalización de la solución filtrada.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 10.51(s,1H), 8.43(dd,1H), 8.01(dd,1H), 7.51(t,1H), 7.01(t,1H), 4.37(a,2H), 4.22(a,2H), 1.40(t,3H), 1.32(t,3H):

2) Preparación de 3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona:

Etil-2-etoxicarbonilamino-benzoato (8,0g, 33,7mmol) y N,N'-bis-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina (8,87g, 4,8mmol) fueron fundidos por calentamiento. Después de remover para 4 horas a 125-135°C se añadió isopropilalcohol a ello y se añadió ácido clorhídrico concentrado para crear un sólido.

El sólido obtenido por el proceso de filtración fue disuelto en agua y neutralizado con una solución acuática de hidróxido de sodio. Después de remover el agua por destilación bajo presión reducida se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular en forma de aceite (5,0g, 43%).



$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 7.48(dd,1H), 7.30(t,1H), 6.83(m,2H), 3.73(t,2H), 2.59(t,2H),  
2.52(t,2H), 2.46(t,6H), 1.66(m,2H), 1.56(m,2H), 1.37(m,4H);

5

**Ejemplo 2**

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona  
(compuesto 2)  
(proceso 1)

10

**[0044]** Etil-2-etoxicarbonilamino-benzoato (4,9g, 20,6mmol) y N,N'-bis-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina (2,1g, 10,3mmol) fueron fundidos por calentamiento. Después de remover para 5 horas a 125-135°C se añadieron 25mL de isopropilalcohol a ello para crear un sólido y se secó bajo presión reducida después de una filtración para dar el compuesto titular de un sólido blanco (3,3g, 64%).

15

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.05(d,2H), 7.62(t,2H), 7.22(t,2H), 7.15(d,2H), 4.11(t,4H),  
2.62(m,8H), 1.94(m,4H), 1.55(s,4H);

20

(proceso 2)

**[0045]** 3-(3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2,1g, 6,0mmol) y etil-2-etoxicarbonilamino-benzoato (1,6g, 6,6mmol) fueron fundidos a 125-135°C. Después de 5 horas, se añadieron 20mL de isopropilalcohol a ello para crear un sólido y se secó bajo presión reducida después de una filtración para dar el compuesto titular de un sólido blanco (2,2g, 74%) que es el mismo que el compuesto obtenido por proceso 1.

25

**Ejemplo 3**

30 La sal del ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida  
(compuesto 3)

**[0046]** Después de disolver 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (3g, 6,1mmol) en 60mL de piridina, se añadió anhídrido acético (0,7mL, 7,3mmol) a ello. Después de 2 horas se removió la piridina por destilación bajo presión reducida. Se añadieron diclorometano y agua al residuo restante, y cada capa fue separada en la solución después de que el sólido generado fue removido por el proceso de filtración. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la capa acuática, y el pH fue ajustado a 2-3. Después de remover el agua por destilación bajo presión reducida se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular (1,1g, 32%).

35

45

$^1\text{H}$  NMR(MeOD) : 7.97(m,2H), 7.61(m,2H), 7.17(m,4H), 4.14(m,2H), 4.02(m,2H),  
3.47(m,4H), 3.07(m,4H), 2.12(m,5H), 1.96(m,2H), 1.73(m,4H);

**[0047]** Al tratar compuesto 1,0g del ejemplo 3 de arriba con una resina de intercambio iónico se obtuvo el compuesto en forma de base N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida (0,65g).

50

$^1\text{H}$  NMR(MeOD) : 7.89(m,2H), 7.53(m,2H), 7.15-7.01(m,4H), 3.97(m,4H),  
3.40(t,2H), 3.32(q,2H), 2.54(m,4H), 2.05(d,3H), 1.94-1.83(m,4H), 1.61-1.44(m,4H);

55

**Ejemplo 4**

N-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida (compuesto 4)

60

**[0048]** Después de disolver 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2g, 4,1mmol) en 50mL de piridina se añadió anhídrido acético (1,0mL, 10,2mmol). Después de 2 horas se removió la piridina por destilación bajo presión reducida, y se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular (2,1g, 90%).

65

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 11.40(s,2H), 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.17(m,4H),  
3.86(m,4H), 3.27(m,8H), 1.95(m,6H), 1.80(m,4H), 1.43(m,4H);

5

**Ejemplo 5**

Sal de ácido clorhídrico de [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}ester etílico de ácido carbámico  
(compuesto 5)

10

**[0049]** 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2g, 4,1mmol) fue disuelto en 20mL de hexametilfosforamida con calentamiento, enfriado y se añadió a ello etil-cloroformato (0,4mL, 4,1mmol). Después de 2 horas se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice de la mezcla de reacción mixture was performed para dar el compuesto titular de un sólido amarillo (0,48g, 20%)

15

$^1\text{H}$  NMR(MeOD) : 8.00(t,2H), 7.63(q,2H), 7.21(q,2H), 7.14(m,2H), 4.15(t,2H),  
4.09(q,2H), 4.02(t,2H), 3.36(m,4H), 3.05(m,4H), 2.10(m,2H), 1.95(m,2H),  
1.71(t,4H), 1.21(bs,3H);

20

**Ejemplo 6**

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metilamino}butil)acetamida (compuesto 6)

25

**[0050]** Sal de ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)acetamida (2g, 3,5mmol) fue disuelto en 80mL de diclorometano y 10mL de metanol. Se añadió trietilamina (0,45g, 4,5mmol) y paraformaldehído (0.14g, 4.5mmol) a ello y se removió por 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el disolvente se añadieron 40mL de metanol y borohidrido de sodio (0,76g, 20,2mmol) were a ello y se removió por 15 horas. Después de remover el metanol por destilación bajo presión reducida se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de sólido blanco (1,2g, 62%).

30

35

$^1\text{H}$  NMR(MeOD) : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.19(m,2H), 7.11(m,2H), 4.02(m,4H),  
3.46-3.36(m,4H), 2.69-2.52(m,4H), 2.41,2.34(s,3H), 2.10(d,3H), 1.98-1.90(m,4H),  
1.63-1.51(m,4H);

40

**Ejemplo 7**

3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 7)

45

**[0051]** Etil-2-etoxicarbonilamino-benzoato (7g, 29,5mmol) y N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina 2.1g (14,8mmol) fueron fundidos a 140°C. Después de 3 horas se añadieron 50mL de isopropilalcohol a ello para la formación del sólido, se filtró y se secó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto titular de sólido amarillo (3,2g, 50%).

50

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.18(m,4H), 3.90(m,4H),  
2.50(m,4H), 1.69(m,2H), 1.58(m,2H), 1.39(m,2H);

55

**Ejemplo 8**

Sal de ácido clordihídrico de N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida (compuesto 8)

60

**[0052]** Se añadieron ácido 4-hidroxibenzóico (1,13g, 8,2mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,27g, 9,4mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,94g, 9,4mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (1,64mL, 9,4mmol) en 20mL de dimetilsulfoxido y se removió por 15 minutos. Se añadió 3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona (2,18g, 6,3mmol) disuelto en dimetilsulfoxido 10mL a ello y se removió a 50°C con calentamiento. Después de 5 horas se removió el dimetilsulfoxido, la solución restante fue disuelta en metanol con ácido clorhídrico concentrado.

65

Después de remover el metanol se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de sólido blanco (1,6g, 47%).

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) : 7.91(d,1H), 7.74(t,1H), 7.63(d,2H), 7.33(t,1H), 7.16(d,1H),  
6.87(d,2H), 4.07(t,2H), 3.53(t,2H), 3.20(m,8H), 2.11(m,4H), 1.91(s,4H);

### Ejemplo 9

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil)amino]butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 9)

**[0053]** Se disolvió 3-(3-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino]propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2g, 4,1mmol) en 60mL de tetrahidrofurano y una solución acuática de hidróxido de sodio (0,3g, 8,1mol) 60mL y se enfrió. Se añadió bromuro bencilico (0,48mL, 4,1mmol) gota a gota a ello. Después de 15 horas los sólidos generados fueron filtrados y el filtrado fue destilado bajo presión reducida. Se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,28g, 12%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 7.91(dd,2H), 7.48(m,4H), 7.29-7.04(m,7H), 4.13(t,2H),  
3.92(t,2H), 3.57(s,2H), 3.13(t,2H), 3.04(t,2H), 2.51(m,4H), 2.30(m,2H),  
2.00(m,2H), 1.78(m,2H), 1.63(m,2H);

### Ejemplo 10

Sal de ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}benzamida (compuesto 10)

**[0054]** En el ejemplo 5 de arriba se usó cloruro benzoílico (0,69g, 4,9mmol) en vez de etil-clorofornato. Se realizó el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5 de arriba para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,2g, 7,8%).

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.94-7.84(m,2H), 7.65(m,2H), 7.38(m,2H), 7.22-7.01(m,7H),  
3.96-3.72(m,4H), 3.48-3.16(m,4H), 2.89-2.64(m,4H), 1.96-1.82(m,4H),  
1.62-1.34(m,4H);

### Ejemplo 11

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}ester tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 11)

**[0055]** Se disolvió 3-(3-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino]propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2g, 4,1mmol) en 20ml de piridina y entonces se enfrió. Se añadió 0,93g dicarbonato di-tert-butílico (4,3mmol) a ello. Después de 3 horas se removió piridina bajo presión reducida, y Se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto titular de sólido amarillo (0,25g, 10,4%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 7.99(m,2H), 7.60(m,2H), 7.22-7.09(m,4H), 4.04(m,4H),  
3.25(t,4H), 2.59(m,4H), 1.90(m,4H), 1.60-1.48(m,4H), 1.40(s,9H);

### Ejemplo 12

Sal de ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}metansulfonamida (compuesto 12)

**[0056]** Se disolvió 3-(3-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino]propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2g, 4,1mmol) en 10 mL de hexametilfosforamida con calentamiento. Se añadieron 30 mL de diclorometano a ello y se enfrió, y entonces Se añadió cloruro metansulfonílico (0,5g, 4,3mmol) a ello. Después de 2 horas se removió el diclorometano bajo presión reducida y se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,67g, 27%).

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.93(m,2H), 7.64(m,2H), 7.20(m,4H), 3.97(t,2H), 3.91(t,2H), 3.17(m,4H), 2.90(s,3H), 2.89(m,4H), 1.97(m,2H), 1.85(m,2H), 1.61(s,4H);

5

**Ejemplo 13**

N-(4-{bencil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida (compuesto 13)

10

**[0057]** Se disolvió 3-3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil]amino)butilamino]propil-1H-quinazolina-2,4-diona (0,28g, 0,48mmol) en 5mL de diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,13mL, 0,96mmol) y anhídrido acético (0,06mL, 0,58mmol) a ello y se removió por 1 hora. Se separó la capa orgánica por adición de agua y se secó con sulfato de magnesio. Después de filtrar y concentrar se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de forma oleosa (0.12g, 40%).

15

$^1\text{H}$  NMR(MeOD) : 7.96(t,2H), 7.58(m,2H), 7.32(d,2H), 7.25-7.06(m,7H), 4.01(m,4H), 3.64,3.59(s,2H), 3.41(m,2H), 3.29(m,2H), 2.54(m,4H), 2.09,2.04(s,3H), 1.98-1.85(m,4H), 1.63-1.49(m,4H);

20

**Ejemplo 14**

25

(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster etílico de ácido carbámico (compuesto 14)

30

**[0058]** En el ejemplo 4 de arriba se usaron la sal de ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}acetamida 3g (5,3mmol) y etil-cloroformato 0,6mL (6,3mmol) en vez de 3-(3-4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilaminopropil)-1H-quinazolina-2,4-diona y anhídrido acético. El mismo procedimiento del ejemplo 4 de arriba se realizó para dar el compuesto titular de sólido blanco (1.1g, 34%) en el disolvente mixto de piridina y diclorometano.

35

$^1\text{H}$  NMR(CDC $_3$ ) : 10.40(d,2H), 8.06(m,2H), 7.56(m,2H), 7.17(m,4H), 4.10(m,6H), 3.50-3.30(m,8H), 2.10(s,3H), 1.97(m,4H), 1.55(d,4H), 1.21(m,3H);

**Ejemplo 15**

40

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencilamino}butil)-N-bencilamino]propil-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 15)

45

**[0059]** En el ejemplo 9 de arriba se obtuvo el compuesto titular (0,4g, 15%) por filtración de sólidos generados por una reacción de 15 horas.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.88(d,2H), 7.61(t,2H), 7.27-7.13(m,14H), 3.88(t,4H), 3.46(s,4H), 2.39(t,4H), 2.29(s,4H), 1.72(m,4H), 1.36(s,4H);

50

**Ejemplo 16**

55

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]etoxicarbonilamino}butil)éster etílico de ácido carbámico (compuesto 16)

60

**[0060]** Se disolvió 3-(3-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino]propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (2g, 4,1mmol) en 40mL de piridina y se añadió etil-cloroformato (0,46mL, 4,9mmol) a ello. Después de 2 horas se removió la piridina bajo presión reducida y se añadieron diclorometano y agua al residuo restante. Después de separar cada capa se removió el diclorometano y se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de sólido amarillo (0,61g, 24%).

65

$^1\text{H}$  NMR(CDC $_3$ ) : 8.09(d,2H), 7.58(t,2H), 7.20(t,2H), 7.12(d,2H), 4.09(m,8H), 3.35-3.25(m,8H), 1.96(m,4H), 1.52(s,4H), 1.21(t,6H);

**Ejemplo 17**

(4-{tert-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 17)

5 **[0061]** En el ejemplo 11 de arriba se obtuvo el compuesto titular de sólido blanco (0,3g, 11%) al tomar otra fracción de la cromatografía en columna de gel de sílice.

10  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 10.08(bs,2H), 8.09(d,2H), 7.56(t,2H), 7.19(t,2H), 7.12(d,2H),  
4.05(m,4H), 3.30-3.20(m,8H), 1.94(t,4H), 1.51(s,4H), 1.42(s,18H);

**Ejemplo 18**

15 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metansulfonilamino}butil)metansulfonamida (compuesto 18)

20 **[0062]** En el ejemplo 12 de arriba se obtuvo el compuesto titular de sólido blanco (0,24g, 9,1%) al tomar otra fracción de la cromatografía en columna de gel de sílice.

25  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 11.36(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(t,2H), 7.16(m,4H), 3.90(t,4H),  
3.21-3.13(m,8H), 2.88(s,6H), 1.84(m,4H), 1.56(s,4H);

**Ejemplo 19**

30 N-[3-(acetil-4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)amino]propil]-4-hidroxibenzamida (compuesto 19)

35 **[0063]** Se disolvió N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida (1,27g, 2,72mmol) en 10mL de piridina y se añadió anhídrido acético (0,4mL, 4,07mmol) a ello. Después de 2 horas se removió la piridina por destilación bajo presión reducida y se añadieron diclorometano y agua a ello. Se separó y se removió la capa orgánica. Después de concentrar bajo presión reducida se trató el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice y resina de intercambio iónico para dar el compuesto titular de forma oleosa (0,06g, 4,3%).

40  $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$  : 8.00(d,1H), 7.70(d,2H), 7.63(t,1H), 7.21(t,1H), 7.16(d,1H),  
6.80(d,2H), 4.09(t,2H), 3.39(m,6H), 2.77(m,4H), 2.12,2.09(s,3H), 1.99-1.82(m,4H),  
1.59(m,4H);

**Ejemplo 20**

45 N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida (compuesto 20)

50 **[0064]** En el ejemplo 19 de arriba se obtuvo el compuesto titular de forma oleosa (0,06g, 4,0%) al tomar otra fracción de la cromatografía en columna de gel de sílice y tratar la fracción con la resina de intercambio iónico CG-50.

55  $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$  : 7.99(m,1H), 7.70(d,2H), 7.61(m,1H), 7.17(m,2H), 6.80(d,2H),  
4.01(m,2H), 3.42(m,6H), 2.87(m,4H), 2.10(s,3H), 1.97-1.90(m,4H), 1.64(m,4H);

**Ejemplo 21**

60 N-{3-[acetil-4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)amino]propil}-4-hidroxibenzamida (compuesto 21)

65 **[0065]** En el ejemplo 19 de arriba se obtuvo el compuesto titular de sólido blanco (0,53g, 35,4%) al tomar otra fracción de la cromatografía en columna de gel de sílice.

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$  : 7.98(t,1H), 7.70(dd,2H), 7.60(m,1H), 7.15(m,2H), 6.80(dd,2H),  
3.99(m,2H), 3.42-3.30(m,10H), 2.09(t,3H), 2.07(t,3H), 1.92-1.78(m,4H),  
1.55(m,4H);

**Ejemplo 22**

N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)butil]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida (compuesto 22)

[0066] En el ejemplo 4 de arriba se usó 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolina-2,4-diona (1g, 2,3mmol) en vez de 3-(3-4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilaminopropil)-1H-quinazolina-2,4-diona. Se realizó el mismo procedimiento del ejemplo 4 de arriba para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,89g, 81%) en el disolvente mixto de piridina y diclorometano.

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$  : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.16(m,4H), 4.02(m,4H), 3.42(m,4H),  
2.09(d,3H), 1.95(m,2H), 1.64(m,4H);

**Ejemplo 23**

3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 23)

[0067] En el ejemplo 7 de arriba se usó N,N'-bis(2-aminoetil)-1,3-propandiamina 2,4g (14,8mmol) en vez de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se realizó el mismo procedimiento del ejemplo 7 de arriba para dar el compuesto titular de sólido amarillo (3,7g, 55%).

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$  : 7.88(d,2H), 7.59(t,2H), 7.14(m,4H), 3.92(t,4H), 2.65(t,4H),  
2.47(m,4H), 1.43(m,2H);

**Ejemplo 24**

3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]propilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 24)

[0068] En el ejemplo 7 de arriba se usó N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-propandiamina 2,8g (14,8mmol) en vez de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se realizó el mismo procedimiento del ejemplo 7 de arriba para dar el compuesto titular de sólido blanco (2,9g, 41%).

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$  : 7.91(d,2H), 7.63(t,2H), 7.17(m,4H), 3.92(t,4H), 2.49(t,8H),  
1.70(m,4H), 1.49(m,2H);

**Ejemplo 25**

3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]-2-butenilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 25)

[0069] En el ejemplo 7 de arriba se usó N,N'-bis(3-aminopropil)-2-buten-1,4-diamina 2,96g (14,8mmol) en vez de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. Se realizó el mismo procedimiento del ejemplo 7 de arriba para dar el compuesto titular de sólido blanco (4,5g, 62%).

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$  : 7.91(d,2H), 7.62(t,2H), 7.17(m,4H), 5.51(s,2H), 3.91(t,4H),  
3.06(s,4H), 2.47(m,4H), 1.68(m,4H);

**Ejemplo 26**

(4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 26)

[0070] Se disolvió (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]éster tert-butílico de ácido carbámico (2g, 2,9mmol) en 10mL de tetrahidrofurano y 10mL de diclorometano y se enfrió. Se añadieron hidruro de sodio (0,2g, 8,3mmol) y yoduro metílico (0,6mL, 9,6mmol) a ello y se removió por 2 horas. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de forma oleosa (1,9g, 91%).

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.21(d,2H), 7.66(t,2H), 7.24(t,2H), 7.18(d,2H), 4.09(t,4H),  
3.59(s,6H), 3.26-3.19(m,8H), 1.91(m,4H), 1.48(s,4H), 1.40(s,18H);

### Ejemplo 27

Sal de ácido clorhídrico de 1-metil-3-(3-{4-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 27)

**[0071]** Se disolvió (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico (1,8g, 2,5mmol) en 20mL de metanol, se añadió ácido clorhídrico concentrado a ello y se removió. Después de concentrar el metanol se obtuvo el compuesto titular de sólido (1,3g, 88%) por cristalización.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 7.81(d,2H), 7.71(t,2H), 7.25(t,2H), 7.19(d,2H), 4.04(t,4H),  
3.34(s,6H), 3.13(m,8H), 2.10(m,4H), 1.89(s,4H);

### Ejemplo 28

Sal de ácido clorhídrico de 3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propil]amino}butilamino)propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 28)

**[0072]** Se calentaron 3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona (1,06g, 3,1mmol) y ftalato dietílico (0,68g, 3,1mmol) y se removieron a 125~130°C. Después de 3 horas se añadieron 25mL de isopropilalcohol y ácido clorhídrico concentrado a ello para formar un sólido. Se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del sólido obtenido por filtración para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,25g, 15%).

$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 7.77(d,1H), 7.71(m,4H), 7.61(m,1H), 7.19(t,1H), 6.99(d,1H),  
3.98(t,2H), 3.71(t,2H), 3.10(m,8H), 2.06(m,4H), 1.81(s,4H);

### Ejemplo 29

Sal de ácido clorhídrico de 3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}etilamino)propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 29)

**[0073]** En el ejemplo 7 de arriba se usó N,N'-bis(3-aminopropil)etilendiamina (2,5g, 14,3mmol) en vez de N-(3-aminopropil)butan-1,4-diamina. El mismo procedimiento del ejemplo 7 de arriba se realizó para formar un sólido y entonces se trató ácido clorhídrico concentrado para dar el compuesto titular de sólido blanco (1,5g, 9,5%) en metanol.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 7.91(d,2H), 7.64(m,2H), 7.25(m,2H), 7.07(d,2H), 4.07(t,4H),  
3.48(s,4H), 3.21(t,4H), 2.12(m,4H);

### Ejemplo 30

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)ester tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 30)

**[0074]** Se disolvió [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)ester tert-butílico de ácido carbámico (2g, 3,4mmol) en 40mL de tetrahidrofurano. Se añadieron hidrido de sodio (0,16g, 6,7mmol) y 1-bromohexano (0,67g, 4,0mmol) a ello y se removió bajo reflujo. Se concentró el disolvente bajo presión reducida, y se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,52g, 23%).

$^1\text{H}$  NMR( $\text{MeOD}$ ) : 7.99(m,2H), 7.61(m,2H), 7.20(m,2H), 7.12(dd,2H), 4.04(m,4H),  
3.26(m,4H), 2.74(m,6H), 1.93(m,4H), 1.54(m,6H), 1.40(s,9H), 1.29(s,6H),  
0.88(t,3H);

**Ejemplo 31**

Sal de ácido clordihídrico de 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-hexilamino}butilamino)propil]-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 31)

[0075] Se desprotegió [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil)ester tert-butílico de ácido carbámico 0,4g (0,6mmol) con el mismo procedimiento como en el ejemplo 27 de arriba y se lo separó por cromatografía para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,1g, 26%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 7.97(m,2H), 7.60(m,2H), 7.20(m,2H), 7.11(t,2H), 4.13(t,2H),  
4.04(t,2H), 3.04(m,4H), 2.75(t,2H), 2.67(m,4H), 2.10(m,2H), 1.91(m,2H),  
1.79(m,2H), 1.70(m,2H), 1.55(m,2H), 1.30(m,6H), 0.88(t,3H);

**Ejemplo 32**

(4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 32)

[0076] Se disolvió (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido (3g, 4,3mmol) en 120mL de acetonitrilo. Se añadieron carbonato de potasio (3,45g, 25,0mmol) y 1-bromohexano (3,5g, 21,1mmol) a ello y se removió por 3 horas bajo reflujo. Se concentró el disolvente bajo presión reducida, y se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice del residuo restante para dar el compuesto titular de forma oleosa incolora (3,7g, 99%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 8.13(d,2H), 7.57(t,2H), 7.14(t,2H), 7.09(d,2H), 4.01(m,8H),  
3.13(m,8H), 1.84(m,4H), 1.64(m,4H), 1.36(s,18H), 1.41-1.25(m,16H), 0.82(t,6H);

**Ejemplo 33**

Sal de ácido clordihídrico de 1-hexil-3-(3-{4-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 33)

[0077] Se desprotegió (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico (2g, 2,3mmol) con el mismo procedimiento como en el ejemplo 27 de arriba y se lo cristalizó en etanol para dar el compuesto titular de sólido blanco (1,07g, 63%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.15(d,2H), 7.78(m,2H), 7.43(d,2H), 7.30(t,2H), 4.17(m,8H),  
3.09(t,8H), 2.12(m,4H), 1.84(s,4H), 1.72(m,4H), 1.45-1.35(m,12H), 0.91(t,6H);

**Ejemplo 34**

[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)ester tert-butílico de ácido carbámico (compuesto 34)

[0078] Se reaccionó [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)ester tert-butílico de ácido carbámico (0,4g, 0,7mmol) con anhídrido heptanóico (0,2g, 0,8mmol) en vez de anhídrido acético del ejemplo 4 de arriba. Se obtuvo el compuesto titular de sólido blanco (0,37g, 88%) con el mismo procedimiento como en el ejemplo 4 de arriba.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 8.10(m,2H), 7.58(m,2H), 7.26-7.10(m,4H), 4.08(m,4H),  
3.49-3.23(m,8H), 2.28(t,2H), 1.95(m,4H), 1.66-1.50(m,6H), 1.43(d,9H), 1.27(m,6H),  
0.87(m,3H);

**Ejemplo 35**

Sal de ácido clorhídrico de [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)amida de ácido heptanóico (compuesto 35)

[0079] Usando [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil)ester tert-butílico de ácido carbámico (0,36g, 0,5mmol) se obtuvo el compuesto titular de



sólido blanco (0,2g, 61%) con el mismo procedimiento como en el ejemplo 31 de arriba.

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.13(m,4H), 4.14(t,2H),  
4.05(m,2H), 3.45(m,4H), 3.02(m,4H), 2.35(m,2H), 2.10-1.95(m,4H),  
1.76-1.55(m,6H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);

### Ejemplo 36

Sal de ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida (compuesto 36)

**[0080]** En el ejemplo 3 de arriba se usó anhídrido trifluoroacético 1,5g (7,3mmol) en vez de anhídrido acético y se obtuvo el compuesto titular de sólido amarillo (0,6g, 15,8%) con el mismo procedimiento como en el ejemplo 3 de arriba.

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.25-7.13(m,4H), 4.14(m,2H),  
4.06(m,2H), 3.54(m,4H), 3.01(m,4H), 2.07(m,4H), 1.74(m,4H);

### Ejemplo 37

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]butil}-2,2,2-trifluoroacetamida (compuesto 37)

**[0081]** Se obtuvo el compuesto titular de sólido blanco (1,1g, 26,4%) al tomar otra fracción de la cromatografía en columna de gel de sílice y un sólido se formó en el ejemplo 36 de arriba.

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.62(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.03(m,4H),  
3.50(m,8H), 2.01(m,4H), 1.65(m,4H);

### Ejemplo 38

Sal de ácido clorhídrico de N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-2-metoxiacetamida (compuesto 38)

**[0082]** Como material inicial se usó el del ejemplo 5 de arriba 0,5g (1.0mmol) y cloruro metoxiacetílico (0,12g, 1,1mmol) en vez de etil-cloroformato. Se realizó el mismo procedimiento como en el ejemplo 5 de arriba para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,1g, 16,4%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.14(m,4H),  
4.05(m,2H), 3.48-3.32(m,7H), 3.01(m,4H), 2.12-2.01(m,4H), 1.70(m,4H);

### Ejemplo 39

Sal de ácido clorhídrico de [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}éster bencílico de ácido carbámico (compuesto 39)

**[0083]** Se usó bencil-cloroformato 1,05g (6,1mmol) en vez de anhídrido acético del ejemplo 3 de arriba y se realizó el mismo procedimiento como en el ejemplo 3 de arriba para dar el compuesto titular de sólido amarillo (0,34g, 8,4%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.33-7.19(m,7H), 7.13(t,2H),  
5.08(s,2H), 4.13(t,2H), 4.00(m,2H), 3.41(m,4H), 3.00-2.92(m,4H), 2.06(m,2H),  
1.96(m,2H), 1.69(bs,4H);

### Ejemplo 40

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-4-metilbencenosulfonamida (compuesto 40)

**[0084]** Se usó cloruro p-toluensulfonílico 1,4g (7,3mmol) en vez de cloruro metansulfonílico del ejemplo 12 de arriba.

Se realizó el mismo procedimiento como en el ejemplo 12 de arriba en metanol y entonces se trató la resina de intercambio iónico CG-50 para dar el compuesto titular de sólido blanco (0,3g, 8%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 7.95(d,2H), 7.66(d,2H), 7.58(m,2H), 7.33(d,2H),  
7.18-7.08(m,4H), 4.02(m,4H), 3.23(t,2H), 3.15(t,2H), 2.55(q,4H), 2.39(s,3H),  
1.89(m,4H), 1.63(m,2H), 1.52(m,2H);

#### Ejemplo 41

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{{3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil}-4-metilbencenosulfonilamino}butil)-4-metilbencenosulfonamida (compuesto 41)

**[0085]** En el ejemplo 40 de arriba se obtuvo el compuesto titular de sólido blanco (1,27g, 26%) al tomar otra fracción de la cromatografía en columna de gel de sílice.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.40(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(m,6H), 7.32(d,4H),  
7.17(m,4H), 3.86(t,4H), 3.08(m,8H), 2.35(s,6H), 1.75(m,4H), 1.42(s,4H);

#### Ejemplo 42

Sal de ácido clordihídrico de 3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona (compuesto 42)

**[0086]** Como material inicial se usó el del ejemplo 28 de arriba 1,5g (4,3mmol) y anhídrido succínico (0,43g, 4,33mmol) en vez de ftalato dietílico. Se realizó el mismo procedimiento como en el ejemplo 28 de arriba para dar el compuesto titular de sólido amarillo (0,23g, 11%).

<sup>1</sup>H NMR(MeOD) : 8.05(d,1H), 7.67(m,1H), 7.25(t,1H), 7.20(d,1H), 4.16(t,2H),  
3.61(t,2H), 3.07(m,8H), 2.72(s,4H), 2.12(m,2H), 1.97(m,2H), 1.82(m,4H);

**[0087]** Será explicado con detalle que el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tiene efectos excelentes como agente neuroprotectivo con los siguientes ejemplos usando los compuestos preparados según los ejemplos de arriba.

**[0088]** Los siguientes ejemplos experimentales se presentan para ayudar la comprensión de la invención y no se deben usar para construir una limitación cualquiera de la invención representada en las reivindicaciones que siguen más en adelante.

< Ejemplo experimental 1> Experimento del efecto anti-apoplejía en el modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO)

**[0089]** Se usaron ratas varones de la especie SD con un peso corporal de 290-300g como animales de laboratorio, y se usaron 8 ratas en cada grupo experimental. La operación fue realizada usando el método de Nagasawa et al. (Nagasawa, H. and Gogure, K. 1989, Stroke, 20: 1037-1043).

**[0090]** Las ratas fueron anestizadas con ketamina y la operación se realizó al mantener la temperatura corporal con el uso de una pila termoeléctrica. Se practicó una incisión en la región cerebral siguiendo la línea mediana del cuello y se separó la arteria carótida común izquierda, la arteria carótida interna y la arteria carótida externa, cuidándose de no dañar el nervio vago. Se practicó una ligadura de la arteria carótida común y de la arteria carótida externa y se insertó una sonda en la arteria carótida interna desde el punto de bifurcación de las arterias carótidas interna y externa. Y entonces el fondo de la arteria cerebral media fue ocluido con una ligadura directamente en el lado superior de la región de inserción. Se fabricó una sonda al calentar el cabo de una sutura quirúrgica 4-0 nylon (Dafilon, B.Braun, Alemania) y se la cortó en 30mm. Se revistió el cabo de 7-9mm de la sonda con una mezcla de silicona (Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Alemania) y agente de endurecimiento (Optosyl-Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Alemania), y la espesura fue de 0.3-0.4mm. Después de la intervención de la inserción de la sonda y de que los animales se despertaron de la anestesia los individuos en que se observaron síntomas deficitarios neurológicos (dando vueltas en el sentido derecho) fueron incluidos en el grupo isquémico.

**[0091]** Después de 3 horas de isquemia se removió la sonda insertada para reperfundir la circulación sanguínea. Se extrajo el cerebro después de 24 horas, seguido de un teñido histológico.

**[0092]** Se suministró el compuesto 3 en un tiempo programado antes o después de la inserción de la sonda por administración oral o intravenosa. Se realizó un teñido TTC (cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio) para estimar el daño

del tejido cerebral por isquemia. Se cortó el procefalon del cerebro extraído en rodajas de 2mm de rodajas consecutivas al usar una matriz cerebral (ASI instrument, Warren, MI, USA). Las rodajas fueron transferidas en una solución 2% de TTC y incubadas a 37°C para 60 minutos para teñido. La rodaja cerebral teñida con TTC fue fijada en un tampón de formol 10% y la frente de cada rodaja fue fotografiada con una cámara digital. Las áreas infartadas (cm<sup>2</sup>) que no fueron teñidas de rojo intenso en cada imagen registrada fueron medidas usando un analizador de imágenes, y se calculó el volumen infartado total (cm<sup>3</sup>) por multiplicación con la espesura de la rodaja.

**[0093]** Como resultado la administración oral (100mg/kg) del compuesto 3 mostró el efecto inhibitorio que el porcentaje del volumen cerebral infartado fue 22,3% y 69,8% comparado con el control negativo por administración oral efectuada una hora y directamente antes de la inducción de apoplejía. Con citicolina (2g/kg) suministrada como control positivo se observaron 51,1 y 37,8 %, respectivamente (tabla 1 y figura 1).

**[0094]** En el experimento se removió la sonda después de la inducción de apoplejía de manera que la circulación fue reperfundida. Se suministró entonces el compuesto 3 en un tiempo fraccionado en una dosificación de 5mg/kg. Se observó el efecto inhibitorio en el volumen necrótico de 62,7% incluso cuando la administración fue efectuada 12 horas después de la reperfusión. Por otro lado MK-801 suministrado como control positivo mostró el efecto máximo 30 minutos después de la reperfusión (tabla 2). Por esto compuesto 3 tiene efectos obvios en la prevención y el tratamiento de apoplejía y puede ser aplicada en pacientes cuyo tratamiento fue retardado después del inicio de la apoplejía.

**Tabla 1. Efecto anti-apoplejía por administración oral**

tiempo de tratamiento (antes de inducir una apoplejía isquémica)	compuesto 3 (100 mg/kg. po)		citicolina (2 g/kg. po)	
	volumen infartado (cm <sup>3</sup> , media ± desviación estándar)	porcentaje inhibitorio comparado con el control negativo (%)	volumen infartado (cm <sup>3</sup> , media ± desviación estándar)	porcentaje inhibitorio comparado con el control negativo (%)
0	0,14 ± 0,02	69,8	0,28 ± 0,04	37,8
1	0,35 ± 0,07	22,3	0,22 ± 0,03	51,1

\* volumen infartado en el control negativo 0,45 ± 0,03

**Tabla 2. Efecto anti-apoplejía por administración intravenosa**

tiempo de tratamiento (después de reperfusión)	compuesto 3 (5 mg/kg. iv)		MK-801 (1 mg/kg. iv)	
	volumen infartado (cm <sup>3</sup> , media ± desviación estándar)	porcentaje inhibitorio comparado con el control negativo (%)	volumen infartado (cm <sup>3</sup> , media ± desviación estándar)	porcentaje inhibitorio comparado con el control negativo (%)
-0,5	0,14 ± 0,03	67,2	0,19 ± 0,06	55,4
0,5	0,12 ± 0,03	72,3	0,21 ± 0,04	50,2
1	0,20 ± 0,04	53,8	0,31 ± 0,02	27,0
2	0,22 ± 0,02	49,9	0,33 ± 0,02	22,8
4	0,22 ± 0,09	47,9	0,28 ± 0,08	34,4
6	0,17 ± 0,04	60,9	0,37 ± 0,06	13,3
12	0,16 ± 0,04	62,7	0,39 ± 0,06	8,7
18	0,37 ± 0,03	13,5	0,40 ± 0,08	7,4
24	0,36 ± 0,08	16,3	0,39 ± 0,05	8,8

\* volumen infartado en el control negativo 0,43 ± 0,02

< Ejemplo experimental 2> Efecto inhibitorio en la neurotoxicidad excitadora en cultivos mixtos de células neuronales – células gliales

**[0095]** Se efectuó el aislamiento y el cultivo de células neuronales con el método de Choi (Choi, D. W. 1985, Neurosci. Lett., 58: 293-297). Esto es, se aisló el córtex en ratones ICR fetales de 14 días de preñado y entonces se obtuvieron células singulares del tejido usando una pipeta. Las células fueron alicuotadas en una densidad de 2 x 10<sup>5</sup>/pocillo en una placa de 24 pocillos (Falcon) en que células gliales del córtex cerebral fueron cultivadas en una incubadora mantenida a 37°C con 5% CO<sub>2</sub> por 3 semanas. El medio de cultivo fue suplementado con MEM (medio esencial mínimo, Sigma), 2mM glutamina, 21 mM glucosa, 26,5 mM bicarbonato, 10% suero bovino fetal (SBF). En 3-5 días después de la alicuotación se aplicó 10 µM Ara-C (arabinósido de citosina) para suprimir la proliferación de neuroglia. Y se aplicaron 100 µM NMDA y 1 µg/mL o 2 µg/mL de cada prueba (compuesto) para inducir la muerte de células neuronales debido a la excitotoxicidad para 20 minutos en 12-15 días después de la alicuotación. A causa de la muerte celular neuronal se acumuló lactatodeshidrogenasa (LDH) proporcionalmente al número de células

mueratas. En 24 horas después del tratamiento con el fármaco se midió la cantidad de deshidrogenasa (LDH) liberada al exterior de las células usando un kit de medición LDA (CytoTox 96, Promega). Después del fin de la reacción se midió el cambio en la absorbancia en dependencia de la cantidad de LDH usando un espectrofotómetro para microplacas.

5 **[0096]** El efecto inhibitorio en la muerte celular comparado con el control negativo está mostrado en tabla 3 y se mostró un efecto significativo.

10 **Tabla 3. Efecto protectorio en la muerte celular neuronal inducida por NMDA en un cultivo mixto de células neuronales – células gliales**

compuesto	efecto inhibitorio en la muerte celular por excitoneurotoxicidad inducida por NMDA. %		compuesto	efecto inhibitorio en la muerte celular por excitoneurotoxicidad inducida por NMDA. %	
	1 µg/ml	2 µg/ml		1 µg/ml	2 µg/ml
MK-801	49,0	63,6	21	19,6	16,6
1	16,1	2,4	22	17,0	14,0
2	11,0	0,7	23	36,0	32,2
3	45,5	54,4	24	27,4	30,3
4	22,3	7,4	25	35,2	28,8
5	11,4	39,4	26	8,8	29,7
7	26,0	39,7	27	33,7	36,0
8	20,0	28,2	28	23,1	22,4
9	21,4	33,3	29	8,5	29,5
10	15,4	13,7	30	38,3	44,4
11	15,0	ND	32	32,0	29,8
12	5,7	2,6	33	14,6	65,1
13	17,4	23,0	35	32,5	35,7
14	18,9	26,9	36	32,2	18,4
15	22,4	22,3	37	27,3	25,0
16	18,1	ND	38	33,5	13,5
17	21,0	10,7	39	30,8	17,1
18	44,4	21,0	40	ND	34,5
19	40,1	45,2	41	ND	28,5
20	36,4	42,5	42	24,6	21,8

ND: no detectado

40 < Ejemplo experimental 3> Efecto inhibitorio en la citotoxicidad mediada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células SH-SY5Y

45 **[0097]** Se cultivaron células SH-SY5Y que se orientan por la línea celular neuronal de humanos en una concentración celular de 3 × 10<sup>4</sup> en una placa de 96 pocillos y se aplicó la prueba. Después de 30 minutos se aplicaron 200 µM peróxido de hidrógeno para inducir toxicidad por 24 horas. Después de terminar la reacción se midió la tasa de supervivencia de las células con el ensayo MTT.

50 **[0098]** Como resultado se identificó que la tasa de supervivencia de las células SH-SY5Y estaba positivamente correlada con la concentración de compuesto 4, y se mostró ca. 35% de efecto protectorio en células en la concentración de 100 µg/ml (tabla 4).

**Tabla 4. Efecto inhibitorio en la toxicidad oxidativa inducida por hidroperóxido**

concentración	porcentaje inhibitorio (%)
5 µg/ml	2,0 ± 0,4
50 µg/ml	18,1 ± 2,1
100 µg/ml	34,5 ± 5,8

60 < Ejemplo experimental 4> Efecto inhibitorio en la citotoxicidad mediada por ZnSO<sub>4</sub> en células SH-SY5Y

65 **[0099]** Se cultivaron células SH-SY5Y en una concentración celular de 3 × 10<sup>4</sup> en placas de 96 pocillos y se aplicó el compuesto (50 µg/ml). Después de 30 minutos se aplicaron 600 µM peróxido de sulfato de zinc para inducir toxicidad por 24 horas y la tasa de supervivencia de las células se midió con el ensayo MTT. El resultado mostró un efecto inhibitorio de 9,1 a 21,7% en la toxicidad (tabla 5).

**Tabla 5. Efecto inhibitorio en la toxicidad inducida por zinc**

	compuesto	porcentaje inhibitorio (%)
5	2	21,7 ± 4,1
	3	17,6 ± 3,5
	12	12,7 ± 4,3
	35	9,1 ± 1,8

10 < Ejemplo experimental 5> Efecto inhibitorio en la producción de ERO en células cerebrales

15 **[0100]** Se midió el estrés oxidativo para probar los efectos inhibitorios en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) usando DCF-DA que es una prueba fluorescente. Células cerebrales se obtuvieron del córtex cerebral murino para preparar una solución celular con  $2 \times 10^6$  células/ml. A cada célula cerebral se aplicó 11  $\mu$ M de DCF-DA seguido de una reacción en 37°C, incubadora 5% CO<sub>2</sub> para una hora. Después de lavar dos veces se aplicó compuesto 3 en una concentración de 125  $\mu$ g/ml y 250  $\mu$ g/ml. En el mismo tiempo se aplicaron 300  $\mu$ M de NMDA y se incubó en 37°C, incubadora 5% CO<sub>2</sub> para 24 horas. Después del fin de la reacción se midió la fluorescencia que mostró oxígeno reactivo en una solución de reacción usando un espectrofotómetro de fluorescencia (excitación 480 nm/emisión 535 nm). Como resultado, compuesto 3 suprimió el estrés oxidativo inducido por NMDA de células neuronales de una manera proporcional a la dosis (figura 2).

25 **[0101]** Se representó el efecto inhibitorio ERO de los compuestos con el dosaje que suprime 50% de la producción de oxígeno reactivo comparado con control. Se observó un aumento en la actividad de superóxido dismutasa (SOD), una enzima que tiene un papel clave en la producción de oxígeno reactivo, y se representó la tasa de aumento comparada con control. Se midió la actividad de superóxido dismutasa (SOD) usando un kit comprado de Sigma. Como resultado, la mayoría de los compuestos mostró dosajes más bajas de ID<sub>50</sub> comparado con MK-801 que es el control positivo. Esto indica que tienen un efecto superior con dosajes más bajas que MK-801.

**Tabla 6. Efecto inhibitorio en la producción de ERO en células cerebrales murinas**

	compuesto	efecto inhibitorio ERO ID <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	compuesto	efecto inhibitorio ERO ID <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
35	MK-801	164,8 ± 17,6	27	21,9 ± 16,1
	1	73,0 ± 14,1	28	30,9 ± 13,7
	3	108,3 ± 27,2	29	10,1 ± 17,3
	5	24,4 ± 10,5	30	79,5 ± 15,7
	7	17,7 ± 17,3	32	14,4 ± 7,6
	8	102,7 ± 20,4	33	172,7 ± 19,7
40	13	87,3 ± 10,9	35	140,0 ± 18,6
	14	90,1 ± 12,2	37	22,9 ± 17,3
	22	172,5 ± 23,6	38	136,1 ± 11,0
	23	55,5 ± 27,2	39	32,3 ± 20,0
45	24	122,4 ± 32,4	40	31,0 ± 8,1
	25	104,0 ± 32,5	41	27,2 ± 18,6
			42	137,7 ± 21,0

**Tabla 7. Efecto sobre el aumento en la actividad de superóxido dismutasa (SOD) en células cerebrales murinas**

5	compuesto	aumento en la actividad de SOD	compuesto	aumento en la actividad de SOD
		100 µg/ml, comparado con control		100 µg/ml, comparado con control
	MK-801	-0,5 ± 2,9	21	-0,3 ± 3,7
10	1	0,7 ± 5,6	22	3,7 ± 0,8
	2	2,8 ± 4,0	23	4,0 ± 10
	3	3,2 ± 2,7	24	6,9 ± 3,8
	4	0,6 ± 2,2	25	1,6 ± 9,3
	5	2,5 ± 2,8	26	0,7 ± 5,7
15	7	ND	27	2,4 ± 7,8
	8	ND	28	ND
	9	ND	29	3,0 ± 1,1
	10	ND	30	6,2 ± 6,2
	11	2,3 ± 3,4	32	0,3 ± 7,1
20	12	2,8 ± 1,8	33	ND
	13	7,6 ± 2,9	35	3,4 ± 7,9
	14	2,7 ± 1,0	36	4,9 ± 1,2
	15	1,3 ± 3,1	37	2,0 ± 5,8
25	16	7,5 ± 2,3	38	3,2 ± 4,9
	17	0,3 ± 0,0	39	19,0 ± 6,3
	18	ND	40	8,3 ± 3,2
	19	ND	41	2,0 ± 0,9
	20	ND	42	1,6 ± 2,6

30 **[0102]** Efectos antagonísticos de los compuestos en el receptor NMDA examinados en los ejemplos experimentales 2 a 5 demostraron que los compuestos de la presente invención se pueden usar como fármaco no solamente para tratar apoplejía isquémica pero también para prevenir y tratar enfermedades cerebrales degenerativas relacionadas con este receptor, tal como epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y lesión cerebral traumática o lesión de la cuerda espinal. Se puede usar también para mejorar la memoria.

< Ejemplo experimental 6> Experimento del efecto anticonvulsivo

40 **[0103]** Se realizó un experimento con el método de Ali et al. (Ali, A. et al. 2006, Pharmacological Reports, 58: 242-245). Se suministró un dosaje de 10mg/kg del compuesto intraperitonealmente para determinar el efecto anticonvulsivo y se observó el efecto (tabla 8). Realizó la investigación del proceso de actividad el Programa de Desarrollo de Fármacos Antiepilépticos del NIH durante el desarrollo del fármaco anticonvulsivo. Uno de los efectos determinados en la actividad anticonvulsiva en un primer paso es el ensayo de pentilentetrazol (PTZ). Después de administrar el fármaco de prueba se administró por vía subcutánea un dosaje de 80mg/kg de PTZ y se observó para al menos 30 minutos. Después de administrar 10mg/kg del fármaco de prueba se realizó una valoración estimando el tiempo inicial de la convulsión, la duración hasta que la convulsión desapareció completamente y la tasa de mortalidad. Se determinó un efecto anticonvulsivo cuando un episodio singular de un espasmo clónico no se manifestó sobre 5 segundos en al menos unos de 4 animales de laboratorio después de la administración de PTZ.

50

Tabla 8. Efecto anticonvulsivo de los compuestos

compuesto	tiempo inicial de la convulsión (min)	duración de la convulsión (min)	porcentaje de inducción de la convulsión (%)	tasa de mortalidad (%)
control negativo	5,0 ± 0,7	46,7 ± 3,3	100(23/23)	70(17/23)
control positivo diazepam	ND **	ND **	0(0/6)	0(0/6)
1	16,1 ± 9,0 *	43,9 ± 9,0	83(5/6)	67(4/6)
2	12,9 ± 3,7 **	35,7 ± 7,1	100(6/6)	67(4/6)
3	34,7 ± 7,7 **	11,8 ± 5,6 **	50(6/12)	17(2/12)
7	3,1 ± 0,3	42,9 ± 8,7	100(6/6)	67(4/6)
9	4,4 ± 0,7	39,8 ± 10,3	100(6/6)	67(4/6)
10	5,8 ± 1,4	49,9 ± 5,4	100(6/6)	17(1/6)
11	10,1 ± 4,9	44,9 ± 5,8	100(6/6)	17(1/6)
12	13,7 ± 6,2 *	39,3 ± 8,8	100(6/6)	67(4/6)
14	8,5 ± 1,8 *	2,9 ± 2,1 **	100(6/6)	0(0/6)
15	25,7 ± 7,2 **	34,3 ± 7,2	83(5/6)	83(5/6)
16	7,6 ± 1,7	6,4 ± 2,3 **	100(6/6)	0(0/6)
18	19,1 ± 8,4 **	5,2 ± 3,4 **	83(5/6)	0(0/6)
19	38,7 ± 1,5 **	1,8 ± 2,7 **	50(3/6)	0(0/6)
20	44,7 ± 11,0 **	0,9 ± 1,9 **	50(3/6)	0(0/6)
21	22,2 ± 11,9 **	6,7 ± 3,1 **	67(4/6)	0(0/6)
22	15,2 ± 9,0 *	7,0 ± 3,2 **	83(5/6)	0(0/6)
23	9,3 ± 2,5 *	28,7 ± 8,6 *	100(6/6)	33(2/6)
24	6,1 ± 1,7	35,7 ± 8,4	100(6/6)	50(3/3)
25	6,2 ± 1,5	48,3 ± 5,9	100(6/6)	83(5/6)
26	15,4 ± 9,0 *	33,0 ± 9,5	83(5/6)	50(3/6)
27	8,4 ± 2,6	35,8 ± 9,8	100(6/6)	50(3/6)
28	4,8 ± 2,2	26,9 ± 6,5 *	100(6/6)	0(0/6)
29	18,2 ± 9,1 **	30,3 ± 11,1	83(5/6)	17(1/6)
30	15,9 ± 9,0 *	44,1 ± 9,0	83(5/6)	83(5/6)
32	11,3 ± 4,5 *	29,8 ± 12,0	100(6/6)	50(3/6)
33	16,1 ± 2,2 *	36,6 ± 7,6	100(6/6)	83(5/6)
35	5,4 ± 1,6	33,3 ± 7,3	100(6/6)	33(2/6)
36	8,9 ± 2,3 *	25,1 ± 9,7 *	100(6/6)	33(2/6)
38	16,0 ± 9,0 *	11,2 ± 7,3 **	83(5/6)	17(1/6)
39	9,5 ± 2,8 *	19,8 ± 6,4 **	100(6/6)	0(0/6)
40	11,2 ± 2,4 **	42,3 ± 8,5	100(6/6)	83(5/6)
42	9,8 ± 4,1 *	18,2 ± 8,6 **	100(6/6)	17(1/6)

Cada valor representa media (n=6) de la medición (en el caso del control negativo, n=23)

\*: significación estadística comparada con control (95% de confianza)

\*\* : significación estadística comparada con control (99% de confianza)

ND: no detectado

< Ejemplo experimental 7> Efecto relajante en la aorta torácica en ratas

**[0104]** Después de anesteziar ratas varones de la especie SD (250-300g) por inhalación con éter se extrajeron sus aortas torácicas y se trasladaron en un tampón de Krebs (mM; NaCl 118, NaHCO<sub>3</sub> 27,3, KCl 4,8, MgSO<sub>4</sub> 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0, CaCl<sub>2</sub> 1,25, glucosa 11,1). Se produjo 2mm de anillo aórtico bajo un microscopio de disección y se lo cultivó en un baño de órgano para medir la tensión de los vasos sanguíneos. El baño de órgano estaba llenado con tampón de Krebs y saturado con 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> para mantener oxígeno disuelto y un pH fisiológico. El cambio en la tensión se midió con un tensiómetro (Hugo-Sachs, modelo K30) y se enregistra con un grabador fisiológico (polígrafo Coulbourn). La longitud de los vasos sanguíneos aumentó paso por paso para ajustar 1,0g de tensión básica para 90 minutos. El vaso sanguíneo equilibrado fue contraído con fenilefrina (0,5 µM). Cuando el surco contráctil alcanzó el equilibrio se añadieron los compuestos, seguido de la observación de la respuesta de relajación.

**[0105]** Se listó un resultado en la tabla 9 cuando compuesto 3 fue añadido en un dosaje de 50 µg/mL, 100 µg/mL y 200 µg/mL y compuesto 3 relajó dependiente de la dosis la aorta torácica de ratas contraída con fenilefrina (tabla 9). Se listó el resultado que cada compuesto fue administrado en un dosaje de 67 µg/mL en la tabla 10, y este resultado puede ser presumido de retardar la muerte celular y inducir el reavivamiento de células muertas, debido al aumento

en el flujo sanguíneo por la expansión del vaso sanguíneo en el cuerpo.

**Tabla 9. Efecto relajador dependiente de la dosis en músculos de vasos sanguíneos**

5

	dosis ( $\mu\text{g/mL}$ )	porcentaje de relajación (%), media $\pm$ desviación estándar
control	-	0
compuesto 3	50	16,2 $\pm$ 4,4
	100	44,2 $\pm$ 8,5
	200	65,6 $\pm$ 7,1

10

[0106] Cada valor representa media  $\pm$  desviación estándar (n=3) de la medición.

15

**Tabla 10. Efecto relajador en compuestos en músculos de vasos sanguíneos de la aorta torácica**

20

compuesto	porcentaje de relajación (%)	compuesto	porcentaje de relajación (%)
MK-801	ND	21	2,6
1	12,8	22	ND
2	10,9	23	20,4
3	27,4	24	ND
4	7,7	25	20,0
5	19,2	26	3,7
7	56,8	27	ND
8	35,7	28	8,3
9	95,5	29	ND
10	4,9	30	40,4
11	10,9	32	ND
12	10,9	33	38,5
13	9,3	35	42,6
14	ND	36	ND
15	ND	37	7,9
16	ND	38	88,2
17	51,7	39	54,8
18	42,4	40	ND
19	11,8	41	7,1
20	15,2	42	14,6

25

30

35

40

Cada valor representa media (n=3) de la medición.

ND: no detectado

45

[0107] Se observó un efecto relajador en músculos de vasos sanguíneos comparado con control en la mayoría de los compuestos.

**[APLICABILIDAD INDUSTRIAL]**

50

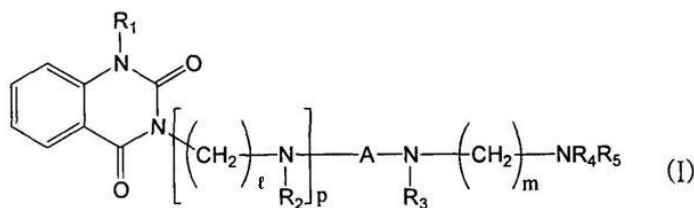
[0108] Como mencionado antes en los ejemplos los compuestos de la presente invención muestran un efecto anti-apoplejía, un efecto antagonístico en el receptor NMDA, un efecto inhibitorio en la toxicidad por  $\text{H}_2\text{O}_2$  y la toxicidad por  $\text{ZnSO}_4$  en células neuronales, un efecto antioxidativo en células neuronales, un efecto anticonvulsivo y un efecto relajador en la aorta torácica. Por esto se los pueden usar como fármaco para prevenir y tratar varias enfermedades antes mencionadas tales como apoplejía, trastorno funcional del sistema nervioso, pérdida de memoria, disfunción cerebrovascular, lesión del cerebro y de la cuerda espinal, isquemia cerebral, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia.

55



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto quinazolina-2,4-diona de la fórmula (I)



15 en que

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo;

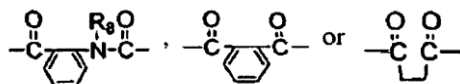
20 cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, -COR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, o fenilo o bencilo sustituido o no sustituido, en que R<sub>6</sub> es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de ellos es no sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitro, y R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo no sustituido o sustituido;

A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, en que n es un número entero seleccionado de 2 a 4;

25 R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitro en anillo de benceno o cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un

anillo con N, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>

forman un residuo divalente de



en que R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo;

35 cada uno de l y m independientemente es un número entero seleccionado de 2 a 4; y

p es un número entero de 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en que

40 R<sub>1</sub> es hidrógeno;

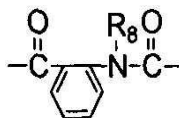
cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, o fenilo o bencilo sustituido o no sustituido, en que R<sub>6</sub> es alquilo, alcoxi, fenilo, feniloxi o benciloxi, cada uno de ellos es no sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o nitro, y R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo no sustituido o sustituido;

45 A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, en que n es un número entero seleccionado de 2 a 4;

R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> es hidrógeno o benzoilo no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi o nitro en anillo de benceno o cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un

anillo con N, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>

forman un residuo divalente de



en que R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo;

55 cada uno de l y m independientemente es un número entero seleccionado de 2 a 4; y

p es un número entero de 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está seleccionado del grupo que consiste de:

3-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-(3-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino]propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;

N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-

il)propilamino]butil)acetamida;

65 N-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-

quinazolin-3-il)propil]acetamida;  
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}ester etílico de ácido carbámico;  
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metilamino}butil)acetamida;  
 5 3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 N-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-4-hidroxibenzamida;  
 3-{3-[4-(N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil)amino]butilamino}propil}-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 10 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)benzamida;  
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}ester tert-butílico de ácido carbámico;  
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)metansulfonamida;  
 15 N-(4-{bencil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;  
 (4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester etílico de ácido carbámico;  
 20 3-{[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencilamino}butil)-N-bencilamino]propil}-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]etoxicarbonilamino}butil}ester etílico de ácido carbámico;  
 (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico;  
 25 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]metansulfonilamino}butil)metansulfonamida;  
 N-[3-(acetil-[4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil]amino)propil]-4-hidroxibenzamida;  
 30 N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida;  
 N-{3-[acetil-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)amino]propil}-4-hidroxibenzamida;  
 N-[4-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)butil]-N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]acetamida;  
 35 3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 3-(3-{3-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]propilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 3-(3-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]-2-butenilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 40 (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico;  
 1-metil-3-(3-{4-[3-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 3-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 45 3-(3-{2-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]etilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino}butil}ester tert-butílico de ácido carbámico;  
 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-hexilamino}butilamino)propil]-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 50 (4-{tert-butoxicarbonil-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino}butil)-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]ester tert-butílico de ácido carbámico;  
 1-hexil-3-(3-{4-[3-(1-hexil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona;  
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]heptanoilamino}butil}ester tert-butílico de ácido carbámico;  
 55 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}amida de ácido heptanoico;  
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 60 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-{[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-2,2,2-trifluoroacetil}amino}butil)-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)-2-metoxiacetamida;  
 [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil}ester bencilico de ácido carbámico;  
 65 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-

il)propilamino]butil)-4-metilbencenosulfonamida;  
 N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-([3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-  
 4-metilbencenosulfonilamino)butil)-4-metilbencenosulfonamida; y  
 3-(3-{4-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)propilamino]butilamino}propil)-1H-quinazolina-2,4-diona,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) propilamino]butil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de ello, o que es 3-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-yl)propilamino]butil)-1H-quinazolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

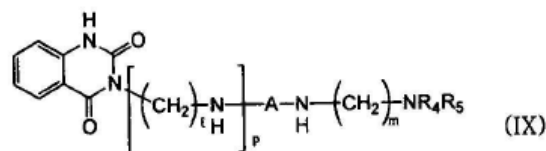
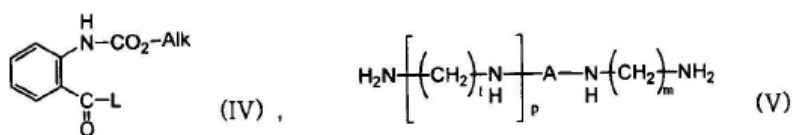
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-bencil)amino]butilamino]propil]-1H-quinazolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de ello, o que es N-[3-(acetil-{4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)amino}propil]-4-hidroxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(4-{acetil-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]amino]butilamino)propil]-4-hidroxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de ello, o que es 3-(2-{3-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)etilamino]propilamino}etil)-1H-quinazolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-([3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]hexilamino)butil)éster tert-butílico de ácido carbámico o una sal farmacéuticamente aceptable de ello, o que es 3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)éster bencílico de ácido carbámico o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propil]-N-(4-[3-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)propilamino]butil)-4-metilbencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

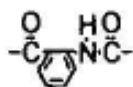
9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (IX) que comprende una etapa de reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto amina de la fórmula (V) para obtener el compuesto de la fórmula (IX) en la presencia o ausencia de disolventes:



en que

A, l, m y p son los mismos como definidos en la reivindicación 1;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógenos, o cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un anillo con N, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un grupo divalente de



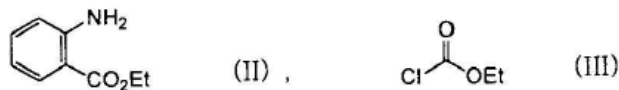
Alk representa alquilo; y

L representa un grupo saliente.

10. El procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (IX) de acuerdo con la reivindicación 9, en que

el compuesto de la fórmula (IV) es etil-2-etoxicarbonilamino-benzoato que se obtiene por la reacción de 2-amino-benzoato etílico de la fórmula (II) y etil-cloroformiato de la fórmula (III) en un disolvente orgánico:

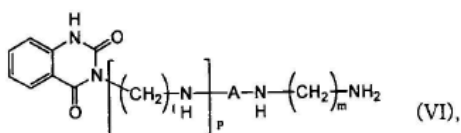
5



10

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (IX) que comprende una etapa de reaccionar un compuesto amina primario de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) o de la fórmula (VIII) para obtener el compuesto de la fórmula (IX) en la presencia o ausencia de disolventes:

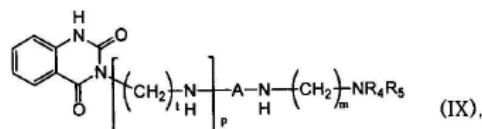
20



25



30



35

en que

A, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, l, m y p son los mismos como definidos en la reivindicación 1;

R<sub>5</sub> no es hidrógeno;

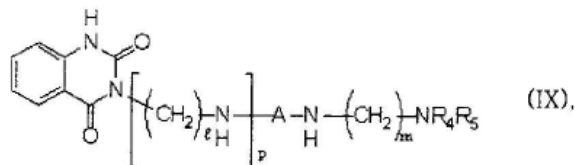
40

X representa hidroxilo, halógeno, alcoxi o -OR<sub>5</sub>;

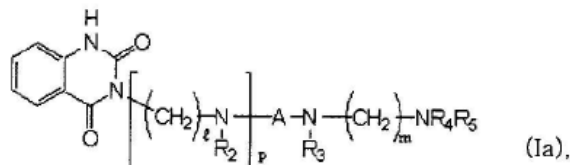
cada uno de Y et Y' es hidroxilo, halógeno o alcoxi, o cuando Y y Y' forman un anillo Y y Y' forman -O-.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (Ia) que comprende la etapa de obtener un compuesto de la fórmula (Ia) en que al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es hidrógeno al substituir al menos un hidrógeno del compuesto amina secundario de la fórmula (IX) con R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>:

50



55



60

en que

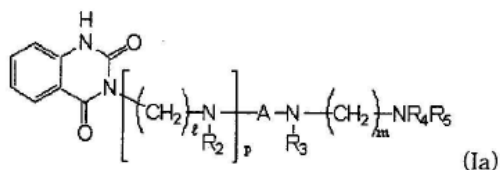
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, A, l, m y p son los mismos como definidos en la reivindicación 1, a condición de que R<sub>5</sub> no es hidrógeno.

65

13. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), en que R1 es alquilo, que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) con un agente alquilante y, si necesario, remover un grupo de protección para obtener un compuesto de la fórmula (I) en que R1 es alquilo

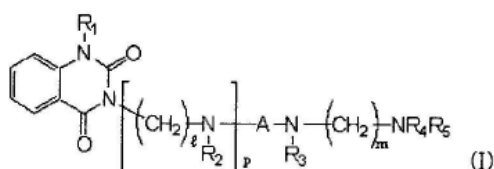
5

10



15

20



en que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, A,  $\ell$ , m y p son los mismos como definidos en la reivindicación 1, a condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> no son hidrógeno.

25

30

14. Una composición farmacéutica para uso en la protección de células neuronales para mejorar la memoria, o para prevenir o tratar una enfermedad cerebral neurológica, una enfermedad cerebral neurológica degenerativa, apoplejía, enfermedad de Alzheimer o epilepsia que comprende como principio activo el compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de ello.

35

40

45

15. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo el activo el compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de ello para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de disfunción neurológica, memoria empeorada, insuficiencia cerebrovascular, trauma cerebral local, trauma cerebral focal, trauma cerebral difusa, trauma de la cuerda espinal, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica, demencia, infarto cerebral, oclusión embólica, oclusión trombótica, reperfusión después de una isquemia aguda, ataque isquémico transitorio, trauma hipóxico-isquémico perinatal, paro cardíaco, hemorragia intracranial, hemorragia subaracnoidea, aneurisma cerebral, aneurisma de Willis, hemiplejía infantil aguda, latigazo, síndrome del bebé sacudido, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson-Olszewski), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), condiciones epilépticas crónicas asociadas con una neurodegeneración, enfermedades de motoneuronas, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, ataxias degenerativas, degeneración cortico-basal, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, atrofia muscular espinal y atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, enfermedad de Tay-Sachs, paraplejía espástica, enfermedad priónica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epilepsia, plexopatía o neuropatía.

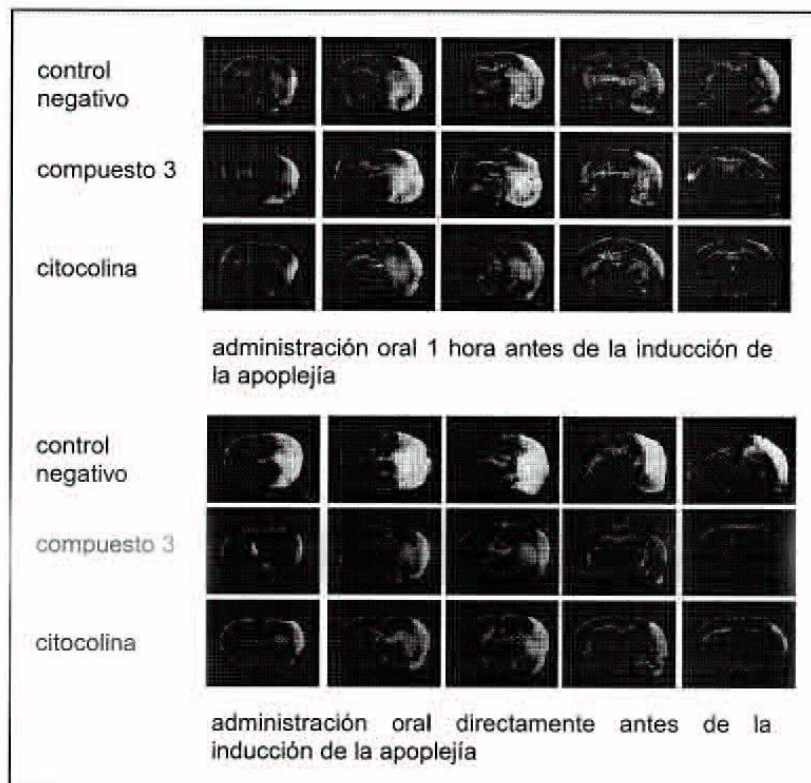
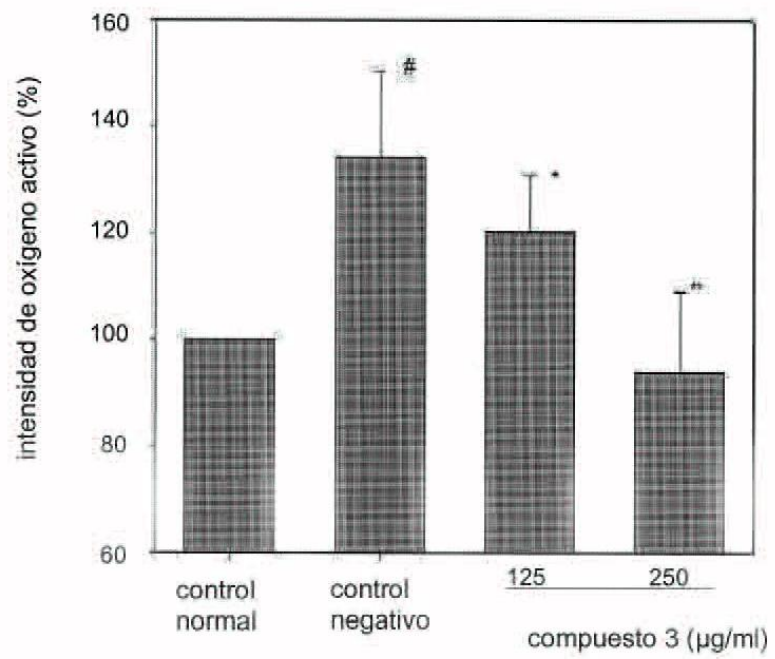


FIGURA 1



**FIGURA 2**