



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-36551

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACION Y SUS

APLICACIONES TERAPEUTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036551- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:41:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Annie CLAUSS**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia3. **Gilbert MARCINIAK**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia5. **Jean-François NAVE**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia7. **Bertrand VIVET**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia2. **Christophe GLAESS**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia4. **Nicolas MUZET**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia6. **André SEYER**c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001384Fecha: 3 de octubre de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/077680 A1Fecha: 25 de junio de 2009

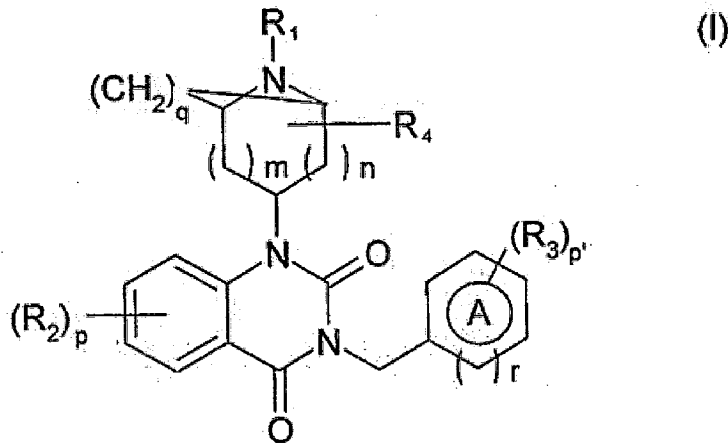
6

Título (54)**DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS APLICACIONES
TERAPÉUTICAS**

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 403/004</u>				
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	FR	3 de octubre de 2007	0706931
9	Comprobante de pago No.: <u>10,16,039</u>		Fecha: <u>1 de marzo de 2010</u>	
	Comprobante de pago No.: <u>10-18,573</u>		Fecha: <u>9 de marzo de 2010</u>	
	Comprobante de pago No.: <u>10-20,589</u>		Fecha: <u>15 de marzo de 2010</u>	
	Comprobante de pago No.: <u>10-22,316</u>		Fecha: <u>23 de marzo de 2010</u>	
	Comprobante de pago No.: <u>10-22,317</u>		Fecha: <u>23 de marzo de 2010</u>	
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.			
☒	Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 208.000.oo.			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒	Poderes, si fuere el caso.			
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐	Declaraciones.			
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒	Arte final 12x12			
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/077680 A1

Descripción:

Páginas 127 en el idioma original

Páginas 124 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

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

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

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales,
marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres
de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

14775
7504

SANOFI-AVENTIS

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

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent
645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

application No. 05.057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 73555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, rpa. 31929; GONZALO PERDOMO, rpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, rpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, rpa. 832, domiciled at Carrera 4^a No. 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the order of their appointment, and the exercise will suffice. The exercise of the second or third alternates in their turn shall be in the same manner.

In addition, we grant a Power of Agency in favor of the said attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair AMPARO QUINTERO AR (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before the authorities or persons, with or without jurisdiction, before administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

© CAVELIER ABOGADOS
WTPODE01-179 (MENUTA 12.1.1.2.5)

COMP. NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 MAR 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par le Dr. Koenig
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour
ATTESTE
5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau Le signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

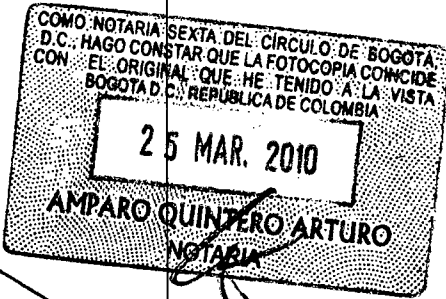
6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

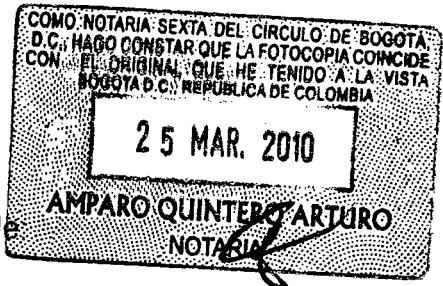
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOL. 1448 DEL 171 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECIBIDA EL 11 DE
9 DE SEPT. 2005
del Ministerio de Justicia



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

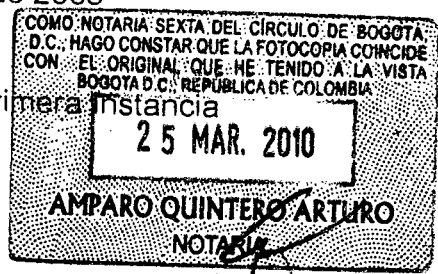
APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: República Francesa
- El presente Documento Público
- 2. Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
- 4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

- 5. En París
- 6. El 21 de junio de 2005

- 7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
- 8. Bajo el Número 81903
- 9. Sello/Estampilla:



Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ 109 84 474 84
BOGOTÁ 109 84 474 84

[Signature]
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ 109 84 474 84
BOGOTÁ 109 84 474 84
del Ministerio de Justicia

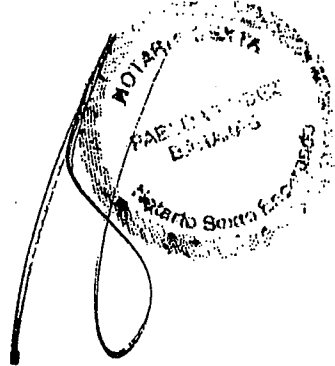
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JEF DE
 LO SOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
 (A(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES CON INTERVENCION(S)

12 JUL 2005



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

uccs
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243

Amparo Quintero
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
 D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 MAR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

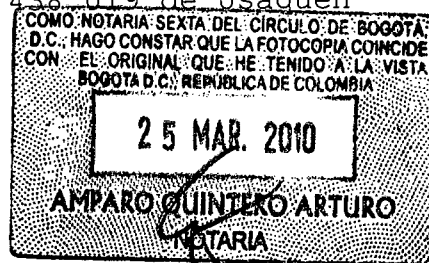
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

*Emilio Tenorio
Williamson y Luz Clemencia
Sobres de Boez*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

CC 35456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

22 OCT 2009

*Emilio Tenorio
Luz Clemencia Sobres*



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

25 MAR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 juin 2009 (25.06.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/077680 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001384

(22) Date de dépôt international :
3 octobre 2008 (03.10.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0706931 3 octobre 2007 (03.10.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CLAUSS,
Annie [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR). GLAESS,
Christophe [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
MARCINIAK, Gilbert [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). MUZET, Nicolas [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). NAVE, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013

Paris (FR). SEYER, André [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). VIVET, Bertrand [FR/—]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

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

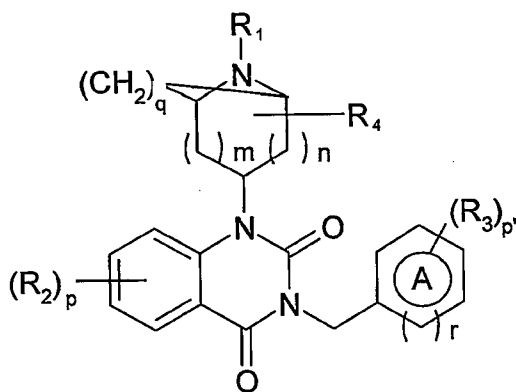
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

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

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to
compounds of the formula (I) in their base,
hydrate or solvate forms or mixtures thereof.
The invention also relates to a method for
preparing the compounds of the formula (I),
and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : La présente invention a pour
objet des composés de formule (I) à l'état
de base, d'hydrate, de solvat, ou de leurs
mélanges. L'invention concerne également
le procédé de préparation ainsi que les
utilisations en thérapeutique des composés
de formule (I).

WO 2009/077680 A1

DÉRIVÉS DE QUINAZOLINEDIONE, LEUR PRÉPARATION ET LEURS APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

L'invention a pour objet des dérivés de quinazolinedione, leurs procédés d'obtention et leurs applications thérapeutiques.

L'invention concerne des dérivés de quinazolinedione, inhibiteurs de la phosphodiesterase 7 (PDE7). Certains de ces dérivés inhibent également la phosphodiesterase 8 (PDE8).

Les phosphodiesterases (PDEs) sont des enzymes intracellulaires responsables de l'hydrolyse des messagers secondaires AMPc (adénosine-3',5'-monophosphate cyclique) et GMPc (guanosine-3',5'-monophosphate cyclique) en nucléotides 5'-monophosphates inactifs. L'AMPc et le GMPc jouent un rôle essentiel dans les voies de signalisation cellulaire et interviennent dans de nombreux processus physiologiques.

L'inhibition des phosphodiesterases se traduit par une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc et de GMPc, produisant l'activation spécifique de voies de phosphorylation impliquées dans des réponses fonctionnelles variées. L'augmentation des concentrations intracellulaires en AMPc ou en GMPc à l'aide d'inhibiteurs sélectifs de phosphodiesterases apparaît comme une approche prometteuse pour le traitement de diverses maladies (Bender et Beavo, *Pharmacol Rev* (2006) 58, 488-520). Les inhibiteurs de phosphodiesterases présentent donc un intérêt comme agents thérapeutiques et comme outils pharmacologiques.

A ce jour, onze familles de phosphodiesterases ont été identifiées. Elles se distinguent par leur structure primaire, leur spécificité de substrat et leur sensibilité vis-à-vis de divers effecteurs et inhibiteurs spécifiques de PDEs. Chaque famille est constituée d'un ou plusieurs gènes qui sont exprimés dans différents tissus sous forme de variants d'épissage (Bender et Beavo, *Pharmacol Rev* (2006) 58, 488-520; Lugnier, *Pharmacol Therapeut* (2006) 109, 366-398).

Les PDE4, 7, et 8 hydrolysent spécifiquement l'AMPc et les PDE5, 6 et 9 le GMPc.

La famille PDE7 est représentée par les isoformes PDE7A et PDE7B, provenant de deux gènes distincts.

La PDE7A humaine (Michaeli et al, *J Biol Chem* (1993) 268, 12925-12932; Han et al, *J Biol Chem* (1997) 272, 16152-16157; Wang et al, *Biochem Biophys Res Commun* (2000) 276, 1271-1277) et la PDE7B humaine (Sasaki et al, *Biochem Biophys Res Commun* (2000), 271, 575-583; Gardner et al, *Biochem Biophys Res Commun* (2000) 272, 186-192) hydrolysent sélectivement l'AMPc avec des constantes de Michaelis (Km) de 0.1 à 0.2 μ M et de 0.13 à 0.2 μ M, respectivement. La partie catalytique de la PDE7B présente environ 67% d'homologie avec celle de la PDE7A.

Trois variants d'épissage sont connus pour la PDE7A. Les PDE7A1 et PDE7A3 sont exprimées principalement dans les cellules du système immunitaire et des poumons alors que la PDE7A2 est surtout exprimée dans les muscles du squelette, le cœur et les reins. Pour la PDE7B, trois variants ont également été récemment identifiés (Giembycz et Smith, *Drugs Future* (2006) 31, 207-229).

Les profils de distribution tissulaire de PDE7A et PDE7B sont très différents suggérant que ces deux isoformes ont des fonctions distinctes du point de vue physiologique. Alors que la PDE7A est abondamment exprimée dans les cellules hématopoïétiques, les poumons, le placenta, les cellules de Leydig, la rate, les tubes collecteurs des reins et les surrénales, une forte expression de PDE7B est détectée dans le pancréas, le cœur, la thyroïde et les muscles du squelette (Giembycz et Smith, *Drugs Future* (2006) 31, 207-229). Une co-expression des RNA messagers (RNAm) de la PDE7A et de la PDE7B est cependant observée dans certains tissus. C'est le cas dans les ostéoblastes (Ahlstrom et al, *Cell Mol Biol Lett* (2005) 10, 305-319) et dans certaines régions du cerveau : plusieurs zones du cortex, le gyrus denté, la plupart des composants du système olfactif, le striatum, de nombreux noyaux du thalamus et les cellules pyramidales de l'hippocampe (Miro et al, *Synapse* (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, *Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185). Par contre, dans certaines zones du cerveau, seulement une des deux isoformes est exprimée. Ainsi, seuls les RNAm de PDE7A sont présents dans de nombreux noyaux du tronc cérébral. De même, les RNAm de PDE7B sont présents en fortes concentrations dans le noyau accumbens et le noyau dorsal moteur du nerf vague alors que les RNAm de PDE7A n'y sont pas détectés (Miro et al, *Synapse* (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, *Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185).

La protéine PDE7A1 est bien exprimée dans les lymphocytes T du sang, les lignées de cellules épithéliales des bronches, les fibroblastes du poumon et les éosinophiles (Smith et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2003) 284 : L279-L289). Plusieurs rapports suggèrent que la PDE7A pourrait jouer un rôle dans l'activation des lymphocytes T (Li et al, *Science* (1999) 283, 848-851; Glavas et al, *PNAS* (2001) 98, 6319-6324; Nakata et al, *Clin Exp Immunol*, (2002) 128, 460-466; Smith et al, *Mol Pharmacol* (2004) 66, 1679-1689). La protéine PDE7A1 est aussi exprimée dans des cellules qui jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD), tels que les lymphocytes T (CD4+ et CD8+), les monocytes, les neutrophiles, les macrophages alvéolaires, les cellules des muscles lisses des voies aériennes et des vaisseaux pulmonaires (Smith et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2003) 284 : L279-L289). La localisation de la PDE7A dans les cellules pro-inflammatoires et les cellules du système immunitaire et son rôle potentiel dans l'activation des lymphocytes T suggèrent que des inhibiteurs sélectifs de

PDE7 pourraient avoir des applications dans le domaine des maladies liées aux lymphocytes T et dans celui des maladies des voies pulmonaires.

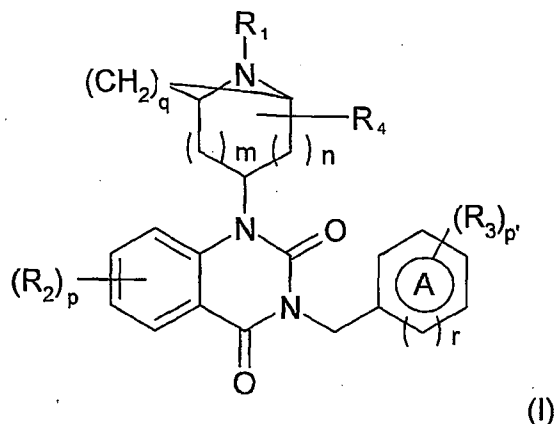
La protéine PDE7A est aussi présente dans les lymphocytes B et dans la lignée cellulaire de lymphocytes B WSU-CLL provenant d'un patient atteint d'une leucémie lymphocytaire chronique. Le traitement des cellules WSU-CLL par l'IC242, un inhibiteur spécifique de PDE7, augmente l'expression de la PDE7A (Lee et al, Cell Signal (2002) 14, 277-284). Par ailleurs, il a été montré que l'expression de la protéine PDE7B est environ 5 à 90 fois plus élevée dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique (CLL-PBMC) que dans les PBMC isolées du sang de sujets normaux (WO 2007/067946). Le BRL-50481, un inhibiteur sélectif de PDE7, induit de manière dose-dépendante l'apoptose des CLL-PBMC mais il est sans effet sur les PBMC de sujets normaux. Ces observations suggèrent que des inhibiteurs sélectifs de PDE7 pourraient être efficaces dans le traitement de ce type de leucémie.

Les inhibiteurs sélectifs de PDE4 augmentent la densité minérale osseuse chez le rat et la souris et leurs effets semblent liés à une diminution de l'activité des ostéoclastes et à une augmentation de celle des ostéoblastes (Miyamoto et al, Biochem Pharmacol (1997) 54, 613-617 ; Waki et al, Jpn J Pharmacol (1999) 79, 477-483 ; Kinoshita et al, Bone (2000) 27, 811-817). Une activité PDE7 a été détectée dans les ostéoblastes (Ahlström et al, Cell Mol Biol Lett (2005) 10, 305-319). En augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc, les inhibiteurs de PDE7, comme les inhibiteurs de PDE4, pourraient s'avérer efficaces dans le traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose.

Par ailleurs, des études récentes (WO2006/092691, WO2006/092692) rapportent les activités pharmacologiques de divers inhibiteurs de PDE7 dans des modèles de douleur neuropathique chez le rat, suggérant des applications dans le traitement de divers types de douleurs et plus particulièrement dans celui de la douleur neuropathique.

La présente invention a en particulier pour objet des dérivés de quinazolinedione, puissants inhibiteurs de PDE7, ou inhibiteurs de PDE7 et de PDE8 selon les dérivés, leur préparation et leurs applications thérapeutiques.

L'invention a pour objet des composés de formule générale (I) qui suit :



dans laquelle

— A représente un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle;

— R₁ représente :

- un atome d'hydrogène,
- -C(O)R dans lequel R est un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alcoxy, un groupe aryle, un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, ledit alkyle étant éventuellement substitué par :

- . un ou plusieurs groupe(s) hydroxy,
- . un groupe benzyloxy,
- . un groupe (C₁-C₆) alcoxy, éventuellement substitué par un aryle, ou
- . un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle,

- un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué;

— R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un -NH₂, ou bien par un groupe -NHC(O)Rb,

- un groupe -ORa dans lequel Ra représente :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe aryle et/ou par un ou plusieurs groupe(s) cyano,
- . un groupe (C₂-C₆) alcynyle,
- . un groupe aryle ;

— R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupe hydroxy,
- un groupe cyano,
- un groupe -SCF₃,
- un groupe nitro,
- un groupe oxo,
- un groupe -S(O)₀₋₂-alkyle, un groupe -S(O)₀₋₂-hétérocycloalkyle, un groupe -O-SO₂-aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;
- un groupe -alkyl-amino-alkyle ou -cycloalkyl-amino-alkyle, chacun éventuellement substitué sur l'alkyle terminal,
- un groupe sulfonamide éventuellement substitué,
- un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, ledit groupe étant monocyclique ou polycyclique et étant de plus éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alkyle, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par :
 - un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
 - un groupe aryle pouvant être substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy,
 - un groupe hétéroaryle,
 - un ou plusieurs groupe(s) hydroxy pouvant être substitué(s) par un groupe aryle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou
 - un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe CO(O)Ra, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
- un groupe -C(O)NRbRc,
- un groupe -C(O)ORc, ou un groupe -O-C(O)ORc
- un groupe (C₁-C₆) alcoxy, éventuellement substitué par
 - un groupe amino-alkyle,
 - un groupe amino-cycloalkyle,
 - un groupe cycloalkyle,
 - un groupe hétérocycloalkyle
 - un groupe hétéroaryle monocyclique ou polycyclique,
 - un ou plusieurs groupement(s) hydroxy,

- un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
- un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- un groupe -C(O)ORc,
- un groupe -C(O)NRbRc,
- un groupe oxo, et/ou
- un groupe aryle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, un groupe cyano, un groupe (C₁-C₆) alcoxy, un groupe -O-halogénoalkyle et/ou par un groupe halogénoalkyle,
- un groupe -O-cycloalkyle, un groupe -O-aryle, ou un groupe -O-hétérocycloalkyle, chacun éventuellement substitué par
 - un groupe aryle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
 - un groupe oxo,
 - un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et/ou
 - un groupe (C₁-C₆) alkyle, lui-même pouvant être substitué par un groupe aryle et/ou un groupe oxo,
- un groupe -NH-CO-NH-aryle, un groupe -NH-CO-NH-hétéroaryle, ou un groupe -NH-CO-NH-(C₁-C₆) alkyle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, ou par un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- un groupe -N-(C₁-C₆) alkyle, le groupe (C₁-C₆) alkyle pouvant être substitué par
 - un ou plusieurs groupe(s) oxo, et/ou
 - un ou plusieurs groupe(s) aryle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs atome(s) d'halogène et/ou par un groupe SO₂,
- un groupe -NH-CO-aryle, un groupe -NH-CO-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

ou bien R₃ forme avec A un groupe hétéroaryle polycyclique éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alcoxy, un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un groupe aryle pouvant lui-même être substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

— R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe oxo, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle ;

— Rb représente :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, cyano, amino, hétérocycloalkyle,

(C₁-C₆) alcoxy, ou par un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène,

- . un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle,
- . un groupe (C₂-C₆) alcynyle,
- . un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- . un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène;

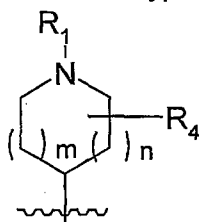
— Rc représente un atome d'hydrogène, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

ou alors Rb et Rc forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un groupe hétéroaryle polycyclique, ou un groupe hétérocycloalkyle ;

— m et n représentent indépendamment l'un de l'autre la valeur 0, 1 ou 2, étant entendu que $m+n \leq 3$;

— p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre la valeur 1, 2 ou 3, étant entendu que lorsque p est supérieur ou égal à 2, alors les groupes R_2 sont sur des atomes de carbone distincts et peuvent être différents les uns des autres, et lorsque p' est supérieur ou égal à 2 alors les groupes R_3 sont sur des atomes de carbone distincts et peuvent être différents les uns des autres;

— q représente la valeur 0 ou 2, étant entendu que lorsque q = 0, alors le groupe hétérocyclique azoté rattaché à l'azote situé en position 1 du noyau 2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline n'est plus ponté et est du type :



— r représente la valeur 0 ou 1.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

De par leur structure, les composés de formule générale (I) peuvent également exister sous forme d'isomères de type rotamère ou d'atropoisomère.

Les composés de formule (I) peuvent également exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou la séparation des composés de formule générale (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent également se trouver sous forme cristalline, amorphe ou huileuse, ces formes faisant partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent, en outre, se trouver sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Selon la présente invention, les N-oxydes des composés comportant une amine font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) selon la présente invention comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leurs isotopes radioactifs, par exemple le tritium pour remplacer l'hydrogène ou le carbone 14 pour remplacer le carbone 12. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biologiques et pharmacologiques en tant qu'outils.

Dans le cadre de l'invention, on définit ce qui suit :

- dans (C₁-C₆), les indices numériques déterminent le nombre possible d'atomes de carbone présents dans une chaîne ou un cycle. Ainsi, à titre d'exemple, C₁-C₆ représente une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 à 6 atomes de carbone. De même, à titre d'exemple, (C₁-C₅) représente une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 5 atomes de carbone, ou encore (C₃-C₆) peut représenter un cycle carboné saturé pouvant avoir de 3 à 6 atomes de carbone ;

- alcoxy : un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;

- alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations acétyléniques. Par exemple, un groupe (C₂-C₆) alcynyle peut représenter un ethynyle, propynyle ...;

- alkyle : un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié ; par exemple, un groupe (C₁-C₆) alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, notamment un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle,

tertbutyle, pentyle ;

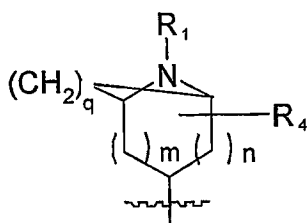
- aminoalkyle : un groupe $\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, ou encore $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ alkyle})_2$;

- aryle : un système aromatique monocyclique éventuellement substitué comprenant de 5 à 14 chaînons par cycle, de préférence de 5 à 10 chaînons par cycle. A titre d'exemples de groupes aryles monocycliques, on peut citer le phényle, ou le naphthyle ; le groupe aryle peut être substitué par un groupe pouvant être un ou plusieurs atome(s) d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe cyano, un groupe trifluorométhylthio, un groupe nitro, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio, un groupe méthylsulfonyl, un groupe alkyl-amino-alkyle ou alkyl-amino-cycloalkyle éventuellement substitué, un groupe alkyl-amino-alcoxy ou cycloalkyl-amino-alcoxy ou un groupe sulfonamide, par exemple ;

- aryle polycyclique : un système aromatique polycyclique éventuellement substitué comprenant de 5 à 14 chaînons par cycle, de préférence de 5 à 10 chaînons par cycle, et comprenant de 2 à 10 cycles, dont au moins un des cycles est aromatique. A titre d'exemple de groupe aryles polycycliques, on peut citer l'acéanthrylène, l'anthracène, l'azulène, le coronène, le rubicène, le naphthalène ; le groupe aryle polycyclique peut être substitué par un groupe pouvant être un ou plusieurs atome(s) d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe cyano, un groupe trifluorométhylthio, un groupe nitro, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio, un groupe méthylsulfonyl, un groupe alkyl-amino-alkyle ou alkyl-amino-cycloalkyle éventuellement substitué, un groupe alkyl-amino-alcoxy ou cycloalkyl-amino-alcoxy ou un groupe sulfonamide, par exemple ;

- un cycle ponté : une structure bicyclique, comprenant selon l'invention un atome d'azote, dans laquelle au moins 2 atomes de carbone sont reliés par une liaison simple ou une chaîne carbonée pouvant comporter 2 atomes de carbone. A titre d'exemple, le cycle précité est du type :

avec $q = 1$ ou 2



30

- cycloalkyle : un groupe aliphatique cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;

- halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;

- halogénoalkyle : $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle substitué par un à trois atome(s) d'halogène ;

- hétéroaryle : un système aromatique monocyclique comprenant de 5 à 14 chaînons, de préférence de 5 à 10 chaînons et comprenant un à plusieurs hétéroatomes tels que les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Les atomes d'azote peuvent être sous forme de N-oxydes. Par exemple, un hétérocycle monocyclique peut être un pyrane, une pyrazine, un pyrazole, une pyridazine, une pyridine, une pyrimidine, un pyrrole, un isothiazole, un isoxazole, un furane, un imidazole, une morpholine, un thiophène, une pipérazine, une diazétidine, une dihydropyrrolidine, une pipéridine, ou une azépine, etc ; un hétérocycle bicyclique peut être une isoquinoléine, une ptéridine, un chromane, etc ; un hétérocycle tricyclique peut être une phénanthroline, un xanthène, etc

- hétéroaryle polycyclique : un système aromatique polycyclique éventuellement substitué comprenant de 5 à 14 chaînons par cycle, de préférence de 5 à 10 chaînons par cycle, et comprenant de 2 à 10 cycles, comprenant de plus un à plusieurs hétéroatomes tels que les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre sur au moins l'un des cycles, et dont au moins des cycles est aromatique. A titre d'exemple de groupe hétéroaryles polycycliques, on peut citer l'indole, le benzofurane, le benzimidazole, le benzothiophène, le benzotriazole, le benzothiazole, la benzoxazole, la quinoline, l'isoquinoline, l'indazole, la quinazoline, la phthalazine, la quinoxaline, la naphthyridine, le 2,3-dihydro-1H-indole, le 2,3-dihydro-benzofurane, le 2,3-dihydro-indène, la tétrahydroquinoline, la tétrahydroisoquinoline, la tétrahydroisoquinazoline ;

- un hétérocycloalkyle : un cycle saturé, éventuellement substitué, comprenant de 3 à 8 atomes et comprenant un à plusieurs hétéroatomes tels que les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre sur au moins l'un des cycles, ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents entre eux. Par exemple, un hétérocycloalkyle peut être une pyrrolidine, une morpholine, une pipérazine, une diazétidine, une dihydropyrrolidine, une pipéridine, une pipéradine, une azépane, une imidazolidine, thiomorpholine, tétrahydropyrane, tétrahydrothiopyrane, pipérazine, diazépane, etc ;

- hydroxy : un groupe -OH ;
- nitro : un groupe -NO₂ ;
- oxo : un groupe -C(O)- ;
- sulfonamide : groupe répondant à la formule SO₂-N-alkyl ou SO₂-N-cycloalkyl, alkyl et cycloalkyl étant tels que définis ci-dessus ;
- trifluorométhylthio est défini par la formule -S-CF₃,

Il est de plus entendu que dans la présente description, lorsqu'un atome ou un groupe est substitué ou éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) ou atome(s) définis, les substituants peuvent être identiques ou différents entre eux, et être portés le cas échéant par le même atome ou des atomes différents.

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de

formule (I) dans laquelle A représente un groupe aryle, en particulier un phényle ou hétéroaryle, en particulier un groupe pyridyle, et tous les autres substituants et indices sont tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule (I) dans laquelle $q = 0$, m et $n = 1$, et tous les autres substituants et indices sont tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule (I), dans laquelle R_2 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, en particulier un méthyle, substitué par un groupe $-NHC(O)R_b$ dans lequel R_b , les autres groupes et indices sont tels que définis pour le composé de formule générale (I).

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle R_2 représente un groupe $-OR_a$, le groupe R_a et tous les autres groupes étant tels que définis pour le composé de formule (I).

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle R_2 est un atome d'halogène, ou un cyano, ou un hydrogène, ou un hydroxyle, éventuellement substitué par un $-NH_2$, ou bien par un groupe $-NHC(O)R_b$, les autres groupes étant tels que définis pour le composé de formule (I).

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle A est un phényle, R_1 est un groupe $-C(O)R$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, q est égal à 0, n et m valent 1, et R_2 est $-OR_a$, R_a étant tel que défini dans la formule générale (I).

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle A est un phényle, R_1 est un groupe $-C(O)R$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, q est égal à 0, n et m valent 1, p est égal à 2, l'un des R_2 est $-OR_a$, R_a étant tel que défini dans la formule générale (I), et l'autre des R_2 est un atome d'halogène.

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle A est un phényle, R_1 est un groupe $-C(O)R$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, q est égal à 0, n et m valent 1, et R_2 est un méthyle substitué par un groupe $-NH-CO-R_b$, R_b étant tel que défini dans la formule

générale (I).

Avantageusement, dans les composés de formule (I), le groupe R_2 est en position 6 du noyau 2,4-dioxo-1,2,3,4 tétrahydroquinazoline. Les composés de formule (I) peuvent également avoir un groupe R_2 en position 7 du noyau 2,4-dioxo-1,2,3,4 tétrahydroquinazoline.

Avantageusement, dans les composés de formule (I), $p = 1$ ou 2 .

Dans un mode particulier de l'invention, lorsque $p' = 2$, alors les deux groupes R_3 sont en position 3 et 4 du noyau A et peuvent être différents l'un de l'autre.

Les combinaisons des groupes de composés de l'invention précitées font également partie de l'invention à titre de modes de réalisation selon l'invention.

A titre d'exemple de composés préférés, on peut citer les composés suivants :

n°1 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile

n°2 : 1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-dione

n°3 : {[1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile

n°4 : 2-[[1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile

n°5 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile

n°11 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°12 : 1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

n°13 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°14 : 1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

n°16 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°20 : N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}acétamide

n°22 : chlorhydrate de 1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-6-(aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

n°23 : N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]formamide

n°24 : N-[[1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]formamide

n°25 : N-[[1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide

n°32 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°33 : 4-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°34 : 4-[3-(4-chlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°35 : 4-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl]benzoate de méthyle

n°36 : acide 4-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl]benzoïque

n°37 : 4-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl]-N-(2-méthoxyéthyl)benzamide

n°38 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°39 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3-hydroxy-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°40 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-[3-(2-hydroxyéthoxy)-4-méthoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°41 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3-éthoxy-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°42 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-[4-méthoxy-3-(2-méthoxyéthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°43 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]azépane-1-carbaldéhyde

n°47 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-[3-(3-hydroxypropoxy)-4-méthoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°48 : 4-[5-chloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-

yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°49 : 4-{3-[3-(cyclopentyloxy)-4-méthoxybenzyl]-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°50 : 2-{5-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl]-2-méthoxyphénoxy}acétamide

n°51 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]-3-méthylpipéridine-1-carbaldéhyde

n°52 : 3-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carbaldéhyde

n°56 : 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°57 : 4-[3-(3-chlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°58 : 4-[3-(4-chlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°59 : 4-{3-[3-(cyclopentyloxy)-4-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°72 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°74 : 4-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°76 : 4-{3-[(6-chloropyridin-3-yl)méthyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°78 : 4-[3-(3-chloro-4-méthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°79 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°89 : 2-[5-((6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl)-2-méthoxyphénoxy]acétamide

n°90 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-hydroxy-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°91 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°97 : 4-[5,7-dichloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°102 : 4-[7-chloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-

1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°108 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-fluoro-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°111 : 4-[6-(difluorométhoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°112 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-méthyléthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°114 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-méthoxy-3-(1-méthyléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°116 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°117 : 4-{3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°118 : 4-[3-(3-éthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°124 : 4-{3-[3-chloro-4-(2-méthoxyéthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°130 : 4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°131 : 4-[3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°133 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-méthoxy-3-méthylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°134 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°135 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°143 : 4-{3-[4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°145 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°155 : 4-[3-(4-éthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°158 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°160 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-morpholin-4-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

- n°165 : 4-[3-(biphényl-4-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°166 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(méthylsulfanyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°167 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-3-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°170 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-méthylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°175 : 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]acétamide
- n°178 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-propoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°183 : 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N-méthylacétamide
- n°184 : 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N,N-diméthylacétamide
- n°185 : 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N-méthoxy-N-méthylacétamide
- n°186 : 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-éthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°188 : 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-(1-méthyléthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°189 : 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-propoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°190 : 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-hydroxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°193 : 4-{3-[4-(difluorométhoxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°194 : 4-{3-[4-(difluorométhoxy)-3-éthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°200 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-3-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°201 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-4-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°203 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-1H-indol-6-yl)méthyl]-

- 2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°206 : 4-{3-[4-(cyclopropylméthoxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°207 : 2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)-2-méthoxyphénoxy]-N-méthylacétamide
 n°212 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°213 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-2-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°215 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-2-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°216 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(quinoléin-7-ylméthyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°218 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(6-méthoxynaphtalén-2-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°223 : 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°224 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-méthylpropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°226 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(tétrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°228 : 4-{3-[4-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°230 : 4-{3-[(1-benzothiophén-5-yl)méthyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°232 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(1-méthyléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°233 : 4-{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°234 : 4-{3-[4-[(1-acétylpyrrolidin-3-yl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°239 : 4-{3-[4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°240 : 4-{3-[4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
 n°242 : 4-{3-[4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

- n°243 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(3-thiophén-3-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°245 : 4-[3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°246 : 4-[3-[4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthoxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°250 : 4-[3-[4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°251 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-oxo-2-pipéridin-1-yléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°254 : 4-[3-[3-éthoxy-4-(thiophén-2-ylméthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°258 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°263 : acide (2R)-2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]propanoïque
- n°264 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-3-thiophén-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°270 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°275 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°276 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-3-phényl-1H-pyrazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°278 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]méthyl}-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°279 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(2-thiophén-2-ylpyrimidin-5-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°280 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°282 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°283 : acide [2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]acétique
- n°285 : 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(thiéno[2,3-b]pyridin-2-ylméthyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

- n°286 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-phénylpyridin-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°287 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°289 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-thiophén-2-ylpyridin-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°292 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-5-phényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°294 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}biphényl-2-carbonitrile
- n°295 : (2R)-2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}phénoxy]-N-méthylpropanamide
- n°297 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-2-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°298 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(morpholin-4-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°299 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(pipéridin-1-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°300 : 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°301 : 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}phénoxy]-N-éthylacétamide
- n°302 : acide (2S)-2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}phénoxy]propanoïque
- n°305 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-[(3R)-2-oxo-1-phénylpyrrolidin-3-yl]oxy)benzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°306 : 4-{3-[4-(cyclobutylméthoxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°307 : 4-{3-[4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°308 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°309 : 4-{3-[4-(cyclopropylméthoxy)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°310 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-méthylpropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°311 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(1-méthyléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°312 : 4-[3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°315 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{[6-(3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]méthyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°316 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{[6-(2-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°317 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{[6-(4-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°318 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{[6-(4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]méthyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°319 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-thiophén-2-yl)pyridin-3-yl]méthyl}-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°320 : 4-{3-[3-éthoxy-4-(thiophén-2-ylméthoxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°321 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°322 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°323 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-3-thiophén-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°324 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-oxo-2-pipéridin-1-yléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°325 : 4-[3-{4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthoxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

- n°326 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°327 : 4-[3-{4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°328 : 4-[3-{[6-(3,5-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°329 : 4-{[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl}biphényl-2-carbonitrile
- n°330 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°331 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{[6-(3-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°332 : 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)pyridin-2-yl]benzonitrile
- n°333 : 4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°334 : 4-[3-{4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°335 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°336 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]méthyl}-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°337 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-morpholin-4-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°338 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-propoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°339 : 4-[3-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°340 : 5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)-2-méthoxybenzonitrile
- n°341 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-7-carbonitrile
- n°342 : 4-[3-(4-bromobenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde
- n°343 : 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-(2-méthoxyéthoxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

n°344 : 4-{3-[4-(benzyloxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°345 : 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°349 : 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-(2-fluoroéthoxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°350 : 4-[3-{4-[(2-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°351 : 4-[3-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°352 : 4-[3-{4-[(2-chloro-6-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°353 : 4-[3-{4-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°354 : 4-[3-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°355 : 4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°357 : 2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-5-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]benzonitrile

n°358 : 4-[3-{4-[(3,4-dichlorophénoxy)méthyl]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°360 : 4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(2-phényléthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°362 : 4-[3-{4-[(4,5-dichloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°369 : 4-[3-{4-[(4-chlorophénoxy)méthyl]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°371 : 4-[3-{3-chloro-4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-5-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°373 : 4-[3-{3-chloro-4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-5-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-

carbaldéhyde

n°375 : 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°376 : 4-[3-{4-[(3,5-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°377 : 4-[3-(4-{[4-chloro-3-(trifluorométhyl)benzyl]oxy}-3-méthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°379 : 4-[3-{4-[(3-chlorophénoxy)méthyl]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°380 : 4-[3-{4-[(3,5-difluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°381 : 4-[3-{4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°382 : 4-[3-{4-[(3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°383 : 4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]oxy}benzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°384 : 4-[3-{4-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°385 : 4-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)-2-méthoxyphénoxy]méthyl}benzonitrile

n°386 : 3-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)-2-méthoxyphénoxy]méthyl}benzonitrile

n°387 : 4-[3-{4-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°388 : 4-[3-{4-[1-(3,4-dichlorophényl)éthoxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°389 : 4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{4-[(3-hydroxybenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°390 : 4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-

35

(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°391 : 4-[3-{4-[(3,4-difluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°392 : 4-{3-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-

[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde

n°393 : 3,4-dichlorobenzènesulfonate de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]phényle

n°394 : 3,4-dichlorobenzènesulfonate de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]-2-méthoxyphényle

n°403 : 3,4-dichloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-

formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]-2-méthoxyphényl]benzamide

La présente invention a également pour objet des procédés de préparation du composé de formule générale (I).

Les composés de l'invention peuvent être préparés par les méthodes illustrées dans les schémas 1 à 4 qui suivent.

Dans ce qui suit, on entend par groupe partant, un groupe pouvant être facilement substitué, avec départ d'une paire électronique, par rupture d'une liaison hétérolytique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe, lors d'une réaction de substitution par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes, ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésylate, tosylate, triflate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p 310-316.

On entend par groupe protecteur PG, un groupe permettant d'empêcher la réactivité d'une fonction ou position, lors d'une réaction chimique pouvant l'affecter, et qui restitue la molécule après clivage selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Par groupe protecteur temporaire des amines ou alcools, on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., Ed. Wiley Intersciences 1999 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

On peut citer par exemple des groupements protecteurs temporaires des

amines : benzyles, carbamates, (tels que *tert*-butyloxycarbonyle clivable en milieu acide, benzyloxycarbonyle clivable par hydrogénolyse), des groupements protecteurs temporaires d'acides carboxyliques : esters d'alkyle (tels que méthyle ou éthyle, *tert*-butyle hydrolysables en milieu basique ou acide) et benzyliques hydrogénolysables, des groupements protecteurs temporaires d'alcools ou de phénols tels que les éthers de tétrahydropyranyle, métyloxyméthyle ou méthyléthoxyméthyle, *tert*-butyle et benzyle, des groupements protecteurs temporaires de dérivés carbonylés tels que les acétals linéaires ou cycliques comme par exemple 1,3-dioxane-2-yle ou 1,3-dioxolan-2-yle ; et se référer aux méthodes générales bien connues décrites dans Protective Groups, cité ci-dessus.

Selon les cas, l'homme de l'art sera à même de choisir les groupes protecteurs appropriés. Les composés de formule (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs autres étapes.

Dans les schémas généraux de synthèse qui suivent, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les énantiomères purs des composés de l'invention peuvent être obtenus à partir de précurseurs énantiomériquement purs ou bien par chromatographie sur des phases chirales ou bien, lorsque les composés comportent des fonctions acides ou des amines par cristallisations sélectives de sels diastéréoisomériques obtenus par réaction des composés (I) avec, respectivement, des amines ou des acides chiraux.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus selon les Schémas 1 à 4 qui suivent. Par souci de clarté, on a choisi le groupe R₄ comme étant un hydrogène, p et p' représentent 1 et 2 respectivement et on a fixé les groupes R₂ et R₃ tels qu'indiqués dans les schémas. Cependant, il s'entend que R₄ peut être tel que défini dans la formule générale de (I), que R₂ et R₃ peuvent avoir les positions indiquées dans la formule générale (I), et que p et p' peuvent être tels que définis dans la formule générale de (I).

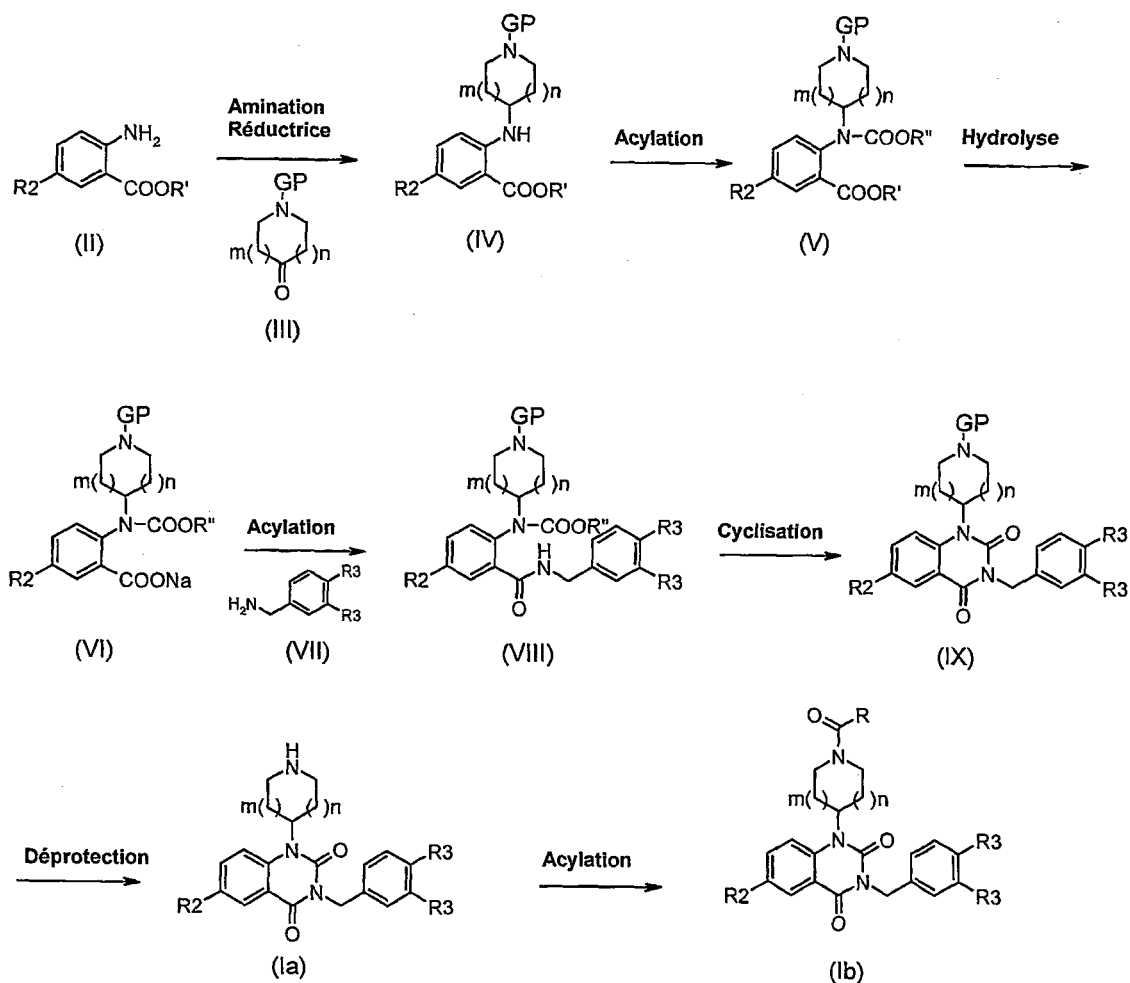
Les voies de synthèse décrites ci-après servent uniquement à titre illustratif et ne sont en aucun cas limitatives. L'homme du métier pourra appliquer sans difficultés l'enseignement ci-dessous aux composés de formule (I) pour lesquels R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_a, R_b, R_c, m, n, p, p' et q sont tels que définis dans la formule générale (I).

Selon le schéma 1, le composé de formule (IV) est obtenu par une réaction d'amination réductrice en faisant réagir un composé de formule (II) dans lequel R' représente un groupe (C₁-C₆) alkyle, et R₂ est tel que défini pour le composé de formule

(I), avec un composé de formule (III) en milieu acide et en présence d'un agent réducteur tel que le tri-acétoxy-borohydrure de sodium. Le groupe GP du composé de formule (III) est un groupe protecteur de la fonction amine, qui peut avantageusement être du tert-butyloxycarbonyle (boc). Le composé de formule (IV) ainsi formé est ensuite acylé selon les méthodes bien connues de l'homme du métier, avec un chloroformate d'alkyle ou d'aryle pour donner le composé de formule (V) dans lequel R'' représente un groupe (C₁-C₆) alkyle ou un groupe aryle substitué. Une réaction d'hydrolyse en milieu basique permet d'obtenir les composés de formule (VI) qui par une réaction de couplage avec un composé de formule (VII), dans lequel R₃ est tel que défini pour le composé de formule (I), conduit aux composés de formule (VIII). Une réaction de cyclisation intra-moléculaire en milieu basique permet d'obtenir les dérivés de quinazolinedione de formule (IX). Le groupe GP protecteur de la fonction amine est ensuite clivé, en milieu acide par exemple lorsque GP est un boc, pour donner les composés de formule (Ia) qui par une réaction d'acylation donne les composés de formule (Ib).

Les composés de formule (Ia) sont des composés de formule (I) et peuvent servir d'intermédiaire à d'autres composés de formule (I), tels que les composés de formule (Ib).

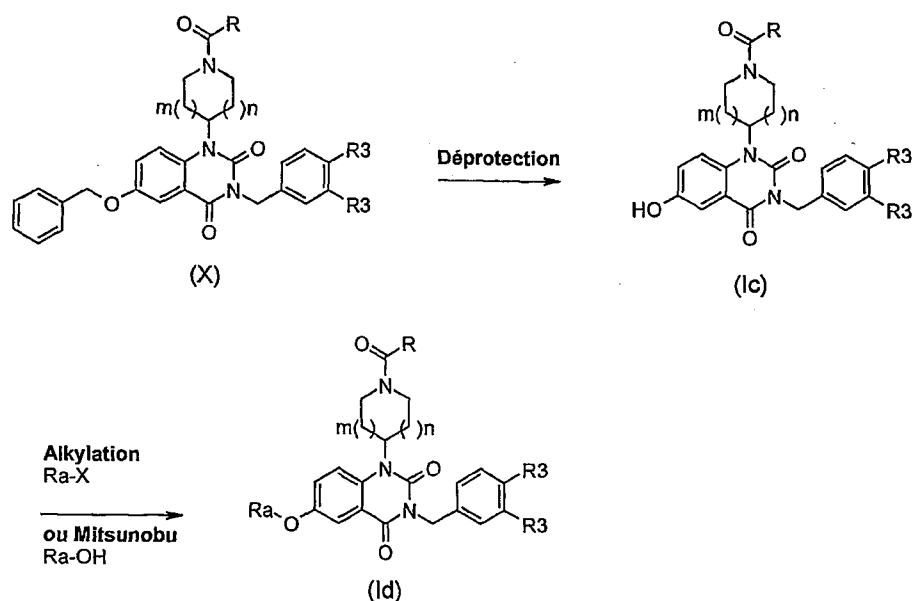
Schéma 1.



Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente $-\text{ORa}$, Ra étant tel que défini pour le composé de formule (I), répondent à la formule (Id). Ils peuvent être obtenus à partir des composés de formule (X) selon le schéma 2 suivant. Les composés de formule (Ic), obtenus par une réaction d'hydrogénolyse des composés de formule (X), sont soumis par exemple à une réaction d'alkylation avec un agent alkylant de type Ra-X dans lequel Ra est tel que défini pour le composé de formule (I) et X représente un groupement partant (tel qu'un atome d'halogène par exemple) en présence d'une base telle que du carbonate de césium (Cs_2CO_3), ou encore à une réaction de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1) avec un alcool de type Ra-OH , Ra étant tel que défini pour le composé de formule (I), pour donner des composés de formule (Id).

Les composés de formule (X) ainsi que les composés de formule (Ic) sont des composés de formule (I) et peuvent servir d'intermédiaire à d'autres composés de formule (I), tels que les composés de formule (Id).

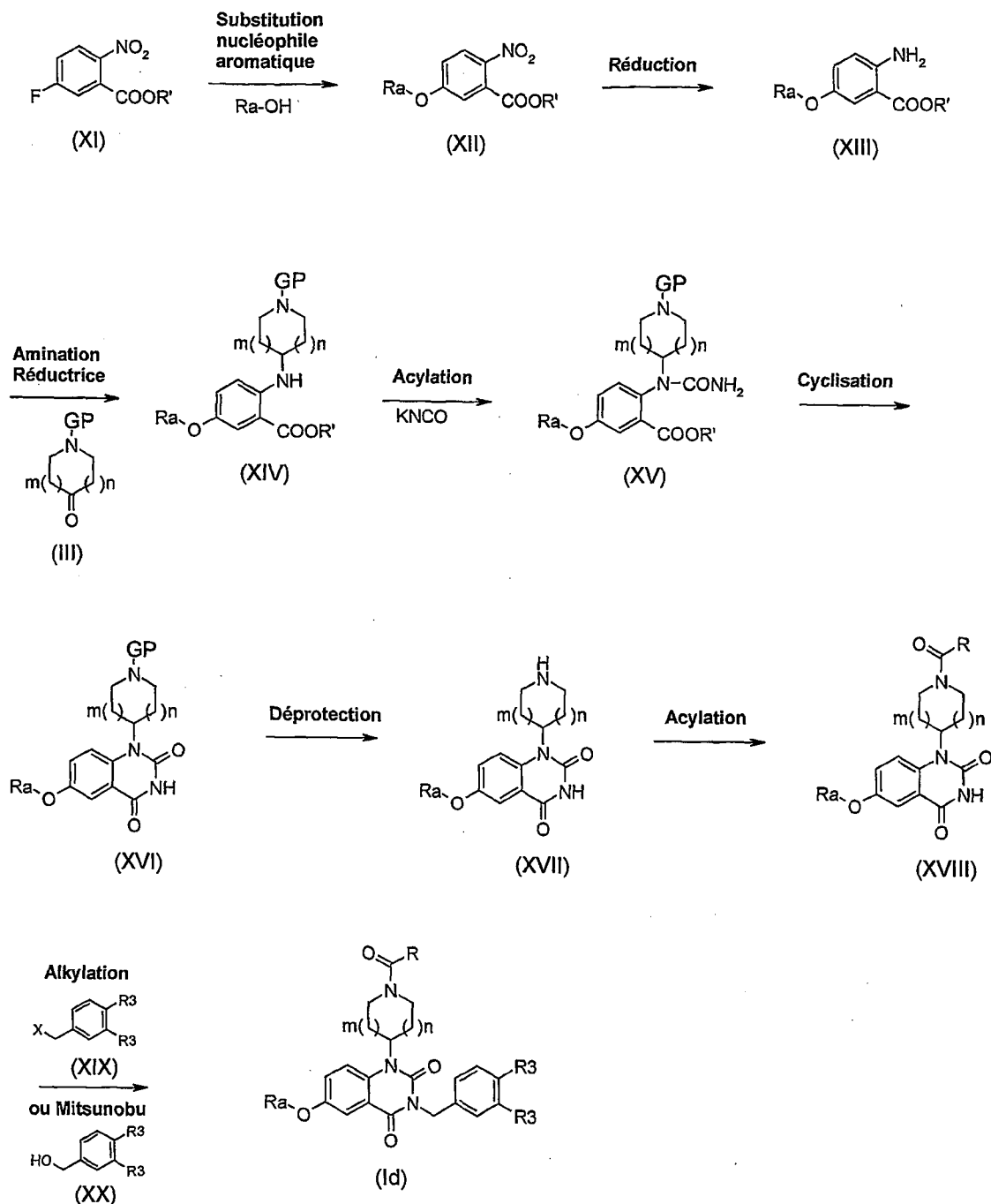
Schéma 2.



Alternativement les composés de formule (Id) peuvent être obtenus en suivant le procédé décrit dans le schéma 3.

Les composés de formule (XII) sont obtenus par une réaction de substitution nucléophile aromatique impliquant un composé de formule (XI) dans lequel R' est tel que défini précédemment et un alcool de type Ra-OH, dans lequel Ra est tel que défini pour le composé de formule (I), en présence d'une base. La réduction du groupement nitro des composés de formule (XII) conduit aux dérivés anilino correspondants (XIII). Une réaction d'amination réductrice avec un composé de formule (III), dans lequel GP est un groupe protecteur de fonctions amines, tel par exemple que le boc, conduit aux composés de formule (XIV). L'obtention des composés de formule (XV) se fait par réaction d'un composé de formule (XIV) avec de l'isocyanate de potassium (KNCO) en milieu acide. Une réaction de cyclisation intra-moléculaire en milieu basique permet d'obtenir les composés de formule (XVI). Le groupement protecteur GP est clivé par des méthodes bien connues de l'homme de l'art pour donner les composés de formule (XVII). Une réaction d'acylation conduit aux composés de formule (XVIII). Finalement, on obtient les composés de formule (Id) soit par réaction d'alkylation avec un dérivé de type (XIX) dans lequel X représente un groupement partant tel qu'un atome d'halogène en présence d'une base comme par exemple le carbonate de césium, soit encore par une réaction de Mitsunobu avec un alcool benzylique de type (XX). Dans les composés (XIX) et (XX), R₃ est tel que défini précédemment.

Schéma 3.



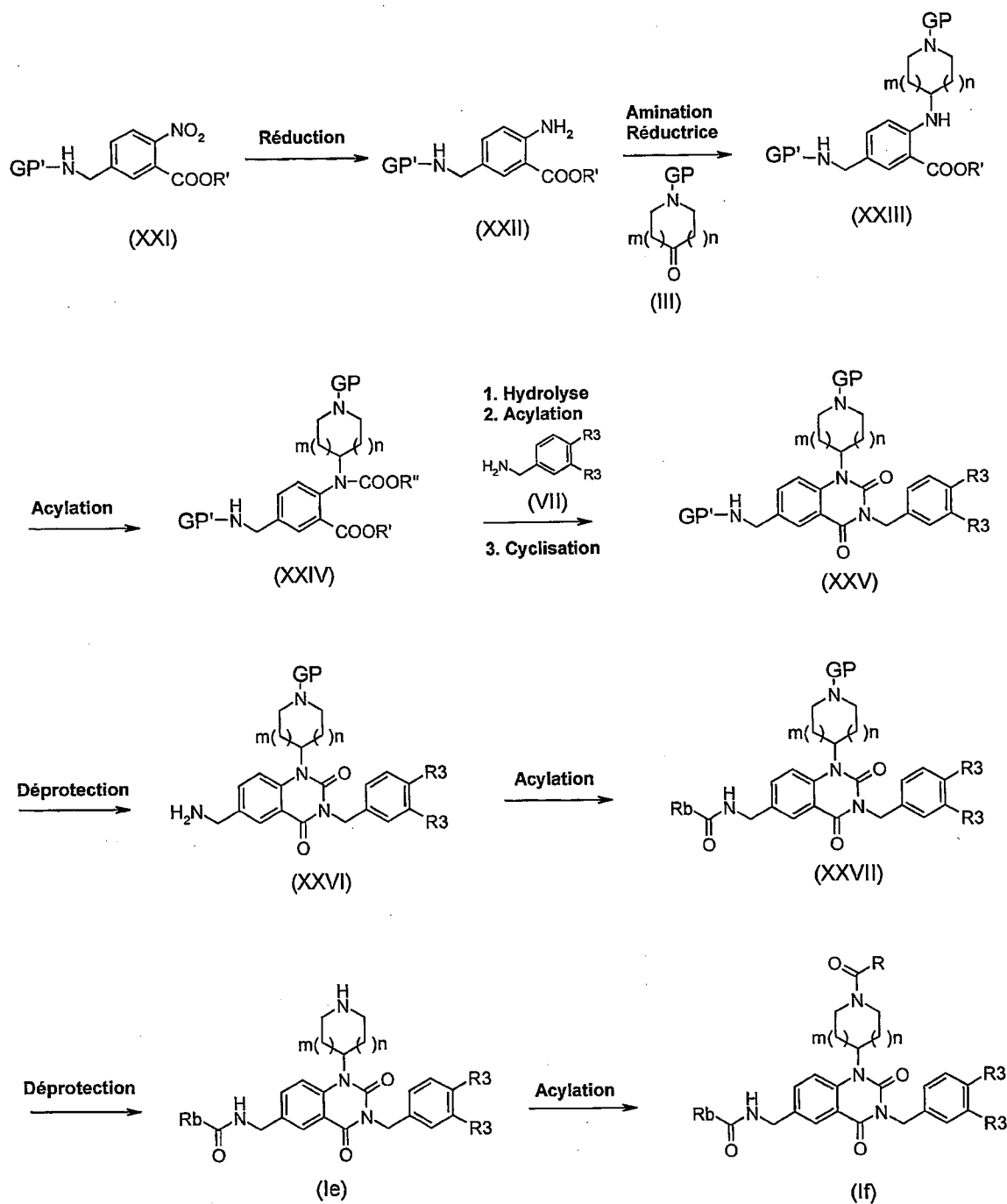
Les composés de formule (Ie) et (If) dans lesquels R_2 représente plus particulièrement un groupe de type $-\text{CH}_2-\text{NHC(O)Rb}$, Rb étant défini comme dans le composé de formule (I) peuvent être préparés selon le Schéma 4 suivant.

Il est entendu que dans le schéma 3, le groupement R_2 illustré est de type $-\text{O}-$

Ra et est en position 6 de la structure quinazoline-dione (voir par exemple composé (XVIII)), mais qu'il est également possible d'avoir un deuxième groupement R2 tel que défini dans la formule générale de (I) en position 7 du même groupement quinazoline-dione.

La réduction du groupement nitro des composés de type (XXI), dans lequel R' et GP' sont tels que définis précédemment, le groupe GP' étant avantageusement du boc, conduit aux dérivés anilino correspondants (XXII), qui par une réaction d'amination réductrice en faisant réagir en milieu acide et avantageusement en présence d'un agent réducteur tel que le tri-acétoxy-borohydrure de sodium, avec un composé de formule (III) dans lequel GP représente un groupement protecteur d'amine benzyloxycarbonyl, donnent des composés de formule (XXIII). Une réaction d'acylation avec un chloroformate d'alkyle ou d'aryle dans lequel R'' représente un groupe (C₁-C₆) alkyle ou un groupe aryle substitué conduit aux composés de formule (XXIV). Les analogues de quinazolinedione de formule (XXV) peuvent être obtenus par une réaction d'hydrolyse en milieu basique puis par une réaction de couplage avec un composé de formule (VII) dans lequel R₃ est tel que défini pour le composé de formule (I), suivie par une réaction de cyclisation intra-moléculaire en milieu basique. Le groupe GP' (préférentiellement un boc) est ensuite clivé en milieu acide pour conduire aux composés de formule (XXVI), qui par acylation donnent des composés de formule (XXVII), dans lesquels Rb est tel que défini pour le composé de formule (I). Le groupe protecteur GP de (XXVII) est clivé par une réaction d'hydrogénolyse pour donner les composés de formule (Ie). Finalement les composés de formule (If) sont obtenus par une réaction d'acylation des composés de formule (Ie).

Schéma 4.



Il va de soi que l'homme du métier sera à même de choisir, à la lumière de ses connaissances et de la littérature, d'autres groupements protecteurs appropriés permettant l'introduction de tous les groupements décrits dans la formule générale (I).

Lorsque le composé de formule (I) comporte un cycle ponté, il peut être indifféremment obtenu par l'une des voies de synthèse décrites ci-dessus.

Les modes opératoires et exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces modes opératoires et exemples ne sont pas imitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention.

Dans les modes opératoires et exemples ci-dessous :

- Les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre quadripolaire de type Platform LCZ (WATERS) ou de type ZQ 4000 (WATERS) en mode d'ionisation par électrospray positif ;

- Les spectres de RMN (résonance magnétique nucléaire) sont réalisés sur un spectromètre à transformée de Fourier (BRUKER), à la température de 300°K (protons échangeables non enregistrés) ;

- s = singulet,
- d = doublet,
- m = multiplet,
- br = signal large (broad signal)
- t = triplet,
- q = quadruplet
- DMSO-d₆ = diméthylsulfoxyde deutéré
- CDCl₃ = chloroforme deutéré ;

Les mélanges de solvants sont quantifiés en rapports volumétriques ;

Les spectres RMN et spectres de masse confirment les structures des composés obtenus selon les exemples ci-dessous.

Dans les exemples qui suivent, on utilise les abréviations suivantes :

ACN : acétonitrile

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : acide acétique

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

DCM : dichlorométhane

DCE : 1,2-dichloroéthane

DIAD : diisopropyl azodicarboxylate

DIEA : di-isopropylamine

DMF : N,N-diméthylformamide

EtOH : éthanol

HBTU : O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N' tetraméthyluronium hexafluorophosphate

IBCF : isobutylchloroformate

MeOH : méthanol

NaBH(OAc)₃ : tri-acétoxy-borohydrure de sodium

TA : température ambiante

min : minute

THF : tétrahydrofurane

NEt₃ = triéthylamine

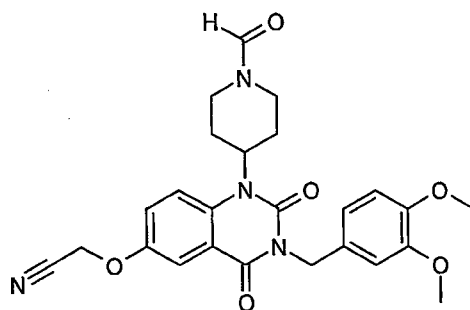
TFA : acide trifluoroacétique

EXEMPLES

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

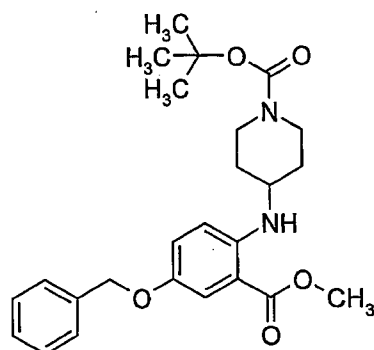
EXEMPLE 1 : composé n°6

Préparation du {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



Etape 1.1 :

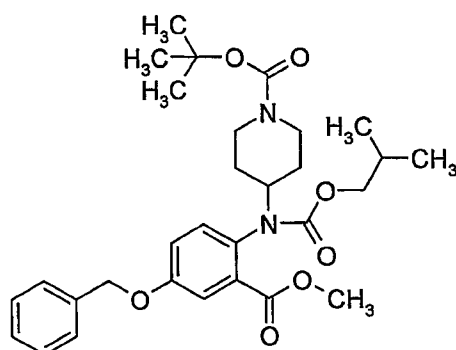
4-[[4-(Benzyloxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle



On irradie sous champ de micro-ondes (Biotage Initiator Sixty) pendant 20 min à 110°C, un mélange de 2 g de 2-amino-5-(benzyloxy)benzoate de méthyle, 3,1g de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et 3,29 g de NaBH(OAc)₃ dans 10 ml de AcOH. On répète la même réaction avec 2 autres lots de 2 g de 2-amino-5-(benzyloxy)benzoate de méthyle. On rassemble les 3 milieux réactionnels. On reprend dans l'AcOEt. On lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NH₄Cl, par une solution saturée de NaHCO₃, sèche sur Na₂SO₄, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (5/95, v/v) jusqu'à (30/70, v/v) pour donner 10,2 g du produit attendu.

Etape 1.2 :

4-[[4-(Benzyloxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]](2-méthylpropoxy)carbonyl]amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

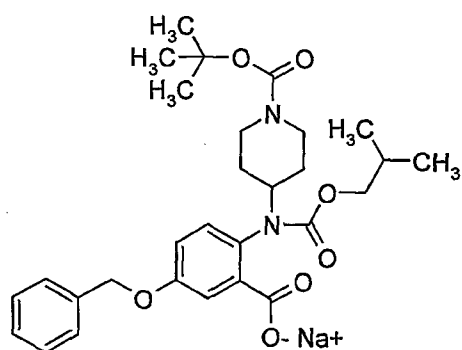


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 30 min à 80°C, un mélange de 2 g de 4-[[4-(Benzyloxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 1.1, de 0,87 ml de DIEA, de 1,78 ml d'IBCF, 1g de NaOH dans 10 ml de DCE. On répète la même réaction avec 4 autres lots de 2 g de 4-[[4-

(Benzyloxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle. On rassemble les 5 milieux réactionnels. On reprend dans l'AcOEt, filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (10/90, v/v) jusqu'à (50/50, v/v) pour donner 9,3 g du produit attendu.

Etape 1.3 :

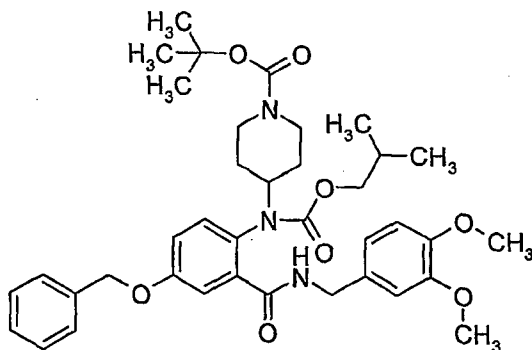
Sel de sodium de l'acide 5-(benzyloxy)-2-({1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]pipéridin-4-yl})[(2-méthylpropoxy)carbonyl]amino)benzoïque



On chauffe 3h00 à 100°C un mélange de 9,3 g de 4-[[4-(Benzyloxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]](2-méthylpropoxy)carbonyl]amino}pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 1.2, de 34,4 ml de NaOH 2N dans 57ml de MeOH. On évapore la solution sous pression réduite et on ajoute du DCM. On sèche sur Na₂SO₄, filtre et évapore le solvant sous pression réduite pour donner 8,7 g du produit attendu.

Etape 1.4 :

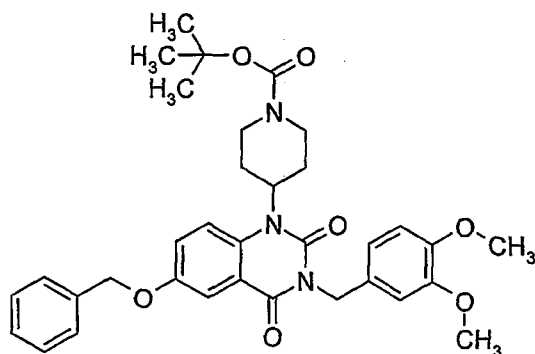
4-[[4-(Benzyloxy)-2-[(3,4-diméthoxybenzyl)carbonyl]phényl] (isobutoxycarbonyl)amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle



On agite 15 min à TA un mélange de 6g de sel de sodium de l'acide 5-(benzyloxy)-2-({1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]pipéridin-4-yl}[(2-méthylpropoxy)carbonyl] amino)benzoïque obtenu à l'étape 1.3, de 4,42 g de DIEA dans 250 ml de DMF. On ajoute de 6,48 g d'HBTU et on laisse agiter pendant 30 min. On ajoute 2,48 g de vératrylamine et on agite le mélange réactionnel pendant 48h00. On évapore sous pression réduite, reprend le résidu dans de l'AcOEt, lave avec une solution saturée de NH_4Cl , par une solution saturée de NaHCO_3 , sèche sur Na_2SO_4 , filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (20/80, v/v) jusqu'à (60/40, v/v) pour donner 7,5 g du produit attendu.

Etape 1.5 :

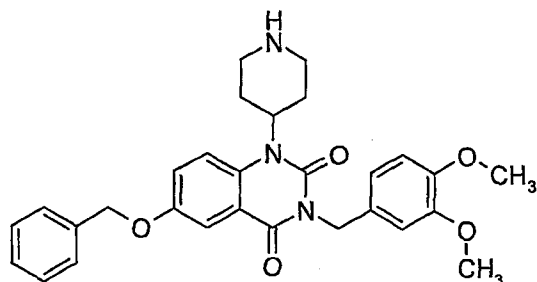
4-[6-(Benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 30 min à 110°C, un mélange de 2.5g de 4-[[4-(benzyloxy)-2-[(3,4-diméthoxybenzyl)carbamoyl]phényl](isobutoxycarbonyl) amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 1.4, 7,4 g de NaOH dans 18,5 ml de DCE. On répète la même réaction avec 2 autres lots de 2,5 g de 4-[[4-(benzyloxy)-2-[(3,4-diméthoxybenzyl)carbamoyl]phényl](isobutoxycarbonyl) amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyl. On rassemble les 3 milieux réactionnels. On reprend dans du DCM, lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 , filtre et évapore le solvant sous pression réduite pour donner 6,6 g du produit attendu.

Etape 1.6 :

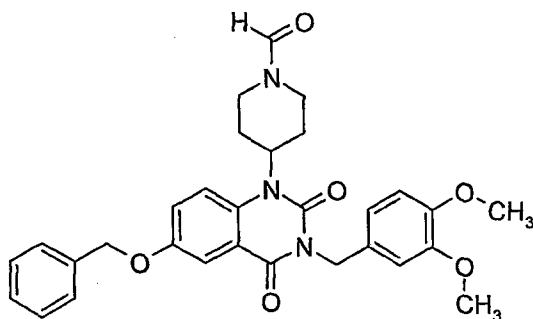
6-(Benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On agite pendant 2h00 à TA un mélange de 3,5 g de 4-[6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 1.5 et 25 ml de TFA dans 50 ml de DCM. On neutralise avec du K_2CO_3 . On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend dans du DCM, lave avec une solution saturée de $NaHCO_3$, puis par une solution de $NaOH$ à 8%. On sèche sur Na_2SO_4 , filtre et évapore le solvant sous pression réduite pour donner 2,67 g du produit attendu.

Etape 1.7 :

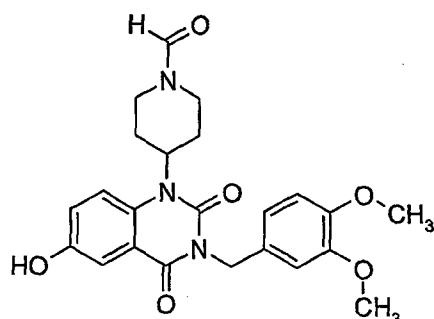
4-[6-(Benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 1h00 à 140°C un mélange de 0,6 g de 6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione obtenu à l'étape 1.7, de 0,113 g de formiate d'ammonium dans 5 ml d'ACN. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,62 g du produit attendu.

Etape 1.8 : composé No.5 :

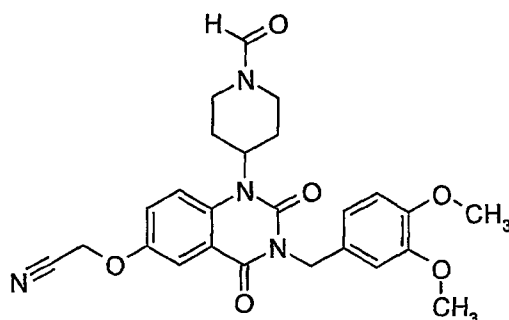
4-[3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 2h00 à 80°C un mélange de 0,618 g de 4-[6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde obtenu à l'étape 1.7, de 0,44 g de formiate d'ammonium et de 0,124 g de Pd/C (10%) dans 10ml d'EtOH préalablement purgé avec de l'azote. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,513 g du produit attendu.

Etape 1.9 : composé No.6

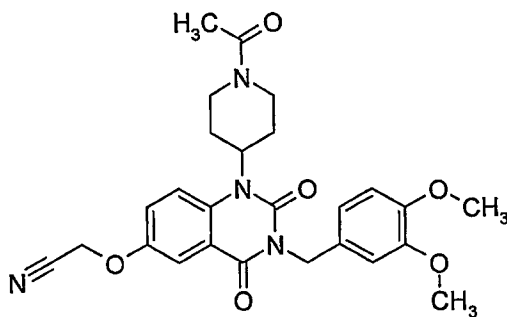
{[3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



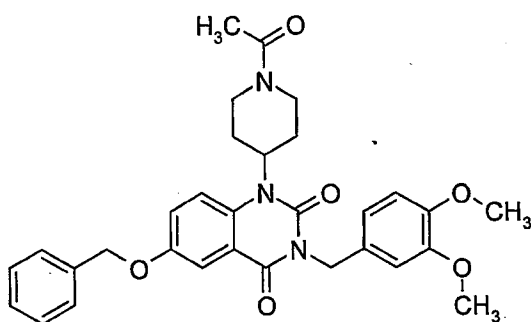
On agite à TA pendant 15 min 0,17 g de 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde obtenu à l'étape 1.8, de 0,25 g de Cs₂CO₃ dans 3ml de DMF. On ajoute 0,056 g de bromoacétonitrile et on irradie ensuite le mélange réactionnel sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 100°C. On filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/DCM (1/99, v/v) jusqu'à (4/96, v/v) pour donner 0,112 g du produit attendu.

EXEMPLE 2 : Composé No.3

Préparation du {[1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile

**Etape 2.1 :**

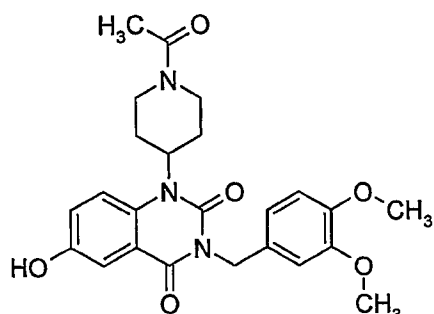
1-(1-Acétylpipéridin-4-yl)-6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On ajoute 0,14 g de chlorure d'acétyle à un mélange de 0,6 g de 6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione obtenu selon l'étape 1.6, de 0,24 g de NEt₃ dans 10 ml de DCM refroidit à 0°C. On agite à TA pendant toute la nuit. On lave 2 fois avec une solution saturée de NH₄Cl, filtre, puis évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,64 g du produit attendu.

Etape 2.2 : Composé No.2

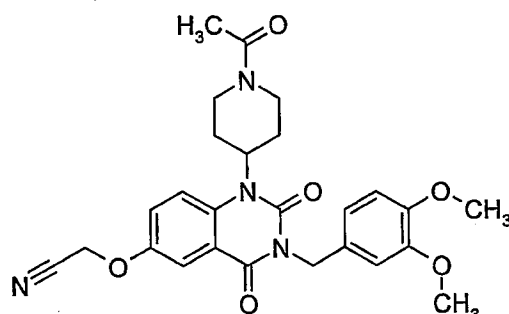
1-(1-Acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 2h00 à 80°C un mélange de 0,64 g de 1-(1-Acétylpipéridin-4-yl)-6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione obtenu à l'étape 2.1, de 0,44 g de formiate d'ammonium et de 0,125 g de Pd/C (10%) dans 10 ml d'EtOH préalablement purgé avec de l'azote. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,48 g du produit attendu.

Etape 2.3 : Composé No.3

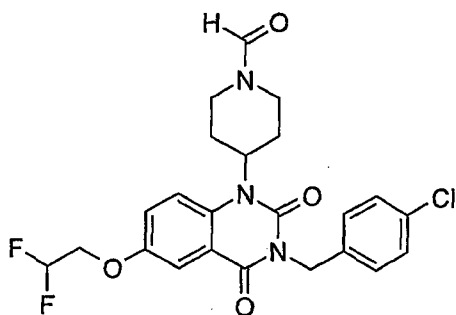
{[1-(1-Acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



On agite à TA pendant 15min 0,12 g de 1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-dione obtenu à l'étape 2.2, de 0,172 g de Cs₂CO₃ dans 3ml de DMF. On ajoute 0,038 g de bromoacétonitrile et on irradie ensuite le mélange réactionnel sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 100°C. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/DCM (1/99, v/v) jusqu'à (4/96, v/v) pour donner 0,094 g du produit attendu.

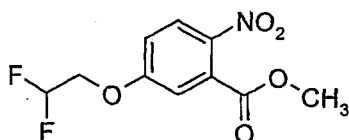
EXEMPLE 3 : Composé n°34

Synthèse du 4-[3-(4-chlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde



Etape 3.1 :

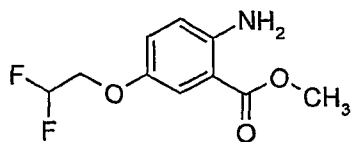
5-(2,2-Difluoroéthoxy)-2-nitrobenzoate de méthyle



On ajoute 8,53 g de 2,2-difluoroéthanol à une solution de 17,31 g de 5-fluoro-2-nitrobenzoate de méthyle, de 9,64 g de NEt_3 , de 32,71 g de 2,8,9-triisobutyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabicyclo[3.3.3]undecane dans 250 ml de THF anhydre. On agite 30 min à TA. On évapore le solvant sous pression réduite. On ajoute de l'eau et on extrait à l'AcOEt. On lave avec une solution aqueuse d'HCl 1N, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO_4 , filtre, évapore le solvant sous pression réduite pour donner 21 g du produit attendu.

Etape 3.2 :

2-Amino-5-(2,2-difluoroéthoxy)benzoate de méthyle

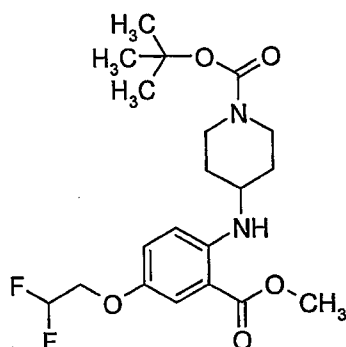


On agite sous atmosphère d'hydrogène pendant 24h00 à TA 21 g de 5-(2,2-difluoroéthoxy)-2-nitrobenzoate de méthyle obtenu à l'étape 3.1 et de 1 g de Pd/C (10%) dans un mélange de 300 ml d'AcOEt, de 50 ml d'EtOH et de 5 ml d'AcOH.

On filtre, évapore sous pression réduite pour donner 18,6 g du produit attendu.

Etape 3.3 :

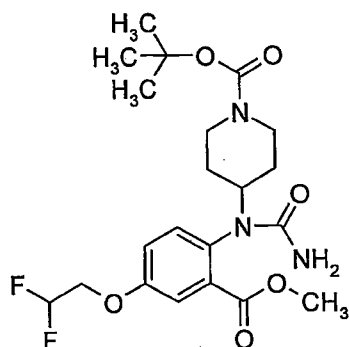
4-[[4-(2,2-Difluoroéthoxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle



On chauffe à 90°C pendant 10 min un mélange de 4 g de 2-amino-5-(2,2-difluoroéthoxy)benzoate de méthyle, de 6,88 g de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 3.2 dans 15 ml d'AcOH. On laisse refroidir à TA et on ajoute 7,3 g de NaBH(OAc)₃. On laisse agiter 12h00 à TA. On extrait à l'AcOEt, on lave avec une solution saturée de K₂CO₃, puis à l'eau. On sèche sur MgSO₄, filtre, évapore sous pression réduite pour donner 6,63 g du produit attendu.

Etape 3.4 :

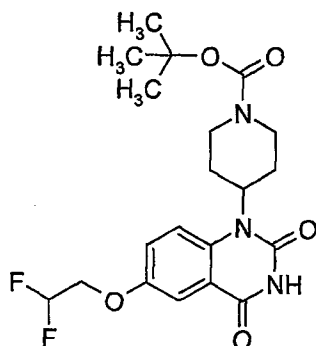
4-{Carbamoyl[4-(2,2-difluoroéthoxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle



On ajoute 1,95 g d'isocyanate de potassium en solution dans 4 ml d'eau à une solution de 6,63 g de 4-[[4-(2,2-difluoroéthoxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 3.3 dans 40 ml d'AcOH. On agite 12h00 à TA. On extrait à l'AcOEt, on lave avec une solution saturée de K₂CO₃, puis à l'eau. On sèche sur MgSO₄, filtre, évapore sous pression réduite pour donner 6,95 g du produit attendu.

Etape 3.5 :

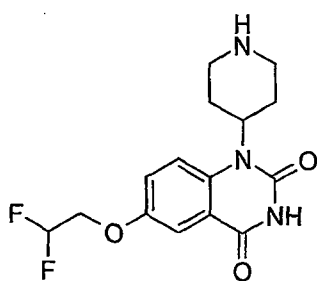
4-[6-(2,2-Difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 30 min à 130°C, 2,5g de 4-{carbamoyl[4-(2,2-difluoroéthoxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 3.4 en solution dans un mélange de 10 ml de dioxane et de 5ml d'une solution aqueuse de NaOH 1N. On extrait à l'AcOEt, on neutralise avec une solution aqueuse d'HCl 1N, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄, filtre, évapore sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange AcOEt/pentane pour donner le produit attendu. La même réaction est reproduite avec 2 autres lots de 2,5 g de 4-{carbamoyl[4-(2,2-difluoroéthoxy)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino} pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 3.4 pour donner au total 5,63 g du produit attendu.

Etape 3.6 :

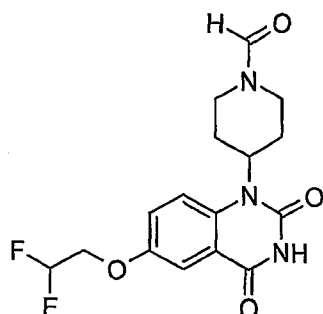
6-(2,2-Difluoroéthoxy)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On agite 2h00 à TA une solution de 5,63 g de 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 3.5 dans 70 ml d'acide formique. On évapore le solvant sous pression réduite pour donner 6,13 g du produit attendu sous forme de sel d'acide formique.

Etape 3.7 :

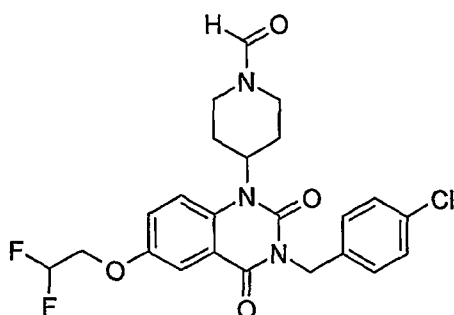
4-[6-(2,2-Difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 1h00 à 140°C, un mélange de 6,13 g de 6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione obtenu à l'étape 3.6, de 3,12 g de formiate d'ammonium dans 28 ml d'ACN et 28ml de dioxane. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau. On filtre, lave le précipité à l'eau puis à l'éther pour donner 4,47 g du produit attendu.

Etape 3.8 : Composé n°34

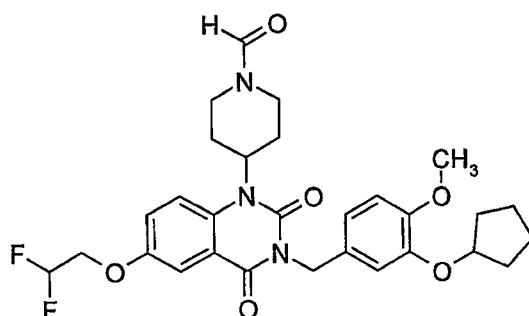
4-[3-(4-Chlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde



On agite 1h00 à TA un mélange de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde obtenu à l'étape 3.7, 0,096 g de 1-(bromométhyl)-4-chlorobenzène et de 0,3 g de Cs₂CO₃ dans 3 ml de DMF. On ajoute de l'AcOEt, lave à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO₄, filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt pour donner 0,116 g du produit attendu.

Exemple 4 : Composé n°49

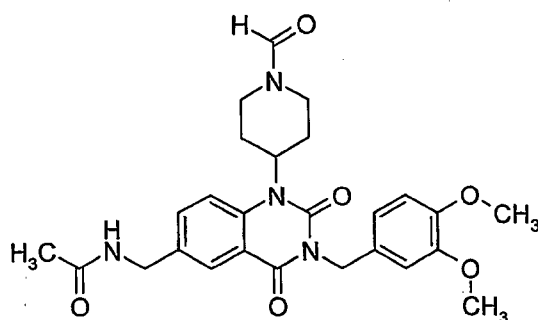
Synthèse du 4-{3-[3-(cyclopentyloxy)-4-méthoxybenzyl]-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde



On ajoute 0,172 g de DIAD à une solution de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde obtenu à l'étape 3.7, de 0,142 g de [4-(cyclopentyloxy)-3-méthoxyphényl]méthanol et de 0,223 g de PPh₃ dans 3 ml de THF anhydre. On agite 12h00 à TA puis 1h00 à 60°C. On évapore sous pression réduite et on purifie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt pour donner 0,083 g du produit attendu.

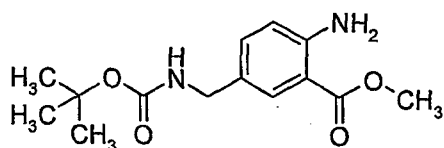
EXEMPLE 5 : Composé n°20

Synthèse du N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide



Etape 5.1 :

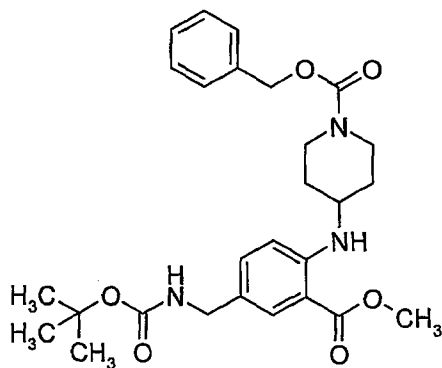
2-Amino-5-({[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}méthyl)benzoate de méthyle



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 5 min à 120°C un mélange de 0,273 g de 5-[[tert-butoxycarbonyl]amino]méthyl-2-nitrobenzoate de méthyle, 0,166 g de formiate d'ammonium et de 0,094 g de Pd/C (10%) dans 10 ml d'EtOH préalablement purgé avec de l'azote. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (5/95, v/v) jusqu'à (30/70, v/v) pour donner 0,2 g du produit attendu.

Etape 5.2 :

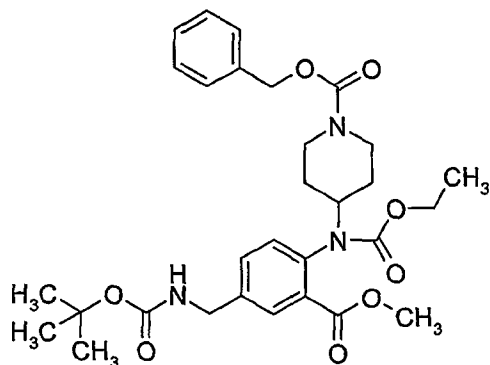
4-[[4-((1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino)méthyl]-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de benzyle



On ajoute goutte à goutte à TA une solution de 1,66 g de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de benzyle et de 1g de 2-amino-5-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino)méthylbenzoate de méthyle obtenu à l'étape 5.1 dans 20 ml de DCM à une suspension de 2,04 g de NaBH(OAc)₃ dans un mélange de 20 ml de DCM et de 0,41 ml d'AcOH. On agite 15h00 à TA puis on rajoute 2,04 g de NaBH(OAc)₃. Après 6h00 d'agitation, on ajoute 1,66 g de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de benzyle et on agite 48h00 à TA. On ajoute une solution saturée de NaHCO₃, on extrait au DCM. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, 2 fois avec une solution saturée de NH₄Cl. On sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (5/95, v/v) jusqu'à (40/60, v/v) pour donner 1,6 g du produit attendu.

Etape 5.3 :

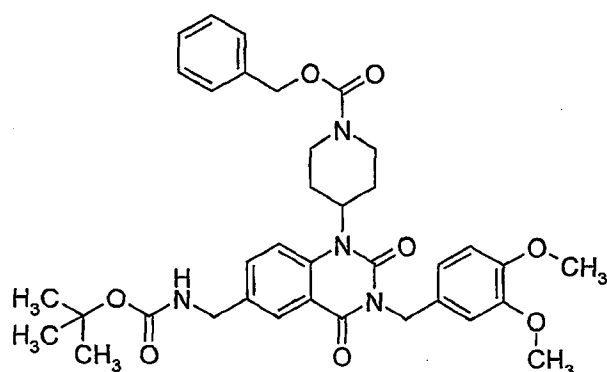
4-[[4-({[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino}méthyl)-2-(méthoxycarbonyl)phényl](éthoxycarbonyl)amino}pipéridine-1-carboxylate de benzyle



On ajoute 2,08 g de DIEA puis 1,745 g de chloroformate d'éthyle à une solution de 1,6 g de 4-[[4-({[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino}méthyl)-2-(méthoxycarbonyl)phényl]amino}pipéridine-1-carboxylate de benzyle obtenu à l'étape 5.2 dans 11 ml de DCM. On agite à TA pendant 4 jours. On évapore sous pression réduite. On reprend le résidu dans 10 ml de pyridine (10 ml) et on ajoute 0,7 g de chloroformate d'éthyle. On agite 4h00 à TA. On évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (10/90, v/v) jusqu'à (30/70, v/v) pour donner 0,875 g du produit attendu.

Etape 5.4 :

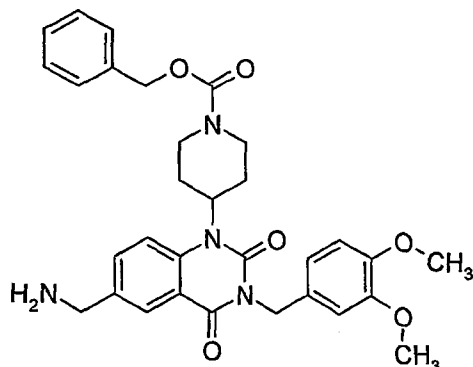
4-[3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-6-({[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}méthyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de benzyle



On agite 15h00 à TA un mélange de 0,165 g de 4-[[4-([[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino)méthyl]-2-(méthoxycarbonyl)phényl](éthoxycarbonyl) amino]pipéridine-1-carboxylate de benzyle obtenu à l'étape 5.3, de 0,028 g de LiOH dans 5 ml de THF/H₂O (70/30). On irradie ensuite sous champ de micro-ondes pendant 1h00 à 100°C. On filtre et on évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu dans 5 ml de DMF. On ajoute 0,108 g de DIEA et on agite 10min à TA. On ajoute 0,159 g de HBTU et on agite 30 min à TA. On ajoute ensuite 0,061 g de véatrylamine et on agite 1h00 à TA. On ajoute 0,5 ml de DBU et on agite 48h00 à TA. On évapore sous pression réduite, reprend le résidu dans de l'AcOEt. On lave 3 fois avec une solution saturée de NH₄Cl et 2 fois à l'eau. On sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/DCM (10/90, v/v) jusqu'à (20/80, v/v) pour donner 0,104 g du produit attendu.

Etape 5.5 :

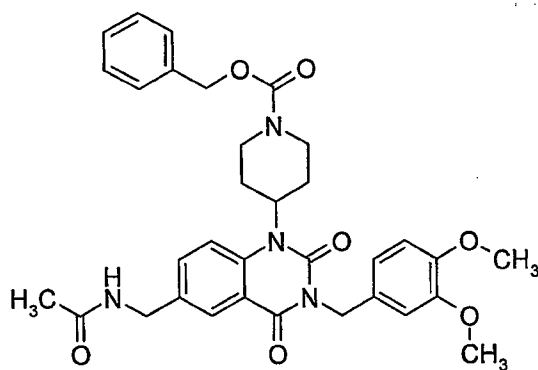
4-[6-(Aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de benzyle



On agite 2h00 à TA une solution de 0,102 g de 4-[3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-6-(((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de benzyle obtenu à l'étape 5.4 et de 0,5 ml de TFA dans 9,5 ml de DCM. On ajoute une solution saturée de NaHCO₃. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,09 g du produit attendu.

Etape 5.6 :

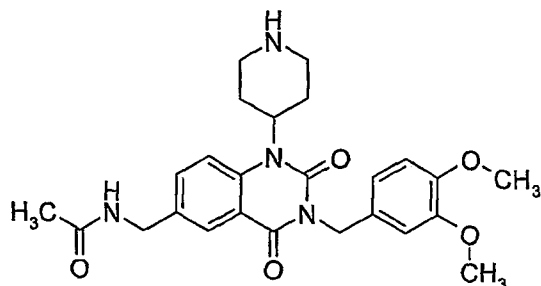
4-{6-[(Acétylamino)méthyl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carboxylate de benzyle



On ajoute 0,049 g d'anhydride acétique à une solution de 0,09 g de 4-[6-(aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de benzyle obtenu à l'étape 5.5, de 0,09 ml de NEt₃ dans 3 ml de DCM et on agite 1h00 à TA. On ajoute du DCM et on lave avec une solution saturée de NH₄Cl, puis par une solution HCl 1N, NaOH 2N puis à l'eau. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,104 g du produit attendu.

Etape 5.7 :

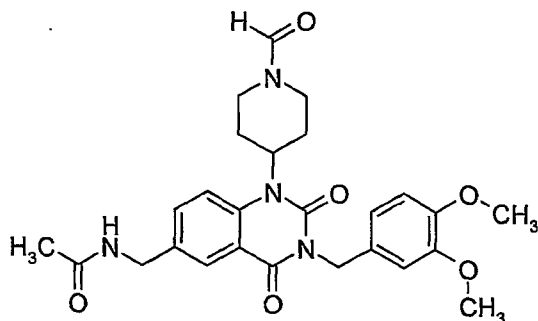
N-{[3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-pipéridin-4-yl-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}acétamide



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 30 min à 80°C un mélange de 0,1 g de 4-{6-[(acétylamino)méthyl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2*H*)-yl}pipéridine-1-carboxylate de benzyle obtenu à l'étape 5.6, de 0,016 g de formiate d'ammonium et 0,018 g de Pd/C (10%) dans 2 ml d'EtOH préalablement purgé avec de l'azote. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite pour donner 0,077 g du produit attendu.

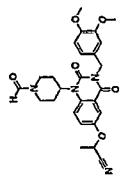
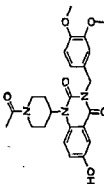
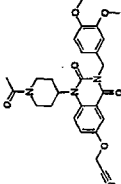
Etape 5.8 : Composé n°20

***N*-{[3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}acétamide**



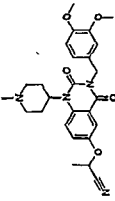
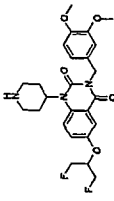
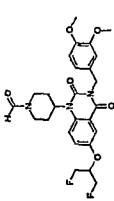
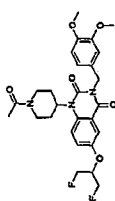
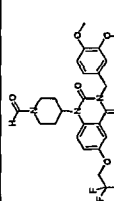
On irradie sous champ de micro-ondes pendant 1h00 à 140°C un mélange de 0,070 g de *N*-{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-pipéridin-4-yl-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}acétamide obtenu à l'étape 5.7, de 0,028 g de formiate d'ammonium dans 2 ml d'ACN. On filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/DCM (0.5/99.5, v/v) jusqu'à (7/93, v/v) pour donner 0,035 g du produit attendu.

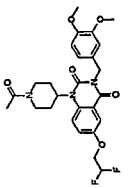
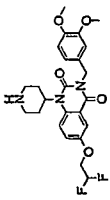
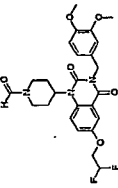
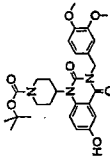
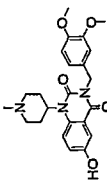
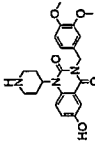
Le tableau suivant illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de composés répondant à la formule générale (I) selon l'invention, ainsi que de certains de leurs intermédiaires (notamment les composés 32, 55, 120 et 257)

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
1		2-((3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl)oxy}propanenitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71(d, 3H) 1.79(brdd, 2H) 2.41(dq, 1H) 2.53(dq, 1H) 2.80(td, 1H) 3.25(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.80(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.77(brs, 1H) 5.03(s, 2H) 5.60(q, 1H) 6.83(dd, 1H) 6.85 (d, 1H) 6.98(s, 1H) 7.51(dd, 1H) 7.74(d, 1H) 7.84(d, 1H) 8.03(s, 1H)
2		1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69(d, 1H) 1.74(d, 1H) 2.05(s, 3H) 2.42(dq, 1H) 2.57(dq, 1H) 2.70(t, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(br s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.69(brs, 1H) 5.02(s, 2H) 6.81(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.21(dd, 1H) 7.44(d, 1H) 7.65(d, 1H) 9.88(brs, 1H)
3		{1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71(d, 1H) 1.76(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41(dq, 1H) 2.56(dq, 1H) 2.70(t, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.73(brs, 1H) 5.04(s, 2H) 5.29(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.50(dd, 1H) 7.70(d, 1H) 7.83(d, 1H)

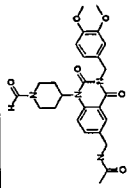
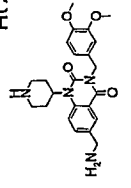
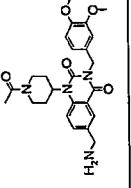
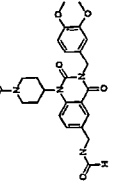
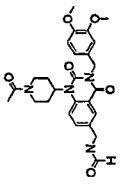
63

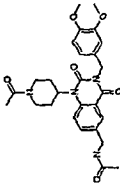
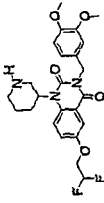
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
		yloxy}acétonitrile	
4		2-[[1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71(d, 3H) 1.72(d, 2H) 1.77(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41(qd, 1H) 2.56(dq, 1H) 2.70(d, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.73(brs, 1H) 5.03(s, 2H) 5.60(q, 1H) 6.83(d, 1H) 6.85(m, 1H) 6.98(d, 1H) 7.51(dd, 1H) 7.74(d, 1H) 7.83(d, 1H)
5		4-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75(d, 1H) 1.78(d, 1H) 2.41(qd, 1H) 2.53(qd, 1H) 2.79(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.80(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.72 (brs, 1H) 5.02(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.21(dd, 1H) 7.44(d, 1H) 7.66(d, 1H) 8.03(s, 1H) 9.85(brs, 1H)
6		[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.78(d, 1H) 1.81(d, 1H) 2.42(qd, 1H) 2.54(dt, 1H) 2.81(td, 4H) 3.26(dt, 1H) 3.71(s, 3H) 3.72(s, 3H) 3.81(d, 1H) 4.32(d, 1H) 4.77(brs, 1H) 5.05(s, 2H) 5.30(s, 2H) 6.84(dd, 1H) 6.87(d, 1H) 6.99(d, 1H) 7.51(dd, 1H) 7.71(d, 1H) 7.85(d, 1H) 8.04(s, 1H)
7		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-pipéridin-4-yl-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69(d, 3H) 1.75(d, 2H) 2.65(td, 2H) 2.87(t, 2H) 3.21(d, 2H) 3.69(s, 3H) 3.70(s, 3H) 4.68(brs, 1H) 5.04(s, 2H) 5.59(q, 1H) 6.84(m, 2H) 6.98(d, 1H) 7.50(dd, 1H) 7.73(d, 1H) 7.80(d, 1H)
8		[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-pipéridin-4-yl-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.77(d, 2H) 2.67(dt, 2H) 2.89(t, 2H) 3.23(d, 2H) 3.69(s, 3H) 3.70(s, 3H) 4.69(brs, 1H) 5.05(s, 2H) 5.28(s, 2H) 6.84(m, 2H) 6.99(s, 1H) 7.49(dd, 1H) 7.70(d, 1H) 7.80(d, 1H)

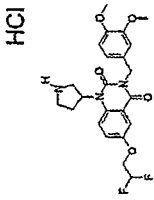
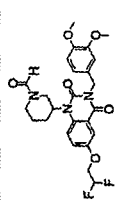
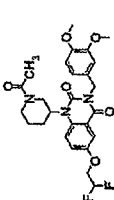
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
9		2-[(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-méthylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.59(d, 2H) 1.66(d, 3H) 2.04(t, 2H) 2.16(s, 3H) 2.62(dt, 2H) 2.82(d, 2H) 3.66(s, 3H) 3.67(s, 3H) 4.43(brs, 1H) 5.01(s, 2H) 5.54(q, 1H) 6.79(m, 1H) 6.82(d, 1H) 6.95(d, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.68(d, 1H) 7.70(d, 1H)
10		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.85(d, 2H) 2.78(td, 2H) 3.04(t, 2H) 3.33(d, 2H) 3.71(s, 6H) 4.61-4.82(m, 4H) 5.04(brt, 1H) 5.05(s, 2H) 6.86(m, 2H) 6.99(s, 1H) 7.49(dd, 1H) 7.68(d, 1H) 7.76(d, 1H) 8.05(brs, 1H)
11		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.76(d, 1H) 1.80(d, 1H) 2.41(qd, 1H) 2.53(qd, 1H) 2.80(td, 1H) 3.25(dt, 1H) 3.70(s, 6H) 3.80(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.61-4.83(m, 5H) 5.02(m, 1H) 5.03(s, 2H) 6.83(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.47(dd, 1H) 7.67(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.03(s, 1H)
12		1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70(d, 1H) 1.76(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41(dq, 1H) 2.56(dq, 1H) 2.70(t, 1H) 3.25(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.61-4.83(m, 5H) 5.02(m, 1H) 5.03(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.85(m, 1H) 6.97(d, 1H) 7.47(dd, 1H) 7.67(d, 1H) 7.77(d, 1H)
13		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75(d, 1H) 1.79(d, 1H) 2.40(dq, 1H) 2.52(dq, 1H) 2.79(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.69(s, 6H) 3.79(d, 1H) 4.30(d, 1H) 4.75(brs, 1H) 4.88(q, 2H) 5.02(s, 2H) 6.82(d, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(s, 1H) 7.49(dd, 1H) 7.66(d, 1H) 7.79(d, 1H) 8.02(s, 1H)

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
14		1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70(d, 1H) 1.74(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41(qd, 1H) 2.56(qd, 1H) 2.70(t, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.70(s, 3H) 3.91(d, 1H) 4.43(td, 2H) 4.50(d, 1H) 4.73(brs, 1H) 5.03 (s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.82(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.46(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.79(d, 1H)
15		6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.83(d, 2H) 2.75(td, 2H) 3.00(t, 2H) 3.30(d, 2H) 3.71(s, 6H) 4.44(td, 2H) 4.75(b. s, 1H) 5.06(s, 2H) 6.42(tt, 1H) 6.83-6.89(m, 2H) 7.00(s, 1H) 7.48(dd, 1H) 7.62(d, 1H) 7.78(d, 1H)
16		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.76(d, 1H) 1.80(d, 1H) 2.41(qd, 1H) 2.53(qd, 1H) 2.81(td, 1H) 3.26(td, 1H) 3.71(s, 6H) 3.80(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.44(td, 2H) 4.77(brs, 1H) 5.04(s, 2H) 6.42(tt, 1H) 6.83(m, 1H) 6.86(d, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.47(dd, 1H) 7.61(d, 1H) 7.80(d, 1H) 8.03(s, 1H)
17		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.43(s, 9H) 1.67(d, 2H) 2.48(m, 2H) 2.92(brs, 2H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 4.05(br s, 2H) 4.61(brs, 1H) 5.02(s, 2H) 6.80(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.20(dd, 1H) 7.43(d, 1H) 7.62(d, 1H) 9.95(brs, 1H)
18		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(1-méthylpipéridin-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60(d, 2H) 2.06(td, 2H) 2.19(s, 3H) 2.65(qd, 2H) 2.85(d, 2H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 4.43(br.s, 1H) 5.02(s, 2H) 6.81(m, 1H) 6.85(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.19(dd, 1H) 7.41(d, 1H) 7.55(d, 1H) 9.82(s, 1H)
19		chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.86(d, 2H) 2.83(m, 2H) 3.12(t, 2H) 3.37(m, 2H) 3.70(s, 6H) 4.76(brs, 1H) 5.03(s, 2H) 6.83(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.21(dd, 1H) 7.44(d, 1H) 7.70(d, 1H) 8.70(brs, 2H) 9.91(s, 1H)

66

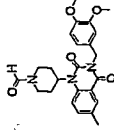
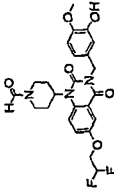
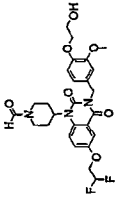
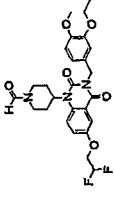
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
20		N-[(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}acétamide	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75(d, 1H) 1.78(d, 1H) 1.86(s, 3H) 2.40(qd, 1H) 2.53(qd, 1H) 2.79(t, 1H) 3.25(t, 1H) 3.69(s, 3H) 3.70(s, 3H) 3.80(d, 1H) 4.29(d, 2H) 4.31(d, 1H) 4.77(brs, 1H) 5.02(s, 2H) 6.80(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.96(d, 1H) 7.65(dd, 1H) 7.76(d, 1H) 7.96(d, 1H) 8.02(s, 1H) 8.46(t, 1H)
21		chlorhydrate de 6-(aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pipéridin-4-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.89(d, 2H) 2.83-2.92(m, 2H) 3.16(brs, 2H) 3.38-3.42(m, 2H) 3.71(s, 6H) 4.13(brs, 2H) 4.82-4.97(m, 1H) 5.07(s, 2H) 6.83-6.88(m, 2H) 7.00(s, 1H) 7.91-7.99(m, 2H) 8.24(s, 1H) 8.42(br s, 3H) 9.16(brs, 1H)
22		chlorhydrate de 1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-6-(aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.67-1.79(m, 2H) 2.05(s, 3H) 2.36-2.47(m, 1H) 2.51-2.61(m, 1H) 2.73(t, 1H) 3.27(t, 1H) 3.71(s, 6H) 3.93(d, 1H) 4.11-4.15(m, 2H) 4.52(d, 1H) 4.78(brs, 1H) 5.05(s, 2H) 6.82(d, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(s, 1H) 7.87(s, 2H) 8.24(s, 1H) 8.32(brs, 3H)
23		N-[(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}formamide	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.73-1.83(m, 2H) 2.36-2.45(m, 1H) 2.48-2.57(m, 1H) 2.77-2.84(m, 1H) 3.23-3.29(m, 1H) 3.70(s, 1H) 3.71(s, 3H) 3.81(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.37(d, 2H) 4.77(brs, 1H) 5.04(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.67(dd, 1H) 7.78(d, 1H) 7.99(d, 1H) 8.03(s, 1H) 8.16(s, 1H) 8.62(t, 1H)
24		N-[(1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}formamide	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.67-1.78(m, 2H) 2.05(s, 3H) 2.35-2.48(m, 1H) 2.53-2.62(m, 1H) 2.72(t, 1H) 3.25(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.93(d, 1H) 4.37(d, 2H) 4.52(d, 1H) 4.75(brs, 1H) 5.04(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.67(dd, 1H) 7.78(d, 1H) 7.99(d, 1H) 8.16(s, 1H)

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
			1H) 8.63(t, 1H)
25		N-{{1-(1-acétylpipéridin-4-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}méthyl}acétamide	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63-1.81(m, 2H) 1.87(s, 3H) 2.05(s, 3H) 2.32-2.42(m, 1H) 2.54-2.63(m, 1H) 2.71(dt, 1H) 3.25(dt, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.93(d, 1H) 4.30(d, 2H) 4.52(d, 1H) 4.76(brs, 1H) 5.04(s, 2H) 6.81(dd 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.65(dd, 1H) 7.76(d, 1H) 7.97(d, 1H) 8.47(t, 1H)
26		chlorhydrate de 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pipéridin-3-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.86-1.97(m, 3H) 2.54-2.62(m, 1H) 2.85-2.92(m, 1H) 3.31-3.35(m, 1H) 3.37-3.42(m, 1H) 3.71(s, 3H) 3.72(s, 3H) 3.73-3.78(m, 1H) 3.76(t, 1H) 4.45(td, 2H) 4.87(br s, 1H) 5.05(s, 2H) 6.41(t, 1H) 6.83-6.88(m, 2H) 6.99(s, 1H) 7.52(dd, 1H) 7.63(d, 1H) 7.72(d, 1H)

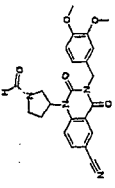
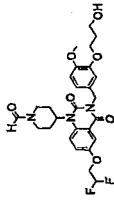
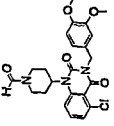
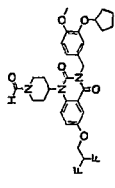
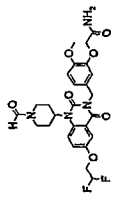
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
			1H) 8.95(brs, 1H)
27		chlorhydrate de 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-pyrrolidin-3-ylquinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25-2.32(m, 1H) 2.42-2.48(m, 1H) 3.11-3.19(m, 1H) 3.38-3.45(m, 1H) 3.58-3.64(m, 1H) 3.65-3.72(m, 1H) 3.73(s, 3H) 3.71(s, 3H) 4.45(d, 2H) 5.05-5.12(m, 2H) 5.47-5.54(m, 1H) 6.42(tt, 1H) 6.82-6.88(m, 2H) 7.01(s, 1H) 7.55(dd, 1H) 7.62(d, 1H) 7.71(d, 1H) 8.87(brs, 1H)
28		3-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.52-1.62(m, 0.5H) 1.64-1.73(m, 0.5H) 1.75-1.84(m, 1H) 1.84-1.90(m, 1H) 2.54-2.67(m, 1.5H) 3.05(t, 0.5H) 3.59(t, 0.5H) 3.70(s, 3.5H) 3.70(s, 3H) 3.77(dd, 0.5H) 4.06(t, 0.5H) 4.17-4.27(m, 1H) 4.31(brs, 0.5H) 4.42(td, 2H) 4.44(brs, 0.5H) 5.04(s, 2H) 6.38(tt, 1H) 6.80-6.84(m, 1H) 6.84-6.88(m, 1H) 6.98(brs, 1H) 7.43(td, 1H) 7.60(brs, 1H) 7.62(d, 0.5H) 7.79(d, 0.5H) 7.99(s, 0.5H) 8.09(s, 0.5H)
29		1-(1-acétylpipéridin-3-yl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.55-1.65(m, 0.5H) 1.67-1.89(m, 2.5H) 1.99(s, 1.5H) 2.06(s, 1.5H) 2.52-2.65(m, 1H) 3.06(t, 0.5H) 3.30-3.37(m, 0.5H) 3.52(t, 0.5H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.52(t, 0.5H) 3.84(d, 0.5H) 3.91(d, 0.5H) 4.09(t, 0.5H) 4.28(brs, 0.5H) 4.39-4.48(m, 3H) 4.49(brs, 0.5H) 5.05(d, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.81-6.89(m, 2H) 6.99(d, 1H) 7.44-7.48(m, 1H) 7.59-7.62(m, 1H) 7.64(d, 0.5H) 7.82(d, 0.5H)

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
30		3-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pyrrolidine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 2.18-2.27(m, 1H) 2.36-2.46(m, 1H) 3.41-3.48(m, 0.5H) 3.53-3.60(m, 0.5H) 3.63-3.73(m, 1.5H) 3.85-3.95(m, 1.5H) 4.43(td, 2H) 5.06(s, 2H) 5.38-5.45(m, 0.5H) 5.46-5.54(m, 0.5H) 6.41(tt, 1H) 6.82-6.88(m, 2H) 7.00(s, 1H) 7.46 - 7.51(m, 1H) 7.61(d, 1H) 7.66(d, 0.5H) 7.72(d, 0.5H) 8.16(s, 0.5H) 8.20(s, 0.5H)
31		1-(1-acétylpyrrolidin-3-yl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.98(s, 1.5H) 2.04(s, 1.5H) 2.17-2.25(m, 0.5H) 2.27-2.35(m, 0.5H) 2.57-2.66(m, 1H) 3.40-3.45(m, 0.5H) 3.56-3.61(m, 0.5H) 3.70-3.78(m, 7.5H) 3.82-3.95(m, 1.5H) 4.48(td, 2H) 5.10(d, 2H) 5.45-5.58(m, 1H) 6.46(tt, 1H) 6.87-6.92(m, 2H) 7.05(dd, 1H) 7.53(td, 1H) 7.66(t, 1H) 7.72 (dd, 1H)
32		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72-1.82(m, 2H) 2.35-2.44(m, 1H) 2.47-2.55(m, 1H) 2.79(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.80(d, 1H) 4.32(d, 1H) 4.42(td, 2H) 4.71(brs, 1H) 6.40(tt, 1H) 7.43(dd, 1H) 7.55(d, 1H) 7.74(d, 1H) 8.03(s, 1H)
33		4-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.80(dd, 2H) 2.32-2.43(m, 1H) 2.44-2.52(m, 1H) 2.80(td, 1H) 3.26(dt, 1H) 3.80(brd, 1H) 4.31(br d, 1H) 4.44(td, 2H) 4.78(brs, 1H) 5.09(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 7.30(dd, 1H) 7.49(dd, 1H) 7.58(d, 1H) 7.60(d, 1H) 7.62(d, 1H) 7.81(d, 1H) 8.03(s, 1H)
34		4-[3-(4-chlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72-1.83(m, 2H) 2.32-2.44(m, 1H) 2.45-2.53(m, 1H) 2.80(dt, 1H) 3.25-3.30(dt, 1H) 3.80 (d, 1 H) 4.30 (d, 1 H) 4.44 (td, 2H) 4.78(brs, 1H) 5.09(s, 2H) 6.42 (tt, 1H) 7.32-7.40(m, 4H) 7.48(dd, 1H) 7.61(d, 1H) 7.81(d, 1H) 8.03(s, 1H)

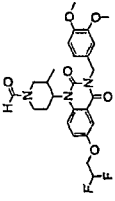
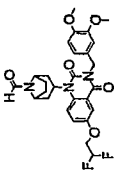
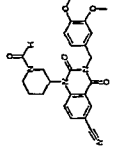
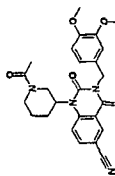
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
35		4-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl}benzoate de méthyle	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.78(dd, 1H) 2.33-2.42(m, 1H) 2.44-2.52(m, 1H) 2.80(dt, 1H) 3.26(dt, 1H) 3.79(brd, 1H) 3.84(s, 3H) 4.30(brd, 1H) 4.45(td, 2H) 4.79(brs, 1H) 5.18(s, 2 H) 6.42(tt, 1H) 7.43(d, 2H) 7.49(dd, 1H) 7.62(d, 1H) 7.83(d, 1H) 7.91(d, 2H) 8.02(s, 1H)
36		acide 4-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl}benzoïque	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.79(dd, 2H) 2.38(qd, 1H) 2.49(qd, 1H) 2.80(dt, 1H) 3.26(dt, 1H) 3.79(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.45(td, 2H) 4.79(brs, 1H) 5.17(s, 2H) 6.42(tt, 1H) 7.40(d, 2H) 7.49(dd, 1H) 7.62(d, 1H) 7.83(d, 1H) 7.88(d, 2H) 8.02(s, 1H) 12.94(brs, 1H)
37		4-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl}-N-(2-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72-1.82(m, 2H) 2.32-2.42(m, 1H) 2.44-2.54(m, 1H) 2.75-2.83(m, 1H) 3.21-3.29(m, 4H) 3.37-3.45(m, 4H) 3.77(br.d., 1H) 4.29(br.d., 1H) 4.44(td, 2H) 4.78(br.s., 1H) 5.14(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 7.35(m, 2H) 7.48(dd, 1H) 7.61(d, 1H) 7.77(m, 2H) 7.81(d, 1H)

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
		méthoxyéthyl)benzamide	8.01(s, 1H) 8.47(t, 1H)
38		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.76(dd, 2H) 2.37(s, 3H) 2.39-2.42(m, 1H) 2.50-2.54(m, 1H) 2.77-2.82(m, 1H) 3.19-3.30(m, 1H) 3.70(s, 6H) 3.79(d, 1H) 4.30(d, 1H) 4.76(brs, 1H) 5.02(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.60(dd, 1H) 7.71(d, 1H) 7.89(s, 1H) 8.03(s, 1H)
39		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3-hydroxy-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70-1.80(m, 2H) 2.35-1.45(m, 1H) 2.47-2.56(m, 1H) 2.80(dt, 1H) 3.25(dt, 1H) 3.70(s, 3H) 3.79(brd, 1H) 4.30(brd, 1H) 4.43(td, 2H) 4.77(brs, 1H) 4.96(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.73(d, 1H) 6.78-6.82(m, 2H) 7.46(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.79(d, 1H) 8.03(s, 1H) 8.95 (s, 1 H)
40		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-[3-(2-hydroxyéthoxy)-4-méthoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.76(dd, 2H) 2.35-2.45(m, 1H) 2.50-2.54(m, 1H) 2.79(dt, 1H) 3.25(dt, 1H) 3.68(dt, 2H) 3.70(s, 3H) 3.79(brd, 1H) 3.90(t, 2H) 4.30(brd, 1H) 4.42(td, 2H) 4.75(brs, 1H) 4.77(t, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(tt, 1H) 6.85(m, 2H) 6.97(s, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)
41		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3-éthoxy-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29(t, 3H) 1.76(dd, 2H) 2.33-2.45(m, 1H) 2.50-2.56(m, 1H) 2.76-2.82(m, 1H) 3.21-3.31(m, 1H) 3.70(s, 3H) 3.79(brd, 1H) 3.94(q, 2H) 4.30(brd, 1 H) 4.41(dt, 2H) 4.75(brs, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(tt, 1H) 6.81-6.86(m, 2H) 6.96(s, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)

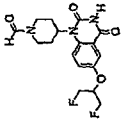
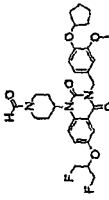
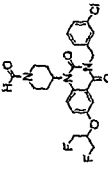
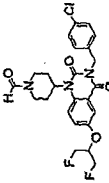
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
42		4-[(2,2-difluoroéthoxy)-3-(4-méthoxy-3-(2-méthoxyéthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)]piperidine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69-1.82(m, 2H) 2.35-2.45(m, 1H) 2.45-2.55(m, 1H) 2.78(t, 1H) 3.21-3.28(m, 1H) 3.61(brs, 2H) 3.70(s, 3H) 3.78(d, 1H) 4.00(brs, 2H) 4.30(d, 1H) 4.42(t, 2H) 4.75(brs, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(t, 1H) 6.82- 6.88(m, 2H) 6.97(s, 1H) 7.45(d, 1H) 7.59(s, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)
43		4-[(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]azépane-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.72-1.81(m, 1H) 1.85(brd, 1H) 1.86-2.03(m, 2H) 2.47(brs, 2H) 3.30-3.40(m, 1H) 3.42-3.52(m, 1H) 3.58-3.64(m, 2H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 4.42(td, 2H) 4.45(brs, 0.5H) 5.04(brs, 2H) 5.21(brs, 0.5H) 6.40(tt, 1H) 6.78-6.83(m, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(s, 1H) 7.38-7.48(m, 1H) 7.59(brs, 1H) 7.64-7.74(m, 1H) 8.08(brs, 0.5H) 8.12(s, 0.5H)
44		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-pyrrolidin-3-yl-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.96-2.09(m, 2H) 2.78-2.84(m, 1H) 3.05-3.12(m, 2H) 3.18-3.27(m, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 5.04(s, 2H) 5.47-5.53(m, 1H) 6.83(brs, 2H) 6.99(s, 1H) 8.15(dd, 1H) 8.20(d, 1H) 8.47(d, 1H)
45		1-(1-acétylpyrrolidin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.91(s, 1.5H) 1.98(s, 1.5H) 2.14-2.22(m, 0.5H) 2.25-2.32(m, 0.5H) 2.43-2.50(m, 0.5H) 2.52-2.58(m, 0.5H) 3.31-3.39(m, 0.5H) 3.50-3.55(m, 0.5H) 3.63-3.73(m, 7.5H) 3.79-3.87(m, 1.5H) 5.00-5.06(m, 2H) 5.43-5.55(m, 1H) 6.82-6.90(m, 2H) 6.98(d, 1H) 7.84(dd, 1H) 8.17(dt, 1H) 8.43(dd, 1H)

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
46		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpyrrolidin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 2.19-2.27(m, 1H) 2.36-2.43(m, 1H) 3.43-3.47(m, 0.4H) 3.53-3.59(m, 0.6) 3.62-3.73(m, 1.6H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.84-3.94(m, 1.4H) 5.04(s, 2H) 5.42-5.49(m, 0.4H) 5.50-5.56(m, 0.6H) 6.86(s, 2H) 6.99(s, 1H) 7.85(d, 0.6H) 7.90(d, 0.4H) 8.15-8.22(m, 2H) 8.45(s, 1H)
47		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-[3-(3-hydroxypropoxy)-4-méthoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72-1.79(m, 2H) 1.82(q, 2H) 2.36-2.44(m, 1H) 2.49-2.55(m, 1H) 2.78(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.51-3.54(m, 2H) 3.70(s, 3H) 3.76-3.80(m, 1H) 3.95(t, 2H) 4.28-4.32(m, 1H) 4.41(td, 2H) 4.47(t, 1H) 4.75(s, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(tt, 1H) 6.81-6.86(m, 2H) 6.96-6.97(m, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.59(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)
48		4-[5-chloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.78-1.88(m, 2H) 2.34-2.44(m, 1H) 2.46-2.56(m, 1H) 2.80(t, 1H) 3.25(t, 1H) 3.71(s, 6H) 3.80(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.71(brs, 1H) 5.00(s, 2H) 6.83(d, 1H) 6.87(d, 1H) 6.97(s, 1H) 7.37(d, 1H) 7.69(dd, 1H) 7.77(d, 1H) 8.03(s, 1H)
49		4-[3-[3-(cyclopentylloxy)-4-méthoxybenzyl]-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.5-1.6(m, 2H) 1.63-1.71(m, 3H) 1.68-1.78(m, 1H) 1.78-1.98(m, 3H) 2.35-2.46(m, 1H) 2.47-2.57(m, 1H) 2.79(dt, 1H) 3.26(dt, 1H) 3.69(s, 3H) 3.79(br.d., 1H) 4.30(br.d., 1H) 4.43(td, 2H) 4.66-4.70(m, 1H) 4.76(br.s., 1H) 5.01(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.82 – 6.86(m, 2H) 6.96(s, 1H) 7.46(dd, 1H) 7.6(d, 1H) 7.80(d, 1H) 8.03(s, 1H)
50		2-(5-[[6-(2,2-difluoroéthoxy)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl]méthoxyphénoxy)acétamide	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72-1.82(m, 2H) 2.35-2.45(m, 1H) 2.46-2.56(m, 1H) 2.79(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.74(s, 3H) 3.79(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.35(s, 2H) 4.43(td, 2H) 4.76(brs, 1H) 5.00(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.88-6.95(m, 3H) 7.31(brs, 1H) 7.37(brs, 1H) 7.46(dd, 1H) 7.59(d, 1H) 7.79(d, 1H) 8.02(s, 1H)

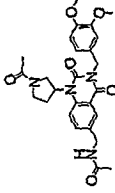
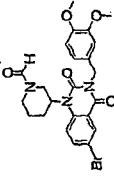
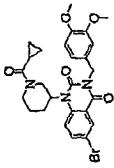
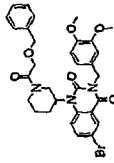
13

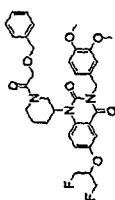
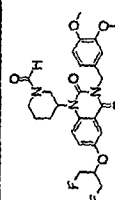
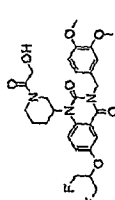
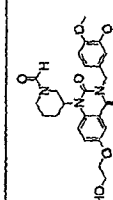
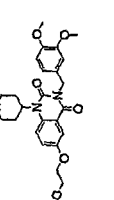
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
51		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]-3-méthylpipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 0.92(t, 3H) 1.72-1.82(m, 1H) 2.23(brs, 1H) 2.70-2.77(m, 0.5H) 3.00-3.10(m, 0.5H) 3.12-3.20(m, 1.5H) 3.44(d, 0.5H) 3.63(dd, 0.5H) 3.69(s, 6H) 3.80(d, 0.5H) 4.04(d, 0.5H) 4.29(d, 0.5H) 4.43(td, 2H) 4.62-4.70(m, 1H) 5.03(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.80(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.46(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.64(dd, 1H) 7.97(s, 0.5H) 8.11(s, 0.5H)
52		3-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.85-1.95(m, 4H) 2.18(t, 2H) 2.27-2.33(m, 1H) 2.34-2.41(m, 1H) 3.70(s, 1H) 3.71(s, 1H) 4.25-4.29(m, 1H) 4.40(td, 2H) 4.50-4.54(m, 1H) 4.55(br.s., 1H) 5.05(s, 2H) 6.38(tt, 1H) 6.80(d, 1H) 6.85(d, 1H) 6.98(s, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.56(d, 1H) 7.58(d, 1H) 8.12(s, 1H)
53		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.52-1.63(m, 0.5H) 1.65-1.73(m, 0.5H) 1.74-1.83(m, 1H) 1.87-1.93(m, 1H) 2.54-2.64(m, 1.5H) 3.06(dt, 0.5H) 3.57(t, 0.5H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.79(dd, 0.5H) 4.03(t, 0.5H) 4.20(d, 0.5H) 4.30(d, 0.5H) 4.38(brs, 0.5H) 4.53(brs, 0.5H) 4.99-5.07(m, 2H) 6.84-6.88(m, 2H) 6.98(s, 1H) 7.86(d, 0.5H) 8.01(d, 0.5H) 7.98(s, 0.5H) 8.08(s, 0.5H) 8.14-8.18(m, 1H) 8.44(s, 1H)
54		1-(1-acétylpipéridin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) mélange de deux isomères δ ppm 1.56-1.66(m, 0.5H) 1.70-1.82(m, 1.5H) 1.87(brd, 1H) 1.97(s, 1.5H) 2.05(s, 1.5H) 2.54(dd, 1H) 3.05(brt, 0.5H) 3.48(t, 0.5H) 3.70-3.72(m, 6H) 3.83(d, 0.5H) 3.94(brd, 0.5H) 4.04(t, 0.5H) 4.33(brs, 0.5H) 4.45(dd, 1H) 4.53(brs, 0.5H) 4.99-5.07(m, 2H) 6.83-6.87(m, 2H) 6.98(d, 1H) 7.84(d, 0.5H) 8.02(d, 0.5H) 8.16(dt, 1H) 8.44(dd, 1H)

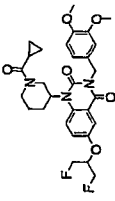
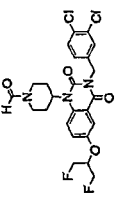
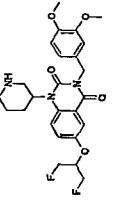
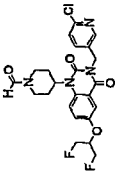
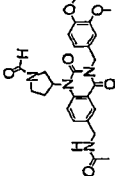
75.

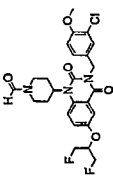
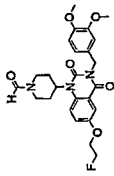
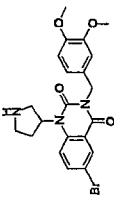
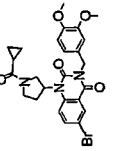
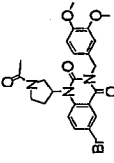
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
55		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.73-1.82(m, 2H) 2.36-2.44(m, 1H) 2.44-2.55(m, 1H) 2.79(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.80(brd, 1H) 4.32(brd, 1H) 4.62-4.67(m, 1H) 4.68-4.76(m, 3H) 4.76-4.82(m, 1H) 4.96-5.06(m, 1H) 7.44(dd, 1H) 7.61(d, 1H) 7.73(d, 1H) 8.03(s, 1H) 11.46(brs, 1H)
56		4-({3-[4-(cyclopentyloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 572
57		4-({3-(3-chlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 492
58		4-({3-(4-chlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 492

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
59		4-{3-[3-(cyclopentyloxy)-4-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 572
60		6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[1-(hydroxyacétyl)piperidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 532
61		1-(1-acétylpiperidin-3-yl)-6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 516
62		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[1-(hydroxyacétyl)piperidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 454
63		6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[piperidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 474

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
64		N-[(1-(1-acétylpyrrolidin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl)méthyl]acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 495
65		3-[(6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)pipéridine-1-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 502
66		6-bromo-1-[(1-(cyclopropylcarbonyl)pipéridin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione]	LCMS m/z [MH] ⁺ 542
67		1-[(1-(benzyloxy)acétyl)pipéridin-3-yl]-6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 622

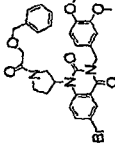
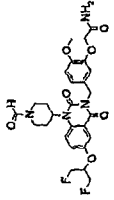
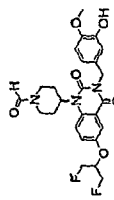
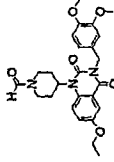
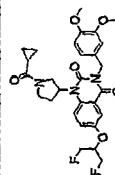
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
68		1-((3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-fluoro-1-(2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy)-quinazoline-2,4(1H,3H)-dione)-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-fluoro-1-(2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy)-quinazoline-2,4(1H,3H)-dione-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 638
69		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 518
70		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-[1-(hydroxyacétyl)pipéridin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 548
71		3-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
72		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 484

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
73		1-[(cyclopropylcarbonyl)pyridin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazolin-2,4-(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 558
74		4-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 526
75		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-pipéridin-3-ylquinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 490
76		4-[3-[(6-chloropyridin-3-yl)méthyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 493
77		N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpyrrolidin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-	LCMS m/z [MH] ⁺ 481

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
		y]méthylacétamide	
78		4-[3-(3-chloro-4-méthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 522
79		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 486
80		6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[pyrrolidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 460
81		6-bromo-1-[1-(cyclopropylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 528
82		1-(1-acétylpyrrolidin-3-yl)-6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 502

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RIMN ou MASSE
83		3-[6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pyrrolidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 488
84		1-[1-(cyclopropylcarbonyl)pipéridin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	LCMS m/z [MH] ⁺ 489
85		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-pyrrolidin-3-ylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 476
86		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[1-(hydroxyacétyl)pipéridin-3-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	LCMS m/z [MH] ⁺ 479
87		1-[1-(cyclopropylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	LCMS m/z [MH] ⁺ 475

82

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
88		1-[(1-((benzyloxy)acetyl)pyrrolidin-3-yl)-6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 608
89		2-[5-((6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl)-2-méthoxyphénoxy]acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 561
90		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-hydroxy-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 504
91		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 468
92		1-[(1-(cyclopropylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazolin	LCMS m/z [MH] ⁺ 544

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
		e-2,4(1H,3H)-dione	
93		1-[(benzyloxy)acetyl]pyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazolin e-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 624
94		3-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pyrrolidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 504
95		N-[(1-(cyclopropylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl)acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 521
96		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-[1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [M+Na] ⁺ 534

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
97		4-[[5,7-dichloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 492
98		3-[[3-[(acétylamino)méthyl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	LCMS m/z [M+Na] ⁺ 589
99		N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 495
100		N-[[1-(1-acétylpiperidin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 509
101		N-[[1-(1-(cyclopropylcarbonyl)piperidin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 535

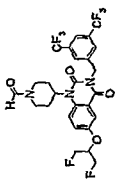
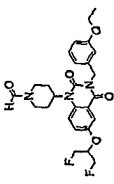
85

Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
102		4-[7-chloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 458
103		N-({3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-3-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}méthyl)acétamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 525
104		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-3-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	LCMS m/z [MH] ⁺ 465
105		6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-[1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	LCMS m/z [MH] ⁺ 518
106		3-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pyrrolidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 424

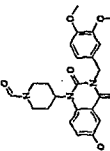
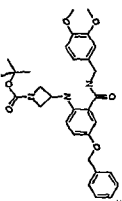
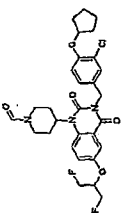
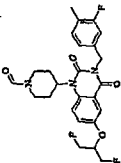
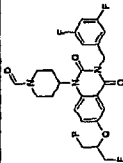
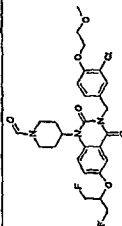
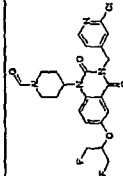
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
107		N-([3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpyrrolidin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl)formamide	LCMS m/z [MH] ⁺ 467
108		4-{[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-fluoro-4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 506
109		4-[6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 530
110		3-[6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]azétidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	LCMS m/z [MH] ⁺ 574
111		4-[6-(difluorométhoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 490

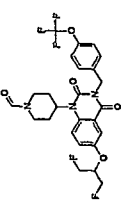
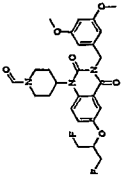
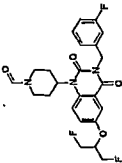
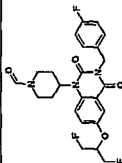
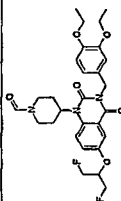
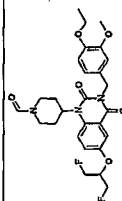
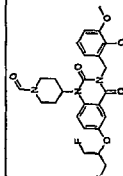
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
112		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-méthyléthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 482
113		3-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]azétidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	LCMS m/z [MH] ⁺ 562
114		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-méthoxy-3-(1-méthyléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 546
115		3-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]azétidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
116		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 488

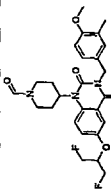
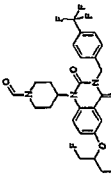
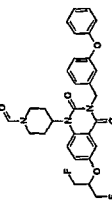
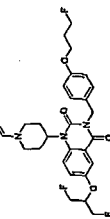
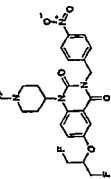
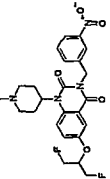
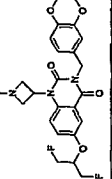
88

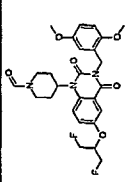
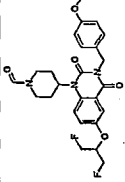
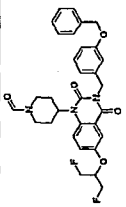
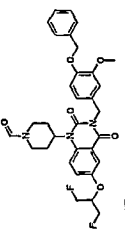
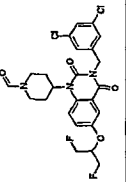
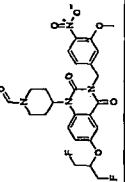
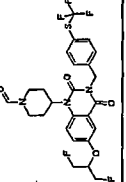
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN ou MASSE
117		4-{3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 564
118		4-[3-(3-éthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	LCMS m/z [MH] ⁺ 502

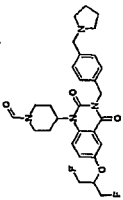
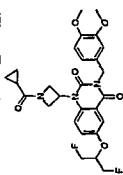
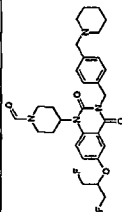
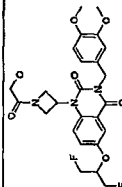
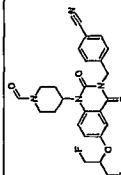
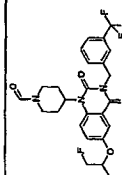
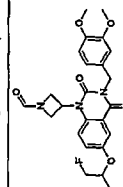
009

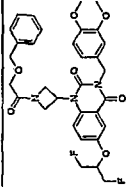
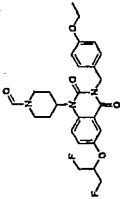
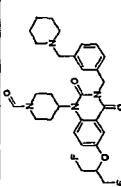
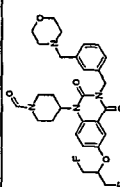
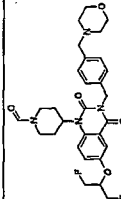
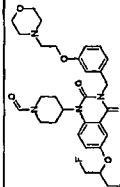
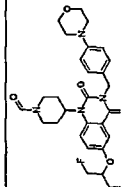
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
119		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	440
120		3-({[4-(benzyloxy)-2-[(3,4-diméthoxybenzyl)carbamoyl]phényl]amino}azétidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	548
121		4-[3-[3-chloro-4-(cyclopentyl)oxy]benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	576
122		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-fluoro-4-méthylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	490
123		4-[3-(3,5-difluorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	494
124		4-[3-[3-chloro-4-(2-méthoxyéthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	566
125		4-[3-[2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	493

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
126		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorométhoxy)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	542
127		4-[3-(3,5-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	518
128		4-[3-(3-fluorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	476
129		4-[3-(4-fluorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	476
130		4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	546
131		4-[3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	532
132		4-[3-(2,3-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	518

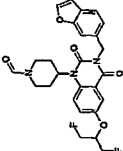
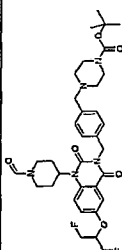
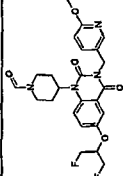
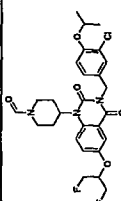
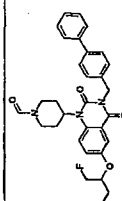
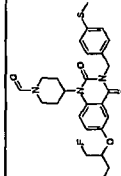
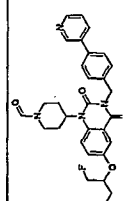
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
133		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-méthoxy-3-méthylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	502
134		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	526
135		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(3-phénoxybenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	550
136		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(3-fluoropropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	534
137		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	503
138		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	503
139		1-(1-(1-acétylazétidin-3-yl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	504

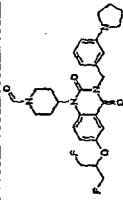
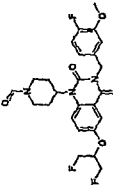
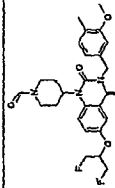
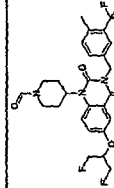
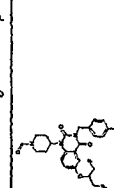
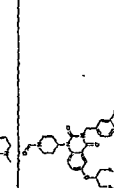
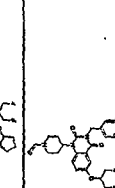
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCU/MS MH+
140		4-[3-(2,5-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	518
141		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	488
142		4-{3-[3-(benzyloxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	564
143		4-{3-[4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	594
144		4-[3-(3,5-dichlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	526
145		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	533
146		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-[(trifluorométhyl)sulfanyl]benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	558

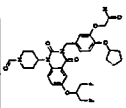
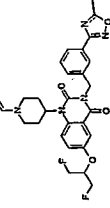
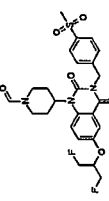
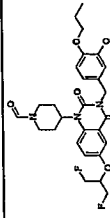
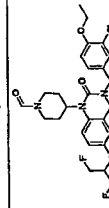
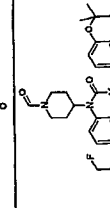
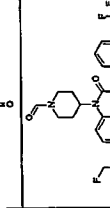
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCJUVMS MH+
147		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	541
148		1-[1-(cyclopropylcarbonyl)azétidin-3-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	530
149		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(piperidin-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	555
150		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-[1-(hydroxyacétyl)azétidin-3-yl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	520
151		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)benzonitrile	483
152		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	526
153		3-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]azétidine-1-carbaldéhyde	490

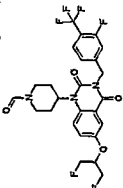
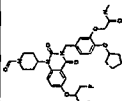
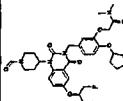
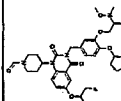
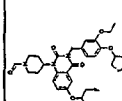
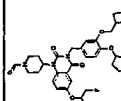
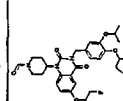
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMs MH+
154		1-{{1-[(benzyloxy)acetyl]azétidin-3-yl}-3-{3,4-diméthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	610
155		4-[3-(4-éthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	502
156		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(piperidin-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	555
157		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-(morpholin-4-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	557
158		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	557
159		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-(2-morpholin-4-yléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	587
160		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-morpholin-4-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	543

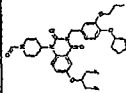
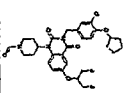
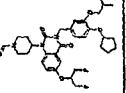
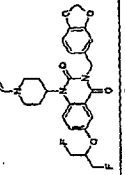
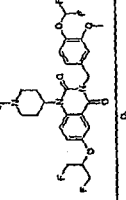
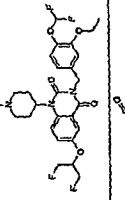
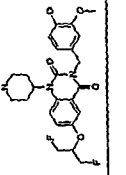
95

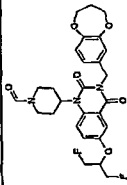
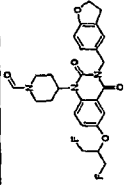
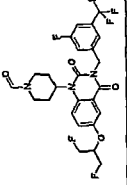
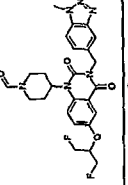
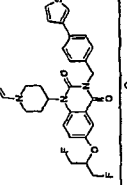
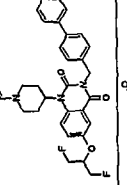
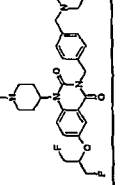
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
161		4-[3-(1-benzofur-6-ylmethyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	498
162		4-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)benzyl]piperazine-1-carboxylate de 1, 1-diméthyléthyle	656
163		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(6-méthoxy-pyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	489
164		4-[3-[3-chloro-4-(1-méthyléthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	550
165		4-[3-(biphényl-4-ylmethyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	534
166		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(méthylsulfonyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	504
167		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-3-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	535

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
168		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(3-pyrrolidin-1-ylbenzyl)}-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	527
169		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-fluoro-3-méthoxybenzyl)}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	506
170		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-méthylbenzyl)}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	502
171		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-méthyl-3-(trifluorométhyl)benzyl]}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	540
172		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{4-{4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl}benzyl}}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	570
173		4-{3-{4-(cyclopentyl)oxy}-3-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]benzyl}}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	636
174		3-[3,4-bis(cyclopentyl)oxy]benzyl]-1-(1-éthénylpipéridin-4-yl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	626

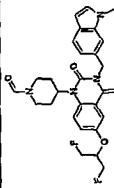
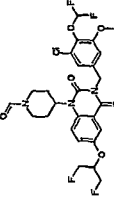
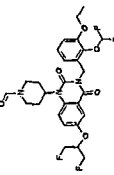
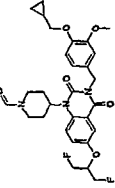
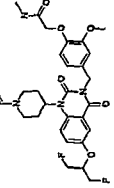
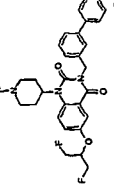
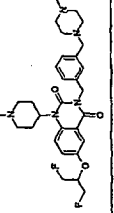
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
175		2-[2-(cyclopentylthio)-5-((6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl)phénoxy]acétamide	615
176		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	540
177		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(méthylsulfonyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	536
178		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-propoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	546
179		4-[3-(3-chloro-4-éthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	536
180		4-{3-[4-(1,1-diméthyléthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	530
181		4-(6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorométhoxy)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	542

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
182		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	544
183		2-[2-(cyclopentylloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N-méthylacétamide	629
184		2-[2-(cyclopentylloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N,N-diméthylacétamide	643
185		2-[2-(cyclopentylloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N-méthoxy-N-méthylacétamide	659
186		4-[3-[4-(cyclopentylloxy)-3-éthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	586
187		4-[3-[3-(cyclobutylméthoxy)-4-(cyclopentylloxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	626
188		4-[3-[4-(cyclopentylloxy)-3-(1-méthyléthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	600

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
189		4-{3-[4-(cyclopentylloxy)-3-propoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	600
190		4-{3-[4-(cyclopentylloxy)-3-hydroxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	558
191		4-{3-[4-(cyclopentylloxy)-3-(2-méthylpropoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	614
192		4-[3-(1,3-benzodioxol-5-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	502
193		4-[3-[4-(difluorométhoxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	554
194		4-[3-[4-(difluorométhoxy)-3-éthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	568
195		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	504

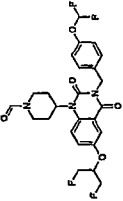
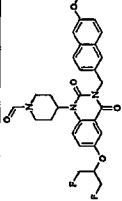
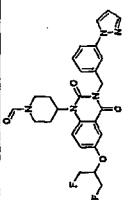
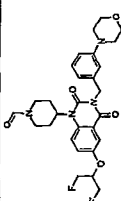
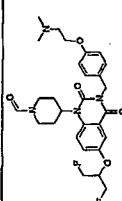
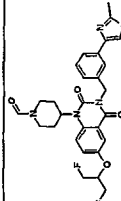
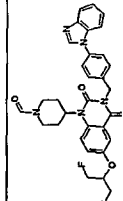
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
196		4-[3-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépin-7-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	530
197		4-[3-(2,3-dihydro-1-benzofur-5-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	500
198		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	544
199		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-1H-benzotriazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	513
200		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-3-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	540
201		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-4-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	535
202		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(pipérazin-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	555

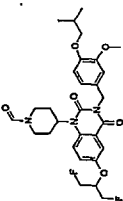
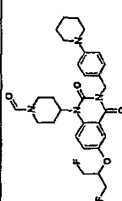
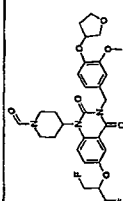
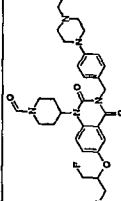
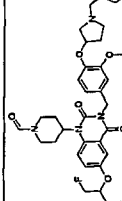
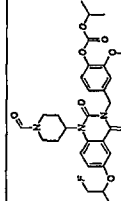
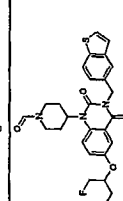
101

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
203		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-1H-indol-6-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	511
204		4-{3-[3-chloro-4-(difluorométhoxy)-5-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	588
205		4-{3-[2-(difluorométhoxy)-3-éthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	568
206		4-{3-[4-(cyclopropylméthoxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	558
207		2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}-2-méthoxyphénoxy]-N-méthylacétamide	575
208		4-[3-(biphényl-3-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	534
209		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]benzyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	570

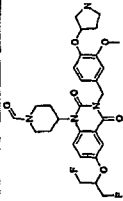
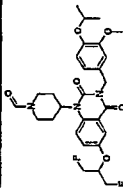
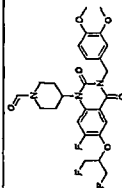
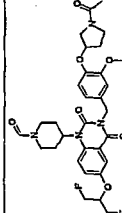
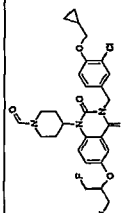
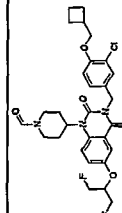
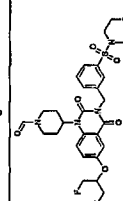
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVM MH+
210		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	525
211		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(2-morpholin-4-yléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	587
212		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	524
213		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-2-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	535
214		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(3-pipéridin-1-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	541
215		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-2-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	540
216		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(quinoléin-7-ylméthyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	509

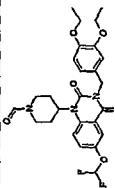
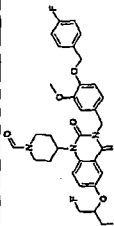
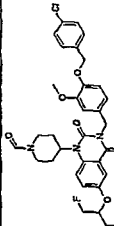
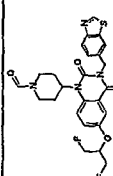
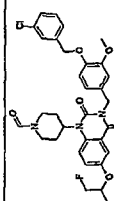
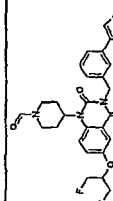
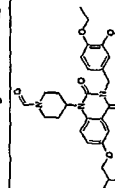
103.

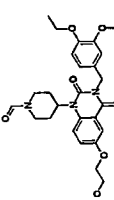
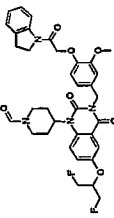
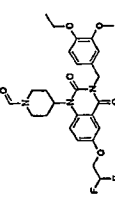
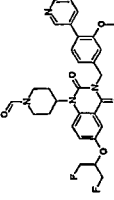
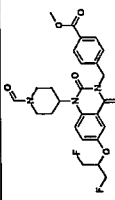
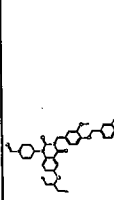
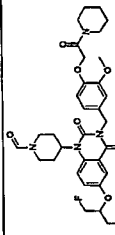
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
217		4-{3-[4-(difluorométhoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	524
218		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(6-méthoxynaphthalén-2-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	538
219		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	524
220		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-morpholin-4-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	543
221		4-[3-{4-[2-(diméthylamino)éthoxy]benzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	545
222		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	555
223		4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	574

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
224		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-méthylpropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	560
225		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pipéridin-1-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	541
226		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(tétrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	574
227		4-{3-[4-(4-éthylpipérazin-1-yl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	570
228		4-{3-[4-{1-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)oxy}-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	663
229		carbonate de 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl-2-méthoxyphényle et de 1-méthyléthyle	590
230		4-{3-(1-benzothiophén-5-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	514

105

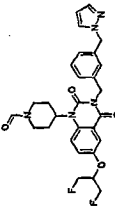
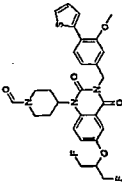
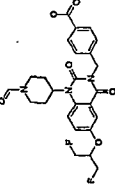
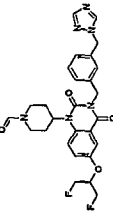
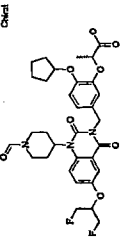
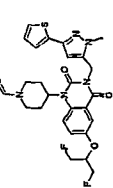
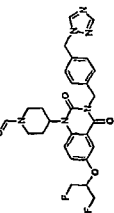
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
231		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(pyrrolidin-3-yloxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	573
232		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(1-méthyléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	546
233		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	536
234		4-[3-{4-[(1-acétylpyrrolidin-3-yloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	615
235		4-{3-[3-chloro-4-(cyclopropylméthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	562
236		4-{3-[3-chloro-4-(cyclobutylméthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	576
237		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	607

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
238		4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-6-(difluorométhoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	518
239		4-[3-{4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	612
240		4-[3-{4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	628
241		4-[3-(1,3-benzothiazol-6-ylméthyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	515
242		4-[3-{4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	628
243		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(3-thiophén-3-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	540
244		4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	532

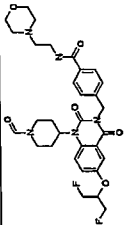
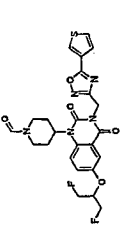
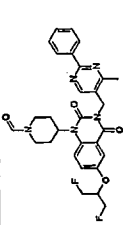
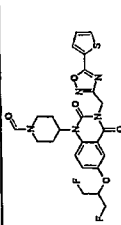
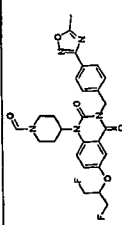
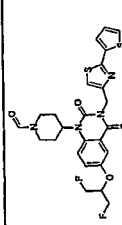
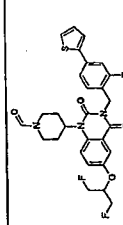
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
245		4-[3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	498
246		4-[3-{4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthoxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	663
247		4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	518
248		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-pyridin-3-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	565
249		4-[(6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]benzoate de méthyle	516
250		4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	662
251		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-oxo-2-pipéridin-1-yléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	629

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
252		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-pyrimidin-5-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	566
253		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(4-fluoro-2-méthoxybiphényl-4-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	582
254		4-{3-[3-éthoxy-4-(thiophén-2-ylméthoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	614
255		4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	514
256		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(3-fluoro-2-hydroxypropoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	516
257		4-[(4-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2-(méthoxycarbonyl)phényl)amino]piperidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle	429
258		4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	516

109

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
259		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pyrazol-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	538
260		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-thiophén-2-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	570
261		acide 4-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)benzoïque	502
262		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	539
263		acide (2R)-2-[2-(cyclopentyl)oxy]-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]propanoïque	630
264		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-3-thiophén-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	544
265		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	539

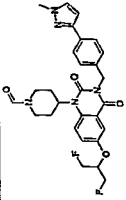
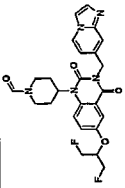
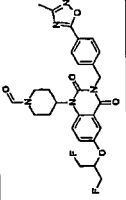
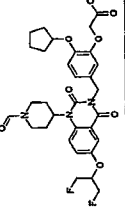
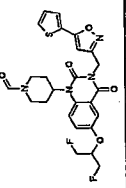
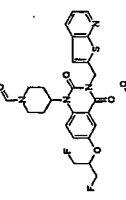
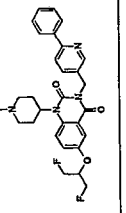
110

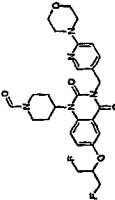
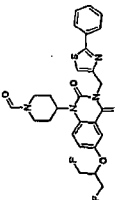
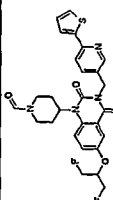
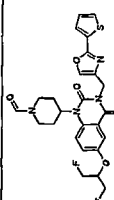
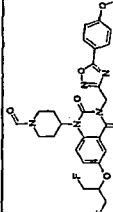
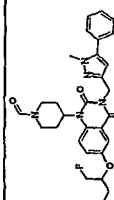
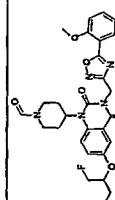
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
266		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)benzamide	614
267		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-yl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)méthyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	532
268		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(4-méthyl-2-phénylpyrimidin-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	550
269		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(5-thiophén-2-yl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	532
270		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	540
271		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(2-thiophén-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	547
272		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(2-fluoro-4-thiophén-2-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	558

P 11

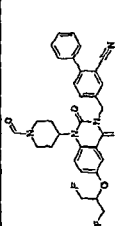
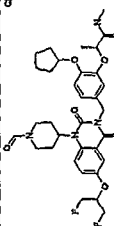
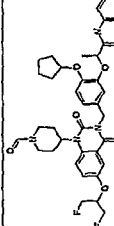
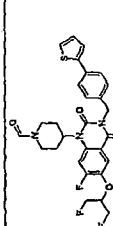
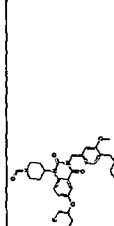
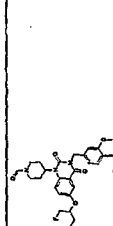
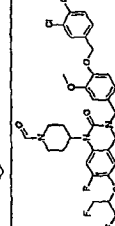
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
273		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-5-thiophén-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	544
274		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(3-thiophén-2-yl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	532
275		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	536
276		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-3-phényl-1H-pyrazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	538
277		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(5-phényl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	526
278		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	525
279		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(2-thiophén-2-ylpyrimidin-5-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	542

112

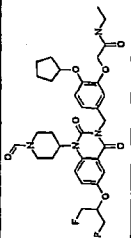
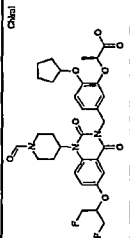
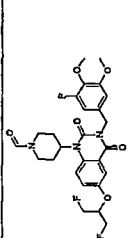
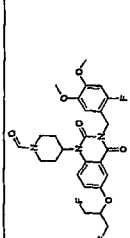
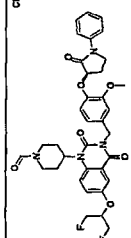
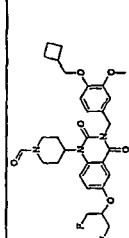
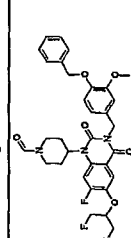
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVIMS MH+
280		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	538
281		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	598
282		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	540
283		acide [2-(cyclopentyl)oxy]-5-[(6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]phénoxy]acétique	616
284		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(5-thiophén-2-ylisoxazol-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	531
285		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(thiéno[2,3-b]pyridin-2-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	514
286		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-phénylpyridin-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	535

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVM/MS MH+
287		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	544
288		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(2-phényl-1,3-thiazol-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	541
289		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-thiophén-2-ylpyridin-3-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	541
290		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[(2-thiophén-2-yl-1,3-oxazol-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	531
291		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[5-(4-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	556
292		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-5-phényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	538
293		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[5-(2-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	556

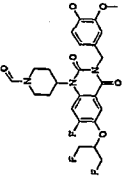
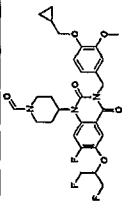
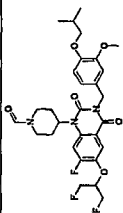
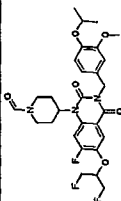
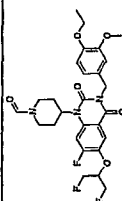
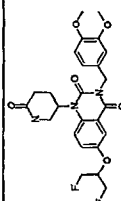
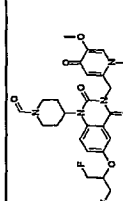
114

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUIMS MH+
294		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)biphényl-2-carbonitrile	559
295		(2R)-2-[2-(cyclopentyl)oxy]-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénol-N-méthylpropanamide	643
296		(2R)-2-[2-(cyclopentyl)oxy]-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénol-N-phénylpropanamide	705
297		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-2-ylbenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	558
298		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(morpholin-4-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	587
299		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(pipéridin-1-ylméthyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	585
300		4-{3-[4-({3,4-dichlorobenzyl}oxy)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	680

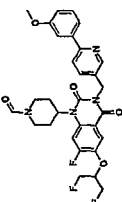
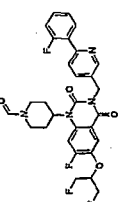
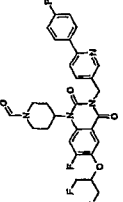
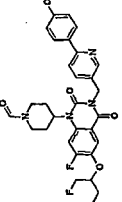
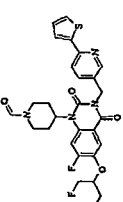
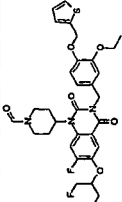
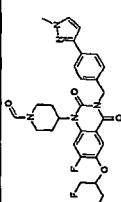
115

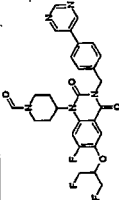
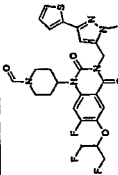
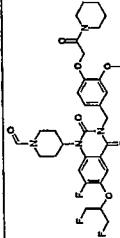
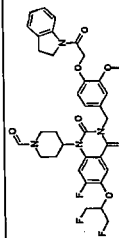
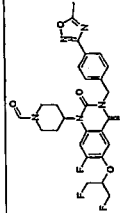
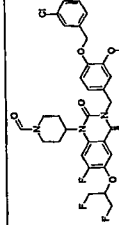
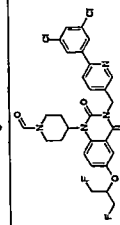
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
301		2-[2-(cyclopentyl)oxy]-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]-N-éthylacétamide	643
302		acide (2S)-2-[2-(cyclopentyl)oxy]-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}méthyl)phénoxy]propanoïque	630
303		4-[3-(3-fluoro-4,5-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	536
304		4-[3-(2-fluoro-4,5-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	536
305		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-[[{(3R)-2-oxo-1-phénylpyrrolidin-3-yl]oxy}benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	663
306		4-[3-[4-(cyclobutylméthoxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	572
307		4-[3-[4-(benzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	612

286

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMs MH+
308		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	522
309		4-{3-[4-(cyclopropylméthoxy)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	576
310		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-méthylpropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	578
311		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(1-méthyléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	564
312		4-[3-(4-éthoxy-3-méthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	550
313		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(6-oxopipéridin-3-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	504
314		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(5-méthoxy-1-méthyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	519

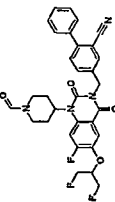
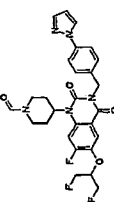
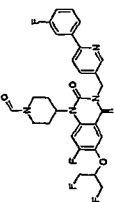
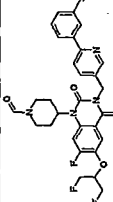
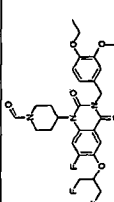
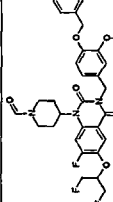
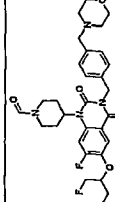
117

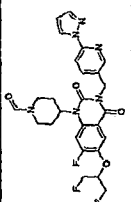
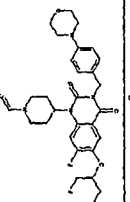
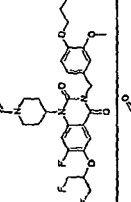
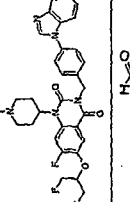
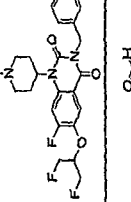
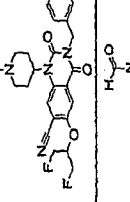
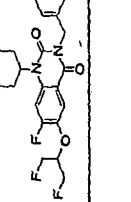
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
315		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[6-(3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	583
316		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[6-(2-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	571
317		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[6-(4-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	571
318		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[6-(4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	583
319		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[[6-(thiophén-2-yl)pyridin-3-yl]méthyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	559
320		4-{3-[3-éthoxy-4-(thiophén-2-yl)méthoxy]benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	632
321		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[[4-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	556

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
322		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl))-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	554
323		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[(1-méthyl-3-thiophén-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)méthyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	562
324		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[3-méthoxy-4-(2-oxo-2-pipéridin-1-yléthoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	647
325		4-[3-{4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthoxy]-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	681
326		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	558
327		4-[3-{4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	646
328		4-[3-{[6-(3,5-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	603

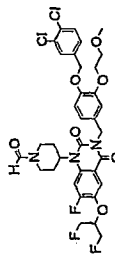
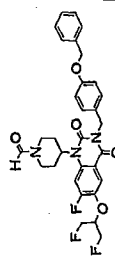
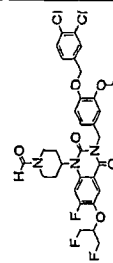
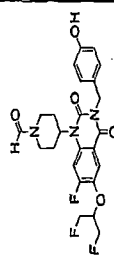
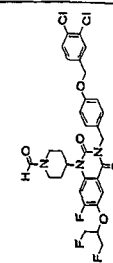
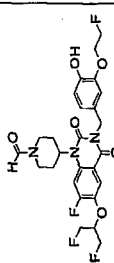
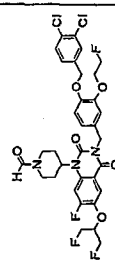
118.

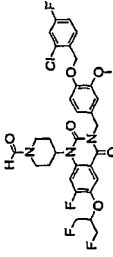
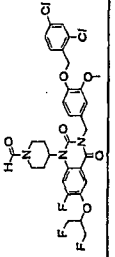
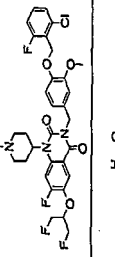
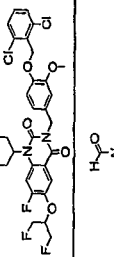
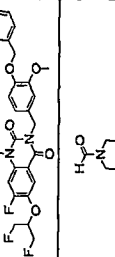
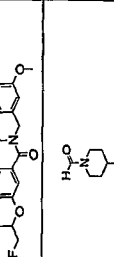
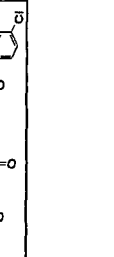
519

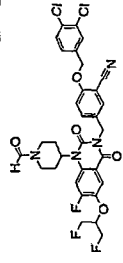
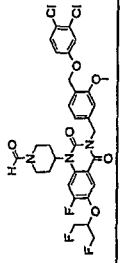
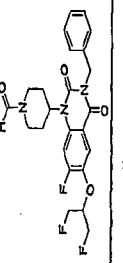
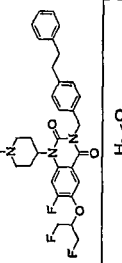
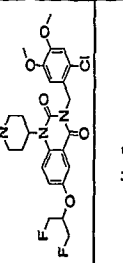
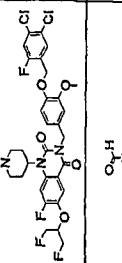
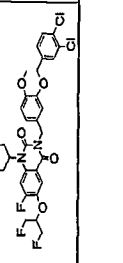
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
329		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}biphényl-2-carbonitrile	577
330		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	542
331		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-{{6-(3-fluorophényl)pyridin-3-yl}méthyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	571
332		3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}pyridin-2-yl]benzonitrile	578
333		4-[3-(3,4-diéthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	564
334		4-[3-(4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	646
335		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	575

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVIMS MH+
336		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pyrazol-1-yl)]pipéridine-1-carbaldéhyde y])méthyl}-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	543
337		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-morpholin-4-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)]pipéridine-1-carbaldéhyde	561
338		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-propoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)]pipéridine-1-carbaldéhyde	564
339		4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)]pipéridine-1-carbaldéhyde	592
340		5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl)-2-méthoxybenzonitrile	531
341		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-7-carbonitrile	543
342		4-{3-(4-bromobenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)]pipéridine-1-carbaldéhyde	554

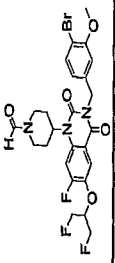
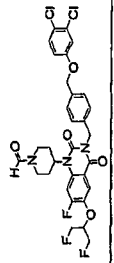
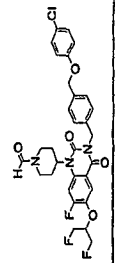
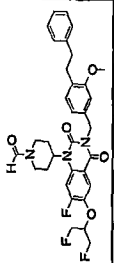
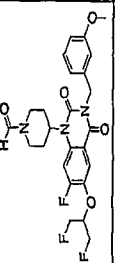
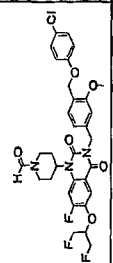
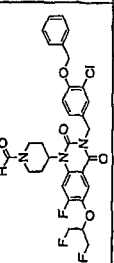
121

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
343		4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-(2-méthoxyéthoxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	724
344		4-{3-[4-(benzyloxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	582
345		4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	694
346		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-hydroxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	492
347		4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	650
348		4-{7-fluoro-6-[3-(2-fluoroéthoxy)-4-hydroxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	554
349		4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-(2-fluoroéthoxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	712

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
350		4-[3-{4-[(2-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	664
351		4-[3-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680
352		4-[3-{4-[(2-chloro-6-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	664
353		4-[3-{4-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680
354		4-[3-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	646
355		4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	630
356		4-[3-{3-[3,4-dichlorobenzyl)oxy]benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	650

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
357		2-[(3,4-dichlorobenzoyl)oxy]-5-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]benzonitrile	675
358		4-[3-{4-[(3,4-dichlorophénoxy)méthyl]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680
359		4-{3-benzyl-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	476
360		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(2-phényléthyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	580
361		4-[3-(2-chloro-4,5-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	552
362		4-[3-{4-[(4,5-dichloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	698
363		4-[3-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-4-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680

124

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVM MH+
364		4-[3-(4-bromo-3-méthoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde dihydroquinazolin-1(2H)-yl]	584
365		4-[3-{4-[(3,4-dichlorophenoxy)méthyl]benzyl}-7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde 2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]	650
366		4-[3-{4-[(4-chlorophénoxy)méthyl]benzyl}-7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]	616
367		4-[7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]	610
368		4-[7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]	506
369		4-[3-{4-[(4-chlorophénoxy)méthyl]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde (fluorométhyl)éthoxy]	646
370		4-[3-{4-(benzyloxy)-3-chlorobenzyl}-7-fluoro-6-[2-(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde 3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]	616

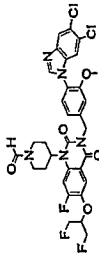
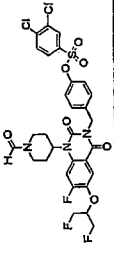
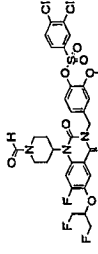
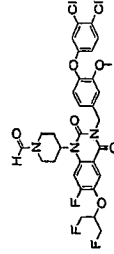
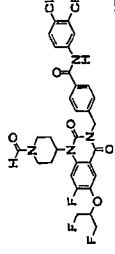
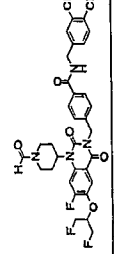
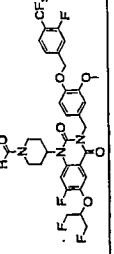
125

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
371		4-[3-{3-chloro-4-[(4-chlorobenzoyl)oxy]-5-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	694
372		4-[3-{4-[(2,4-dichlorobenzoyl)oxy]benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	650
373		4-[3-{3-chloro-4-[(2,4-dichlorobenzoyl)oxy]-5-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	728
374		4-[3-{4-(benzoyloxy)-3-chloro-5-éthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	660
375		4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobenzoyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	630
376		4-[3-{4-[(3,5-dichlorobenzoyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680
377		4-[3-{4-[(4-chloro-3-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	714

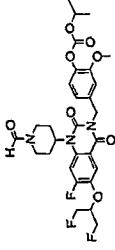
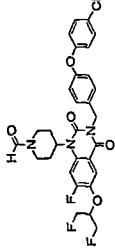
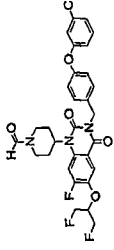
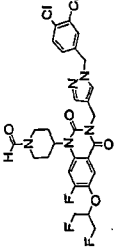
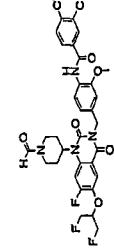
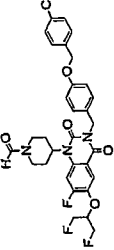
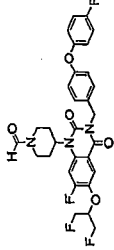
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVM MH+
378		4-[3-{4-[(3-chlorophénoxy)méthyl]benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	616
379		4-[3-{4-[(3-chlorophénoxy)méthyl]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	646
380		4-[3-{4-[(3,5-difluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	648
381		4-[3-{4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680
382		4-[3-{4-[(3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	664
383		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(3-méthoxy-4-[4-(trifluorométhyl)benzyl]oxy]benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680
384		4-[3-{4-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	680

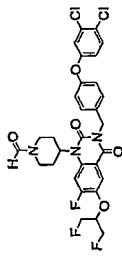
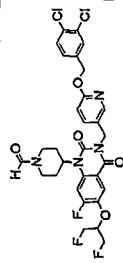
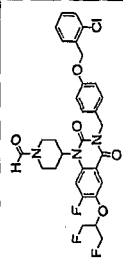
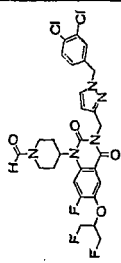
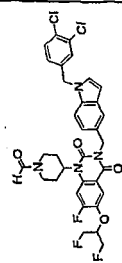
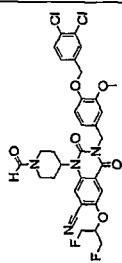
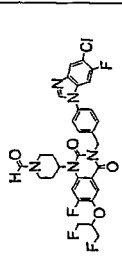
127

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVM MH+
385		4-[[4-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]-2-méthoxyphénoxy]méthyl]benzonitrile	637
386		3-[[4-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl]-2-méthoxyphénoxy]méthyl]benzonitrile	637
387		4-[3-{4-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	664
388		4-[3-{4-[(3,4-dichlorophényl)éthoxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	694
389		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-[(3-hydroxybenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldéhyde	696
390		4-[7-fluoro-3-[4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	630
391		4-[3-{4-[(3,4-difluorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	648

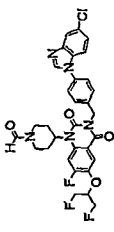
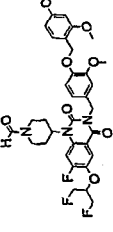
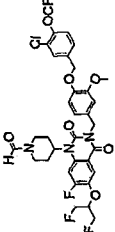
Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
392		4-{3-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	660
393		3,4-dichlorobenzènesulfonate de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}phényle	700
394		3,4-dichlorobenzènesulfonate de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}-2-méthoxyphényle	730
395		4-{3-[4-(3,4-dichlorophénoxy)-3-méthoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	666
396		N-(3,4-dichlorophényl)-4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}benzamide	645
397		N-(3,4-dichlorobenzyl)-4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)méthyl}benzamide	659
398		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-(4-{3-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl}oxy)-3-méthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde	698

129

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMS MH+
399		carbonate de 4-{[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl}-2-méthoxyphényle et de 1-méthyléthyle	608
400		4-{3-[4-(4-chlorophénoxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	602
401		4-{3-[4-(3-chlorophénoxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	602
402		4-[3-[[1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]méthyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	624
403		3,4-dichloro-N-[4-{[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]méthyl}-2-méthoxyphényl]benzamide	693
404		4-[3-[4-(4-chlorobenzyl)oxy]benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	616
405		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-3-[4-(4-fluorophénoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldéhyde	586

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCUVMs MH+
406		4-{3-[4-(3,4-dichlorophénoxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	636
407		4-[3-({6-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]pyridin-3-yl)méthyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	651
408		4-[3-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	616
409		4-[3-([1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]méthyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	624
410		4-[3-([1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-indol-5-yl]méthyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	673
411		3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-7-carbonitrile	687
412		4-{3-[4-(5-chloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	644

131

Composé No	STRUCTURE	NOMENCLATURE	MASSE LCU/MS MH+
413		4-{3-[4-(5-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	626
414		4-[3-{4-[(4-chloro-2-méthoxybenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	676
415		4-[3-{4-[(3-chloro-4-hydroxybenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	730

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances thérapeutiquement actives.

1) Mesure de l'activité inhibitrice des composés selon l'invention vis-à-vis de la PDE7

La capacité des composés de formule (I) à inhiber la PDE7 est mesurée à l'aide d'un essai enzymatique basé sur la séparation de l'AMPc radioactif (substrat de la PDE7) du 5'-AMP radioactif (produit de la réaction enzymatique) par chromatographie en couche mince sur polyéthylèneimine (PEI) cellulose, après arrêt de la réaction enzymatique. Le 5'-AMP est extrait quantitativement de la PEI cellulose et sa radioactivité mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

L'activité inhibitrice des composés de formule (I) vis-à-vis de la PDE7 est représentée par la constante d'inhibition CI_{50} , définie comme la concentration du composé (inhibiteur) testé dans l'essai qui permet de réduire de 50% l'activité enzymatique de la PDE7. Plus les valeurs de CI_{50} sont faibles, plus les composés sont de puissants inhibiteurs.

Matériel

Le [^3H]-AMPc (NET 275; 25 à 40 Ci/mme) a été acheté chez Perkin Elmer (NEN Life Sciences, Boston, Etats-Unis), le rolipram chez Sigma (St Louis, MO, Etats-Unis), les feuilles de polyéthylèneimine cellulose F en plastique pour chromatographie sur couche mince chez Merck (Darmstadt, Allemagne). Tous les autres produits utilisés sont d'origine commerciale.

Enzyme

La PDE7 humaine a été partiellement purifiée à partir de la lignée cellulaire HUT-78 en suivant une méthode analogue à celle décrite par Bloom et Beavo (Proc Natl Acad Sci USA, (1996) 93, 14188-14192). La préparation d'enzyme obtenue est conservée à -80°C dans un tampon contenant 20 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 5 mM de $MgCl_2$, 4 mM d'EDTA, 1 mM de dithiothréitol et 20% de glycérol. La PDE7 partiellement purifiée étant contaminée par de la PDE4, il est nécessaire d'ajouter 10 μM de rolipram (inhibiteur sélectif de PDE4) dans l'essai enzymatique pour inhiber totalement l'activité PDE4. La constante de Michaelis (K_m) de la PDE7 pour l'AMPc, mesurée à l'aide de l'essai radiochimique décrit ci-après, est de 21 nM.

Solutions de composés selon l'invention

Les composés de formule (I) à tester comme inhibiteurs de PDE7 sont mis en solution dans le DMSO à une concentration de 10 mM. Ces solutions sont ensuite diluées en cascade dans le DMSO pour obtenir des solutions de concentrations désirées. Ces dernières sont ensuite diluées au vingtième dans le tampon d'essai pour donner des solutions à 5% de DMSO. Ces dernières sont finalement diluées au cinquième dans l'essai enzymatique.

La solution de rolipram (ajouté dans l'essai pour inhiber totalement l'activité PDE4 contaminante) est préparée de manière identique et apporte 1% de DMSO dans l'essai enzymatique.

Essai enzymatique PDE7

L'essai est réalisé dans des tubes Eppendorf de 1,5 ml contenant 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM d'EGTA, 0,5 mg/ml d'albumine de sérum de boeuf, 0,063 μCi de $[^3H]$ -AMPc (correspondant à une concentration d'AMPc comprise entre 15 et 25 nM), 10 μM de rolipram et la PDE7 dans un volume final de 100 μl . L'essai est réalisé en absence (échantillon témoin) ou en présence (échantillon traité) des composés testés comme inhibiteurs de PDE7. La concentration finale de DMSO dans l'essai est de 2%. La réaction est initiée par addition d'enzyme et les échantillons sont maintenus à température ambiante pendant 30 minutes. La dilution enzymatique est ajustée de façon à obtenir un taux de conversion de 10 à 15%. La réaction enzymatique est arrêtée par immersion des tubes Eppendorf bouchés dans un bain-marie à 100°C pendant 3 minutes. Des blancs (réaction arrêtée immédiatement après addition de l'enzyme) sont inclus dans chaque expérience. Les échantillons sont ensuite centrifugés à 10,000xg pendant 1 minute et une part aliquote de 10 μl de surnageant est déposée à 2 cm du bord inférieur d'une feuille de PEI cellulose sur laquelle 10 μg d'AMPc et 10 μg de 5'-AMP ont été préalablement déposés. Pour faciliter la migration et le découpage ultérieur des bandes de PEI cellulose contenant le 5'-AMP, 18 voies de migration d'1 cm de largeur sont délimitées par plaque en grattant la cellulose avec une spatule sur 1 mm de largeur. Les plaques sont développées sur toute leur longueur avec une solution 0,30 M de LiCl dans l'eau par chromatographie ascendante. Le 5'-AMP ($R_f = 0,20$) et l'AMPc ($R_f = 0,47$) sont visualisés sous lumière U.V. à 254 nm. Les bandes de PEI cellulose contenant le 5'-AMP sont découpées et le nucléotide est extrait quantitativement dans des fioles de comptage avec 2 ml d'une solution contenant 16 M d'acide formique et 2 M de formate d'ammonium dans l'eau (agitateur rotatif pendant 15 min). Après ajout de 10 ml de liquide à scintillation (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la radioactivité est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (modèle 1414, Perkin Elmer / Wallac). Chaque essai est réalisé en double. La radioactivité spécifiquement associée au 5'-AMP formé dans la réaction enzymatique est obtenue en

soustrayant la valeur moyenne des blancs de la valeur moyenne des témoins (ou des raités).

Le pourcentage d'inhibition de la PDE7 à une concentration donnée du composé testé (inhibiteur) est calculé à l'aide de l'équation : $I\% = \frac{[\text{valeur moyenne des témoins} - \text{valeur moyenne des traités}]}{[\text{valeur moyenne des témoins} - \text{valeur moyenne des blancs}]} \times 100$

La CI_{50} est la concentration du composé (inhibiteur) testé dans l'essai qui permet de réduire de 50% l'activité enzymatique de la PDE7.

Résultats

A titre d'exemples illustratifs et non limitatifs, les quinazolinediones suivantes inhibent la PDE7 avec les valeurs de CI_{50} indiquées ci-après:

Composé	CI_{50} (μM)
n°16 : 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	0.015
n°11 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	0.039
n°72 : 4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	0.089
n°77 : N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpyrrolidin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide	0.82
n°97 : 4-[5,7-dichloro-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	0.061
n°111 : 4-[6-(difluorométhoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde	0.0067

2) Mesure de l'activité inhibitrice des composés selon l'invention vis-à-vis de la PDE8

En utilisant pour PDE8 un essai enzymatique équivalent à celui décrit pour PDE7, on obtient les valeurs suivantes de CI_{50} :

Composé	CI_{50} PDE7 (μM)	CI_{50} PDE8 (μM)
N° 11	0.039	0.14
N° 251	0.046	0.39
N° 294	0.037	0.015

3) Inhibition de la prolifération des cellules T

Isolement des cellules mononucléaires du sang périphérique (=PBMNCs).

Les cellules mononucléaires du sang périphérique humain (human peripheral blood mononuclear cells, abréviation PBMNCs) ont été séparées du sang de donneurs sains à l'aide d'un gradient de centrifugation sur Ficoll-Paque™ Plus (GE Healthcare Bio-Sciences AB code 17-1440-03, Uppsala). Un mélange de 5,0 ml de sang et de 5,0ml de tampon phosphate salin (PBS Gibco 14190) a été déposé sur 10,0ml de Ficoll-Paque dans un tube de 50 ml Blue max (Becton Dickinson 352070), et centrifugé à 900g pendant 30 min. L'anneau de PBMNCs a été prélevé, lavé dans du PBS, puis centrifugé à 900g pendant 10 minutes. Finalement les PBMNCs ont été suspendus ($2,5 \times 10^5$ cellules/ ml) dans un milieu complet RPMI 1640+Glutamax (Gibco 61870) additionné de 10% de FCS, dont le complément a été inactivé à la chaleur, et de Pénicilline-Streptomycine (Gibco 15140).

Mesure de la prolifération par incorporation de [^3H]- thymidine.

Les PBMNCs ont été cultivés dans des plaques à 96 puits à fond plat, à raison de $0,5 \times 10^5$ cellules/ puits dans 200µl de milieu complet RPMI1640. Les cellules ont été activées par deux anticorps monoclonaux, l'un de spécificité anti-CD3, 20 ng/ml (Pharmingen 555329) et l'autre de spécificité anti-CD28, 200 ng/ml (Pharmingen 555725), en présence d'inhibiteurs de PDE7 à cinq concentrations différentes, 10µM, 3,3µM, 1,1µM, 0,36µM et 0,12 µM, ou de cyclosporine A servant de témoin positif de l'arrêt de la prolifération. Les deux anticorps monoclonaux employés simultanément induisent une intensité accrue de la réponse transcriptionnelle des cellules T activées via le CD3 seul (Diehn M. et al 2002. Genomic expression programs and the integration of the CD28 costimulatory signal in T cell activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11796-11801). De plus, les deux anticorps employés miment la condition optimale de l'activation in vivo qui met en oeuvre le TCR et le corécepteur CD28. Après 72 heures à 37°C dans 5% de CO₂ et 90% d'air humidifié, les cultures ont été marquées par 1µCi [méthyl- ^3H] thymidine (Amersham TRK120). Après 8 heures d'incubation supplémentaire, les PBMNCs ont été recueillies sur un collecteur de cellules Tomtec (Wallac) en utilisant un filtre en fibres de verre (Wallac 1450-421), et l'incorporation de la [^3H]-thymidine dans le noyau des cellules a été mesurée à l'aide d'un Microbeta 1450-Trilux (Wallac). L'inhibition de la prolifération, exprimée en pourcentage, a été calculée en utilisant

l'équation suivante: $100 - (\text{valeur moyenne cpm des cellules en présence du composé} / \text{valeur moyenne cpm des cellules en l'absence du composé}) \times 100$.

Résultats

Les activités inhibitrices des composés de formule (I) selon l'invention pour la prolifération correspondent à des valeurs de CI_{50} (concentration de l'inhibiteur provoquant 50% de réduction de l'incorporation de la $[^3H]$ -thymidine dans les noyaux des cellules). Plus les valeurs de CI_{50} sont faibles, plus les composés sont des inhibiteurs puissants de la prolifération des lymphocytes T.

Les quinazolinediones suivantes inhibent la prolifération des PBMNCs avec des valeurs de CI_{50} indiquées ci-après (moyenne des trois expériences) :

Composé	CI_{50} (μM)
n°1: (2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile)	0.4μM
n°11: (4-[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde)	0.9μM
n°16 : (4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde)	1.3μM

Les composés selon l'invention présentent de bonnes propriétés pharmacologiques et sont particulièrement aptes à être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de PDE7, ou pour certains des composés de l'invention, de médicaments inhibiteurs de PDE7 et de PDE8.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a donc pour objet des médicaments qui comprennent au moins un composé de formule (I).

Les composés selon l'invention peuvent être utiles notamment dans le traitement et/ou la prévention des maladies inflammatoires ou immuno-inflammatoires incluant par exemple l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD), la rhinite allergique, les allergies, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la myasthénie grave, la dermatite atopique, le psoriasis, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, la sclérose en plaques, dans le traitement des transplantations d'organes, dans le traitement et/ou la prévention de certains types de cancers tels que l'ostéosarcome ou de l'adénocarcinome, dans le traitement et/ou la prévention des

maladies de l'os telles que l'ostéopénie ou l'ostéoporose, dans le traitement et/ou la prévention de la insuffisance aigue, ou dans le traitement et/ou la prévention de la douleur, en particulier la douleur neuropathique et la douleur viscérale.

L'utilisation des composés de formule générale (I), pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies mentionnées ci-dessus fait partie intégrante de l'invention, et en particulier les composés de formule (I) choisis parmi les composés n° 1 à 6, 11 à 14, 16, 20, 22 à 25, 32 à 43, 47 à 52, 55 à 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 à 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 à 118, 124, 130, 131, 133 à 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 à 167, 170, 175, 178, 183 à 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 à 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 à 280, 282, 283, 285 à 287, 289, 292, 294, 295, 287 à 302, 305 à 312, 315 à 345, 349 à 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 à 377, 379 à 394, et 403.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé de formule (I) selon l'invention, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé n°1 (2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-formylpipéridin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile)	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

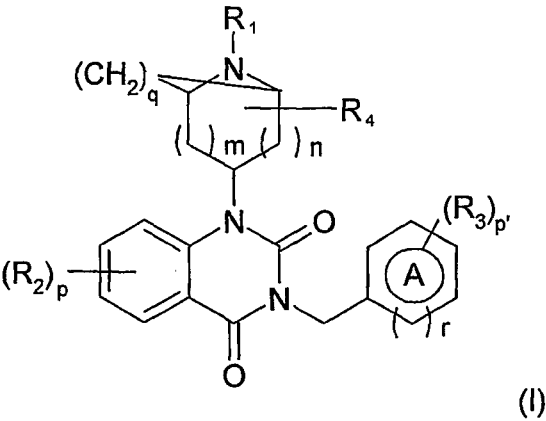
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,5 mg à 800 mg de principe actif par individu, plus particulièrement de 0,5 mg à 200 mg, selon la forme galénique.

Il peut y avoir des cas où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement et/ou de prévention des pathologies indiquées ci-dessus qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou d'un de ses hydrates ou solvats.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

— A représente un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle;

— R₁ représente :

- un atome d'hydrogène,
- -C(O)R dans lequel R est un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alcoxy, un groupe aryle, un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, ledit alkyle étant éventuellement substitué par :
 - . un ou plusieurs groupe(s) hydroxy,
 - . un groupe benzyloxy,
 - . un groupe (C₁-C₆) alcoxy, éventuellement substitué par un aryle, ou
 - . un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué;

— R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un -NH₂, ou bien par un groupe -NHC(O)Rb,
- un groupe -ORa dans lequel Ra représente :
 - . un atome d'hydrogène,

- . un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe aryle et/ou par un ou plusieurs groupe(s) cyano,
- . un groupe (C₂-C₆) alcynyle,
- . un groupe aryle ;

— R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupe hydroxy,
- un groupe cyano,
- un groupe -SCF₃,
- un groupe nitro,
- un groupe oxo,
- un groupe -S(O)₀₋₂-alkyle, un groupe -S(O)₀₋₂-hétérocycloalkyle, un groupe -O-SO₂-aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;
- un groupe -alkyl-amino-alkyle ou -cycloalkyl-amino-alkyle, chacun éventuellement substitué sur l'alkyle terminal,
- un groupe sulfonamide éventuellement substitué,
- un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, ledit groupe étant monocyclique ou polycyclique et étant de plus éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alkyle, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par :
 - un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
 - un groupe aryle pouvant être substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy,
 - un groupe hétéroaryle,
 - un ou plusieurs groupe(s) hydroxy pouvant être substitué(s) par un groupe aryle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou
 - un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe CO(O)Ra, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
- un groupe -C(O)NRbRc,
- un groupe -C(O)ORc, ou un groupe -O-C(O)ORc
- un groupe (C₁-C₆) alcoxy, éventuellement substitué par
 - un groupe amino-alkyle,

- un groupe amino-cycloalkyle,
- un groupe cycloalkyle,
- un groupe hétérocycloalkyle
- un groupe hétéroaryle monocyclique ou polycyclique,
- un ou plusieurs groupement(s) hydroxy,
- un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
- un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- un groupe -C(O)OR_c,
- un groupe -C(O)NR_bR_c,
- un groupe oxo, et/ou
- un groupe aryle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, un groupe cyano, un groupe (C₁-C₆) alcoxy, un groupe -O-halogénoalkyle et/ou par un groupe halogénoalkyle,
- un groupe -O-cycloalkyle, un groupe -O-aryle, ou un groupe -O-hétérocycloalkyle, chacun éventuellement substitué par
 - un groupe aryle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
 - un groupe oxo,
 - un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et/ou
 - un groupe (C₁-C₆) alkyle, lui-même pouvant être substitué par un groupe aryle et/ou un groupe oxo,
- un groupe -NH-CO-NH-aryle, un groupe -NH-CO-NH-hétéroaryle, ou un groupe -NH-CO-NH-(C₁-C₆) alkyle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, ou par un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- un groupe -N-(C₁-C₆) alkyle, le groupe (C₁-C₆) alkyle pouvant être substitué par
 - un ou plusieurs groupe(s) oxo, et/ou
 - un ou plusieurs groupe(s) aryle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs atome(s) d'halogène et/ou par un groupe SO₂,
- un groupe -NH-CO-aryle, un groupe -NH-CO-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

ou bien R₃ forme avec A un groupe hétéroaryle polycyclique éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alcoxy, un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un groupe aryle pouvant lui-même être substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

— R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe oxo, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle ;

— Rb représente :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, cyano, amino, hétérocycloalkyle, (C₁-C₆) alcoxy, ou par un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
- . un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle,
- . un groupe (C₂-C₆) alcynyle,
- . un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
- . un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène;

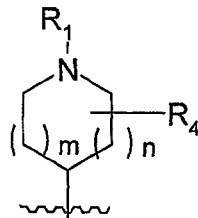
— Rc représente un atome d'hydrogène, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

ou alors Rb et Rc forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un groupe hétéroaryle polycyclique, ou un groupe hétérocycloalkyle ;

— m et n représentent indépendamment l'un de l'autre la valeur 0, 1 ou 2, étant entendu que $m+n \leq 3$;

— p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre la valeur 1, 2 ou 3, étant entendu que lorsque p est supérieur ou égal à 2, alors les groupes R₂ sont sur des atomes de carbone distincts et peuvent être différents les uns des autres, et lorsque p' est supérieur ou égal à 2 alors les groupes R₃ sont sur des atomes de carbone distincts et peuvent être différents les uns des autres;

— q représente la valeur 0 ou 2, étant entendu que lorsque q = 0, alors le groupe hétérocyclique azoté rattaché à l'azote situé en position 1 du noyau 2,4-dioxo-1,2,3,4 tétrahydroquinazoline n'est plus ponté et est du type :



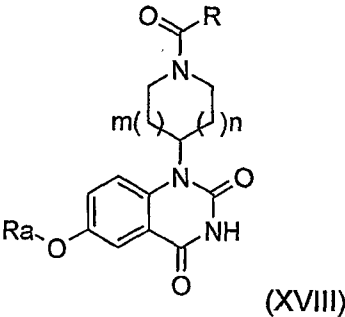
— r représente la valeur 0 ou 1.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que A représente un groupe phényle ou un groupe pyridyle.
3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que $q = 0$, m et $n = 1$.
4. Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_2 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, en particulier un méthyle substitué par un groupe $-NH-CO-R_b$, R_b étant tel que défini dans la revendication 1.
5. Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_2 représente un groupe $-OR_a$, R_a étant tel que défini dans la revendication 1.
6. Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_2 est un atome d'halogène, ou un cyano, ou un hydrogène, ou un hydroxyle, ou un (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un $-NH_2$, ou bien par un groupe $-NHC(O)R_b$.
7. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est un phényle, R_1 est un groupe $-C(O)R$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, q est égal à 0, n et m valent 1, et R_2 est $-OR_a$.
8. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est un phényle, R_1 est un groupe $-C(O)R$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, q est égal à 0, n et m valent 1, et R_2 est un méthyle substitué par le groupe $-NH-CO-R_b$, R_b étant tel que défini dans la revendication 1.
9. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est un phényle, R_1 est un groupe $-C(O)R$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, q est égal à 0, n et m valent 1, p est égal à 2, l'un des R_2 est $-OR_a$, R_a étant tel que défini dans la formule générale (I), et l'autre des R_2 est un atome d'halogène.
10. Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que le groupe R_2 est en position 6 du noyau 2,4-dioxo-1,2,3,4 tétrahydroquinazoline, et en ce qu'il peut de plus y avoir un groupe R_2 , identique ou différent, en position 7 du noyau 2,4-dioxo-1,2,3,4 tétrahydroquinazoline; à l'état de base,

d'hydrate ou de solvat, d'isomères ou de leurs mélanges.

11. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 choisi parmi les composés n° 1 à 6, 11 à 14, 16, 20, 22 à 25, 32 à 43, 47 à 52, 55 à 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 à 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 à 118, 124, 130, 131, 133 à 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 à 167, 170, 175, 178, 183 à 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 à 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 à 280, 282, 283, 285 à 287, 289, 292, 294, 295, 287 à 302, 305 à 312, 315 à 345, 349 à 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 à 377, 379 à 394, et 403.

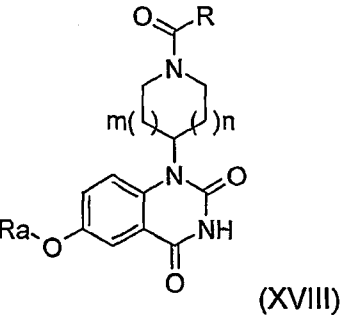
12. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule



dans laquelle R, Ra, m et n sont tels que définis dans la revendication 1, et dans laquelle il peut de plus y avoir un groupement R2, tel que défini pour les composés de formule (I), en position 7 de la structure quinazoline-dione,

avec un composé de formule (XIX) ou (XX) par une réaction d'alkylation ou de Mitsunobu, respectivement.

13. Composé de formule générale (XVIII)



dans laquelle R, Ra, m et n sont tels que définis dans la revendication 1, et dans laquelle il peut de plus y avoir un groupement R2, tel que défini pour les composés de formule (I),

en position 7 de la structure quinazoline-dione.

14. Composé de formule générale (XVIII) selon la revendication 12 choisi parmi le composé n° **32** 4-[6-(2,2-difluoroéthoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pipéridine-1-carbaldéhyde et le composé n° **55** 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}pipéridine-1-carbaldéhyde

; à l'état de base, d'hydrate, de solvat, ou de leurs mélanges.

15. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

16. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des maladies inflammatoires ou immuno-inflammatoires incluant l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD), la rhinite allergique, les allergies, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la myasthénie grave, la dermatite atopique, le psoriasis, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, la sclérose en plaques, dans le traitement des transplantations d'organes, dans le traitement et/ou à la prévention du cancer, en particulier de l'ostéosarcome ou de l'adénocarcinome, dans le traitement et/ou à la prévention des maladies de l'os, y compris l'ostéopénie et l'ostéoporose, dans le traitement et/ou à la prévention de la insuffisance aigue, dans le traitement et/ou à la prévention de la douleur, la douleur neuropathique et la douleur viscérale.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 17, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de la douleur neuropathique.

DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

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

La invención se refiere a los derivados de quinazolinadiona, inhibidores de la
fosfodiesterasa 7 (PDE7). Algunos de estos derivados inhiben igualmente la
fosfodiesterasa 8 (PDE8).

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

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

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

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

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

La PDE7A humana (Michaeli et al, J Biol Chem (1993) 268, 12925-12932; Han et
al, J Biol Chem (1997) 272, 16152-16157 ; Wang et al, Biochem Biophys Res Commun
(2000) 276, 1271-1277) y la PDE7B humana (Sasaki et al, Biochem Biophys Res
Commun (2000), 271, 575-583 ; Gardner et al, Biochem Biophys Res Commun (2000)
35 272, 186-192) hidrolizan selectivamente el AMPc con constantes de Michaelis (Km) de
0,1 a 0,2 μ M y de 0,13 a 0,2 μ M, respectivamente. La parte catalítica de la PDE7B
presenta aproximadamente 67% de homología con la de la PDE7A.

Se conocen tres variantes de corte y empalme para la PDE7A. Las PDE7A1 y

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

- 5 Los perfiles de distribución tisular de PDE7A y PDE7B son muy diferentes lo que sugiere que estas dos isoformas tienen funciones distintas desde el punto de vista fisiológico. Mientras que la PDE7A se expresa abundantemente en las células hematopoyéticas, los pulmones, la placenta, las células de Leydig, el bazo, los tubos colectores de los riñones y las suprarrenales, se detecta una fuerte expresión de PDE7B
- 10 en el páncreas, el corazón, el tiroides y los músculos del esqueleto (Giembycz y Smith, *Drugs Future* (2006) 31, 207-229). Sin embargo, en determinados tejidos se observa una co-expresión de los ARN mensajeros (ARNm) de la PDE7A y de la PDE7B. Es el caso de los osteoblastos (Ahlgren et al, *Cell Mol Biol Lett* (2005) 10, 305-319) y de determinadas regiones del cerebro : varias zonas de la corteza, el gyrus dentado, la
- 15 mayoría de los componentes del sistema olfativo, el estriato, numerosos núcleos del tálamo y las células piramidales del hipocampo (Miro et al, *Synapse* (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, *Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185). Por el contrario, en determinadas zonas del cerebro, solamente se expresa una de las dos isoformas. Así, sólo están presentes los ARNm de PDE7A en numerosos núcleos del tronco cerebral.
- 20 Asimismo, los ARNm de PDE7B están presentes en altas concentraciones en el núcleo accumbens y el núcleo dorsal motor del nervio vago mientras que los ARNm de PDE7A no se detectan (Miro et al, *Synapse* (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, *Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185).

- La proteína PDE7A1 está muy expresada en los linfocitos T de la sangre, las
- 25 líneas celulares epiteliales de los bronquios, los fibroblastos del pulmón y los eosinófilos (Smith et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2003) 284 : L279-L289). Varias publicaciones sugieren que la PDE7A podría jugar un papel en la activación de los linfocitos T (Li et al, *Science* (1999) 283, 848-851; Glavas et al, *PNAS* (2001) 98, 6319-6324; Nakata et al, *Clin Exp Immunol*, (2002) 128, 460-466; Smith et al, *Mol Pharmacol*
- 30 (2004) 66, 1679-1689). La proteína PDE7A1 también se expresa en las células que juegan un papel central en la patogénesis del asma y de la bronco-neumopatía crónica obstructiva (COPD), tales como los linfocitos T (CD4+ y CD8+), los monocitos, los neutrófilos, los macrófagos alveolares, las células de los músculos lisos de las vías aéreas y de los vasos pulmonares (Smith et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*
- 35 (2003) 284 : L279-L289). La localización de la PDE7A en las células proinflamatorias y las células del sistema inmunitario y su papel potencial en la activación de los linfocitos T sugieren que los inhibidores selectivos de PDE7 podrían tener aplicaciones en el campo de las enfermedades asociadas a los linfocitos T y en el de las enfermedades de las vías

pulmonares.

La proteína PDE7A está también presente en los linfocitos B y en la línea celular de linfocitos B WSU-CLL que proviene de un paciente que padece una leucemia linfocitaria crónica. El tratamiento de las células WSU-CLL con IC242, un inhibidor específico de PDE7, aumenta la expresión de la PDE7A (Lee et al, Cell Signal (2002) 14, 277-284). Por otra parte, se ha mostrado que la expresión de la proteína PDE7B es aproximadamente 5 a 90 veces más elevada en las células mononucleadas de la sangre periférica (PBMC) de pacientes que padecen leucemia linfocitaria crónica (CLL-PBMC) que en las PBMC aisladas de la sangre de sujetos normales (WO 2007/067946). El BRL-50481, un inhibidor selectivo de PDE7, induce de manera dependiente de la dosis la apoptosis de CLL-PBMC pero no tiene efecto en las PBMC de sujetos normales. Estas observaciones sugieren que los inhibidores selectivos de PDE7 podrían ser eficaces en el tratamiento de este tipo de leucemia.

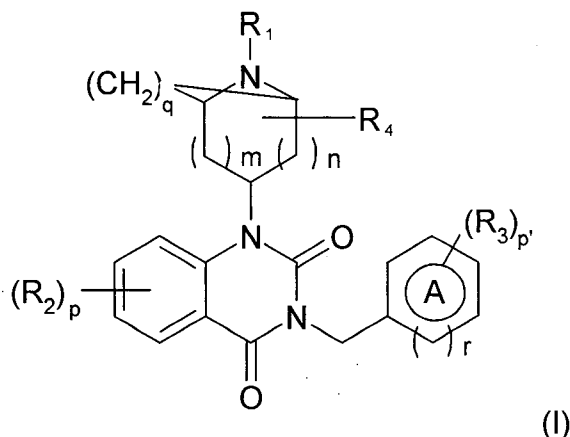
Los inhibidores selectivos de PDE4 aumentan la densidad mineral ósea en la rata y el ratón y sus efectos parecen asociados a una disminución de la actividad de los osteoclastos y a un aumento de la de los osteoblastos (Miyamoto et al, Biochem Pharmacol (1997) 54, 613-617 ; Waki et al, Jpn J Pharmacol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

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

La presente invención tiene en particular por objeto derivados de quinazolinadiona, potentes inhibidores de PDE7, o inhibidores de PDE7 y de PDE8 según los derivados, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas.

La invención tiene por objeto los compuestos de fórmula general (I) siguiente :

4



10 en la que

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R_1 representa :

15 ■ un átomo de hidrógeno,

■ $-C(O)R$ en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), o un grupo alquilo (C_1-C_6), estando dicho alquilo sustituido opcionalmente con :

. uno o varios grupo(s) hidroxilo,

20 . un grupo benciloxi,

. un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con un arilo, o

. un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),

■ un grupo alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido

25 — R_2 representa :

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo ciano,

■ un grupo nitro,

30 ■ un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un $-NH_2$, o bien con un grupo $-NHC(O)R_b$,

■ un grupo $-OR_a$ en el que R_a representa :

. un átomo de hidrógeno,

. un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupo(s) ciano,

35

. un grupo alquinilo (C_2-C_6) ;

. un grupo arilo;

— R₃ representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxil,
- 5 ■ un grupo ciano,
- un grupo -SCF₃,
- un grupo nitro,
- un grupo oxo,
- un grupo -S(O)₀₋₂-alquilo, un grupo -S(O)₀₋₂-heterocicloalquilo, un grupo -O-SO₂-arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;
- 10 ■ un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido en el alquilo terminal,
- un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente,
- un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆), con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alcoxi(C₁-C₆),
- 15 ■ un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆),
- un grupo alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con :
 - 20 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo arilo, pudiendo estar sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con uno o varios grupo(s) hidroxil,
 - un grupo heteroarilo ,
 - uno o varios grupo(s) hidroxil, pudiendo estar sustituido(s) con un grupo
 - 25 arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - o
 - un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo CO(O)Ra, o con un grupo alquilo(C₁-C₆),
 - un grupo -C(O)NR_bR_c,
 - 30 ■ un grupo -C(O)OR_c, o un grupo -O-C(O)OR_c
 - un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con :
 - un grupo amino-alquilo,
 - un grupo amino-cicloalquilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - 35 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupo(s) hidroxil,
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,

- un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo $-C(O)OR_c$,
 - un grupo $-C(O)NR_bR_c$,
 - un grupo oxo, y/o
 - 5 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi(C_1-C_6), un grupo $-O$ -halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,
 - un grupo $-O$ -cicloalquilo, un grupo $-O$ -arilo, o un grupo $-O$ -heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con
 - 10 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alquilo(C_1-C_6),
 - un grupo oxo,
 - uno o varios átomo(s) de halógeno, y/o
 - un grupo alquilo(C_1-C_6), pudiendo estar él mismo sustituido con un grupo
 - 15 arilo y/o un grupo oxo,
 - un grupo $-NH-CO-NH$ -arilo, un grupo $-NH-CO-NH$ -heteroarilo, o un grupo $-NH-CO-NH$ -alquilo(C_1-C_6), estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupo(s) hidroxí o con un grupo alcoxi(C_1-C_6),
 - 20 ■ un grupo $-N$ -alquilo(C_1-C_6), el grupo alquilo(C_1-C_6) pudiendo estar sustituido con
 - uno o varios grupo(s) oxo, y/o
 - uno o varios grupo(s) arilo, opcionalmente sustituido(s) con uno o varios átomo(s) de halógeno y/o con un grupo SO_2 ,
 - 25 ■ un grupo $-NH-CO$ -arilo, un grupo $-NH-CO$ -heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;
- o bien R_3 forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi(C_1-C_6), un grupo alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con un grupo arilo,
- 30 pudiendo estar él mismo sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo o un grupo alquilo(C_1-C_6);
- R_b representa :
- 35 . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxí, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi(C_1-C_6), o con un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de

halógeno,

- . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),
- . un grupo alquínilo (C_2-C_6);
- . un grupo alcoxi (C_1-C_6),

5 - un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;

— R_c representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno;

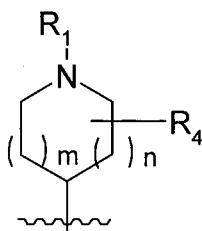
10

o también R_b y R_c forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heteroarilo policíclico, o un grupo heterocicloalquilo;

— representando m y n independientemente uno del otro el valor 0, 1 ó 2, entendiéndose que $m+n \leq 3$;

— p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, los grupos R_2 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros y cuando p' es superior o igual a 2 los grupos R_3 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;

— q representa el valor 0 ó 2, entendiéndose que cuando $q = 0$, el grupo heterocíclico nitrogenado unido al nitrógeno situado en posición 1 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahidroquinazolina no tiene enlaces puente y es del tipo:



— r representa el valor 0 ó 1.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios carbonos asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

30

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

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

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

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

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

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

- 20 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención comprenden igualmente aquellos en los que uno o varios átomos de hidrógeno, de carbono o de halógeno, principalmente de cloro o de flúor se han reemplazado con sus isótopos radioactivos, por ejemplo el tritio para reemplazar el hidrógeno o el carbono 14 para reemplazar el carbono 12. Dichos compuestos marcados son útiles en las labores de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en ensayos biológicos y farmacológicos como herramientas.

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

- en (C₁-C₆), los índices numéricos determinan el número posible de átomos de carbono presentes en una cadena o un ciclo. Así, como ejemplo, C₁-C₆ representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo, como ejemplo, (C₁-C₅) representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 5 átomos de carbono, o también (C₃-C₆) puede representar un ciclo carbonado saturado que puede tener de 3 a 6 átomos de carbono ;

- alcoxi : un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- alquinilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas. Por ejemplo, un grupo alquinilo (C₂-C₆) puede representar un etinilo, propinilo ...;

- 35 - alquilo : un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₆) representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o

ramificada, principalmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo ;

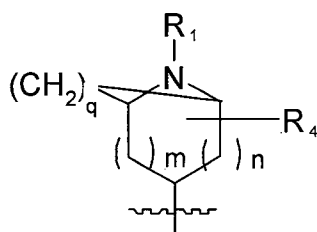
- aminoalquilo : un grupo -NH-alquilo(C1-C6), o también -N(alquilo(C1-C6))₂ ;

- arilo : un sistema aromático monocíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 14 eslabones por ciclo, de preferencia de 5 a 10 eslabones por ciclo. Como ejemplos de grupos arilos monocíclicos, se pueden citar fenilo o naftilo; el grupo arilo puede estar sustituido con un grupo que puede ser uno o varios átomo(s) de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometiltio, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-amino-
alquilo o alquil-amino-cicloalquilo sustituido opcionalmente, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo.

- arilo policíclico : un sistema aromático monocíclico o policíclico sustituido opcionalmente que comprende de 5 a 14 eslabones por ciclo, preferentemente de 5 a 10 eslabones por ciclo y que comprende de 2 a 10 ciclos, de los cuales al menos uno de los
ciclos es aromático. Como ejemplo de grupos arilos policíclicos, se pueden citar el aceantrileno, antraceno, azuleno, coroneno, rubiceno, naftaleno ; el grupo arilo policíclico puede estar sustituido con un grupo que puede ser uno o varios átomo(s) de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometiltio, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-
amino-alquilo o alquil-amino-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo ;

- un ciclo con enlaces puente : una estructura bicíclica, que comprende según la invención, un átomo de nitrógeno, en la que al menos 2 átomos de carbono están unidos por un enlace sencillo o una cadena carbonada que puede contener 2 átomos de
carbono. Como ejemplo, el ciclo citado anteriormente es del tipo :

con q = 1 ó 2



30

- cicloalquilo : un grupo alifático cíclico saturado que comprende de 3 a 8 átomos de carbono. Como ejemplo, se pueden citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ;

- halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;

- halógenoalquilo: alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno a tres átomo(s) de halógeno;

- heteroarilo: un sistema aromático monocíclico que comprende de 5 a 14

eslabones, preferentemente de 5 a 10 eslabones y que comprende uno a varios heteroátomos, tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar en forma de N-óxidos. Por ejemplo, un heterociclo monocíclico puede ser un pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, 5 isotiazol, isoxazol, furano, imidazol, morfolina, tiofeno, piperazina, diazetidina, dihidropirrolidina, piperidina o azepina, etc; un heterociclo bicíclico puede ser una isoquinoleina, pteridina, cromano, etc; un heterociclo tricíclico puede ser una fenantrolina, xanteno, etc;

- heteroarilo policíclico: un sistema aromático policíclico opcionalmente sustituido 10 que comprende de 5 a 14 eslabones por ciclo, de preferencia de 5 a 10 eslabones por ciclo, y que comprende de 2 a 10 ciclos, que comprende además de uno a varios heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre sobre al menos uno de los ciclos, y de los cuales al menos uno de los ciclos es aromático. Como ejemplo de grupos heteroarilos policíclicos, se pueden citar indol, benzofurano, 15 bencimidazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, indazol, quinazolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-benzofurano, 2,3-dihidro-indeno, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinazolina;

-un heterocicloalquilo: un ciclo saturado, opcionalmente sustituido, que comprende 20 de 3 a 8 eslabones y que comprende de uno a varios heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre sobre al menos uno de los ciclos, o varios heteroátomos idénticos o diferentes entre ellos. Por ejemplo, un heterocicloalquilo puede ser una pirrolidina, morfolina, piperazina, diazetidina, dihidropirrolidina, piperidina, piperadina, azepan, imidazolidina, tiomorfolina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 25 piperazina, diazepan, etc;

- hidroxí: un grupo -OH;
 - nitro: un grupo -NO₂;
 - oxo: un grupo -C(O)-;
 - sulfonamida: grupo que responde a la fórmula SO₂-N-alquilo o SO₂-N-cicloalquilo, 30 siendo alquilo y cicloalquilo tales como se han definido anteriormente;
 - trifluorometiltio se define por la fórmula -S-CF₃,

Además se entiende que en la presente descripción, cuando un átomo o un grupo está sustituido u opcionalmente sustituido con uno o varios grupo(s) o átomo(s) 35 definidos, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre ellos, y ser portados si procede por el mismo átomo o átomos diferentes.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de fórmula (I) en la que A representa un grupo arilo, en particular un fenilo o

heteroarilo, en particular piridilo y todos los demás sustituyentes e índices son tales como se han definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de
5 compuestos de fórmula (I) en la que $q = 0$, m y $n = 1$ y todos los demás sustituyentes e índices son como se han definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de
compuestos de fórmula (I) en la que R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), en particular
10 un metilo, sustituido con un grupo $-NHC(O)R_b$ en el que R_b , los demás grupos e índices son tales como se han definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de
compuestos de fórmula general (I) en la que R_2 representa un grupo $-OR_a$, siendo el
15 grupo R_a y todos los demás grupos tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de
compuestos de fórmula general (I) en la que R_2 es un átomo de halógeno, o un ciano, o
20 un hidrógeno, o un hidroxilo, sustituido opcionalmente con un $-NH_2$, o bien con un grupo $-NHC(O)R_b$, siendo los demás grupos tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de
25 compuestos de fórmula general (I) en la que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R_2 es $-OR_a$, siendo R_a tal como se ha definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de
30 compuestos de fórmula general (I) en la que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, p es igual a 2, uno de los R_2 es $-OR_a$, siendo R_a tal como se ha definido en la fórmula general (I) y el otro de los R_2 es un átomo de halógeno.

35 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de fórmula general (I) en la que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R_2 es un metilo sustituido con un grupo $-NH-CO-R_b$, siendo R_b tal como se ha definido en la fórmula

general (I).

Ventajosamente, en los compuestos de fórmula (I), el grupo R_2 está en posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina. Los compuestos de fórmula (I) 5 pueden tener igualmente un grupo R_2 en posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina.

Ventajosamente, en los compuestos de fórmula (I), $p = 1$ ó 2 .

10 En un modo particular de la invención, cuando $p' = 2$, entonces los dos grupos R_3 están en posición 3 y 4 del núcleo A y pueden ser diferentes uno del otro.

Las combinaciones de los grupos de compuestos de la invención citados anteriormente forman igualmente parte de la invención como modos de realización 15 según la invención.

Como ejemplo de compuestos preferidos, se pueden citar los compuestos siguientes :

- n°1 : 2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-
20 tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo
- n°2 : 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°3 : {[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo
- 25 n°4 : 2-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo
- n°5 : {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo
- n°11 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-
30 dihydroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°12 : 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°13 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 35 n°14 : 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°16 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-

- dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°20 : N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- n°22 : hidrocloreto de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- 5 n°23 : N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida
- n°24 : N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida
- 10 n°25 : N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- n°32 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°33 : 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 15 n°34 : 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°35 : 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoato de metilo
- 20 n°36 : ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico
- n°37 : 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-N-(2-metoxietil)benzamida
- n°38 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 25 n°39 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°40 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 30 n°41 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°42 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°43 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído
- 35 n°47 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-

- 3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°48 : 4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°49 : 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- 5 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°50 : 2-(5-{[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-2-metoxifenoxi)acetamida
 n°51 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidina-1-carbaldehído
- 10 n°52 : 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído
 n°56 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
 n°57 : 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 15 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°58 : 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°59 : 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- 20 n°72 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°74 : 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°76 : 4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- 25 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°78 : 4-[3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
 n°79 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 30 n°89: 2-[5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]acetamida
 n°90 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
 n°91: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 35 il]piperidina-1-carbaldehído
 n°97 : 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído

- il]piperidina-1-carbaldehído
- n°102: 4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°108 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- 5 3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°111 : 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°112 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- 10 n°114 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- n°116 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- n°117 : 4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído
- 15 dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°118 : 4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído
- n°124 : 4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°130 : 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°131 : 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°133 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°134 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°135 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°143 : 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°145 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°155 : 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°158 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°160 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°165 : 4-{3-(bifenilfenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°166 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfanil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°167 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°170 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°175 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acetamida
- n°178 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°183 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida
- n°184 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida
- n°185 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida
- 20 n°186 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°188 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°189 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°190 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°193 : 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°194 : 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°200 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-thiophén-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°201 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°203 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°206 : 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°207 : 2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]-N-metilacetamida
- 5 n°212 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°213 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°215 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°216 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°218 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-metoxinaftalen-2-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°223 : 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°224 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°226 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°228 : 4-[3-{4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°230 : 4-[3-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°232 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°233 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°234 : 4-[3-{4-[(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°239 : 4-[3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°240 : 4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°242 : 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°243 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°245 : 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°246 : 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°250 : 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°251 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°254 : 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°258 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°263 : ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoicoe
- 15 n°264 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-thiophén-2-il-1H-pyrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°270 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°275 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°276 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pyrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°278 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)pyridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°279 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-thiophén-2-ilpyrimidin-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°280 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°282 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°283 : ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético
- n°285 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°286 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°287 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-il-pyridin-3-il)metil]-2,4-

- dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°289 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°292 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-
- 5 2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°294 : 4-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo
- n°295 : (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]fenoxi]-N-
- 10 metilpropanamida
- n°297 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°298 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°299 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°300 : 4-[3-[4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°301 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]fenoxi]-N-etilacetamida
- 20 n°302 : ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]fenoxi]propanoico
- n°305 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(3R)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il]oxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-
- 25 carbaldehído
- n°306 : 4-{3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°307 : 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°308 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°309 : 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°310 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°311 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°312 : 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°315 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°316 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°317 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°318 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-metoxifenil)piridin-3-
10 il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°319 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°320 : 4-{3-[3-etoxi-4-(thiophén-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°321 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°322 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°323 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°324 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°325 : 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-
25 carbaldehído
- n°326 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°327 : 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°328 : 4-[3-[[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°329 : 4-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]bifenil-2-carbonitrile
- n°330 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-
35 il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°331 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°332 : 3-[5-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-

- dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil}piridin-2-il]benzonitrile
- n°333 : 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°334 : 4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°335 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°336 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)pyridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°337 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°338 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°339 : 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°340 : 5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxibenzonitrilo
- n°341 : 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo
- 20 n°342 : 4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°343 : 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°344 : 4-{3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°345 : 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°349 : 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°350 : 4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°351 : 4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°352 : 4-[3-{4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°353 : 4-[3-{4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°354 : 4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

- (fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°355 : 4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°357 : 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]-5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo
 5 n°358 : 4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°360 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(2-feniletíl)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 10 n°362 : 4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído n°369 : 4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°371 : 4-[3-{3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 15 n°373 : 4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°375 : 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 20 n°376 : 4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°377 : 4-[3-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído n°379 : 4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 25 n°380 : 4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°381 : 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 30 n°382 : 4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°383 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 35 n°384 : 4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°385 : 4-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrile

- n°386 : 3-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrile
- n°387 : 4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°388 : 4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°389 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°390 : 4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-
- 10 (fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°391 : 4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°392 : 4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-
- 15 carbaldehído
- n°393 : 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenilo
- n°394 : 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-
- 20 (fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo
- n°403 : 3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida

25

La presente invención tiene igualmente por objeto los procedimientos de preparación del compuesto de fórmula general (I).

Los compuestos de la invención pueden prepararse por los métodos ilustrados en

30 los esquemas 1 a 4 siguientes.

En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente, un grupo que puede sustituirse fácilmente, con la salida de un par electrónico, por ruptura de un enlace heterolítico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los

35 halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un mesilato, tosilato, triflato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p 310-316.

Se entiende por grupo protector PG, un grupo que permite impedir la reactividad

de una función o posición, durante una reacción química que pueda afectarle, y que recompone la molécula tras su escisión según métodos conocidos por el experto en la técnica.

Por grupo protector temporal de aminas o alcoholes, se entienden los grupos protectores tales como los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. y Wuts P.G.M., Ed. Wiley Intersciences 1999 y en Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

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

Según el caso, el experto en la técnica será capaz de elegir los grupos protectores apropiados. Los compuestos de fórmula (I) pueden contener grupos precursores de otras funciones que se generan posteriormente en una o varias etapas diferentes.

En los esquemas generales de síntesis siguientes, los compuestos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio o están descritos en la literatura, o se pueden preparar según métodos que en ella están descritos o que son conocidos por el experto en la técnica.

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

Según un modo de realización de la invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse según los Esquemas 1 a 4 siguientes. Por razones de claridad, hemos elegido que el grupo R₄ sea hidrógeno, p y p' representan 1 y 2 respectivamente y se han fijado los grupos R₂ y R₃ tales como se indican en los esquemas. Sin embargo, se entiende que R₄ puede ser tal como se define en la fórmula general de (I), que R₂ y R₃ pueden tener las posiciones indicadas en la fórmula general (I), y que p y p' pueden ser tal como se definen en la fórmula general de (I).

Las vías de síntesis descritas más adelante sirven únicamente como ilustración y no son en ningún caso limitativas. El experto en la técnica podrá aplicar sin dificultad la enseñanza siguiente a los compuestos de fórmula (I) para los que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_a, R_b, R_c, m, n, p, p' y q son tales como se han definido en la fórmula general (I).

5

Según el esquema 1, el compuesto de fórmula (IV) se obtiene por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que R' representa un grupo alquilo (C₁-C₆) y R₂ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) en medio ácido y en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio. El grupo GP del compuesto de fórmula (III) es un grupo protector de la función amina, que puede ser ventajosamente terc-butiloxycarbonilo (boc). El compuesto de fórmula (IV) así formado se acila según los métodos muy conocidos por el experto en la técnica, con un cloroformato de alquilo o de arilo para proporcionar el compuesto de fórmula (V) en el que R'' representa un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido. Una reacción de hidrólisis en medio básico permite obtener los compuestos de fórmula (VI) que por una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (VII), en el que R₃ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), da lugar a los compuestos de fórmula (VIII). Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los derivados de quinazolinadiona de fórmula (IX). El grupo GP protector de la función amina se escinde, en medio ácido por ejemplo cuando GP es un boc, para proporcionar los compuestos de fórmula (Ia) que por una reacción de acilación proporciona los compuestos de fórmula (Ib).

10

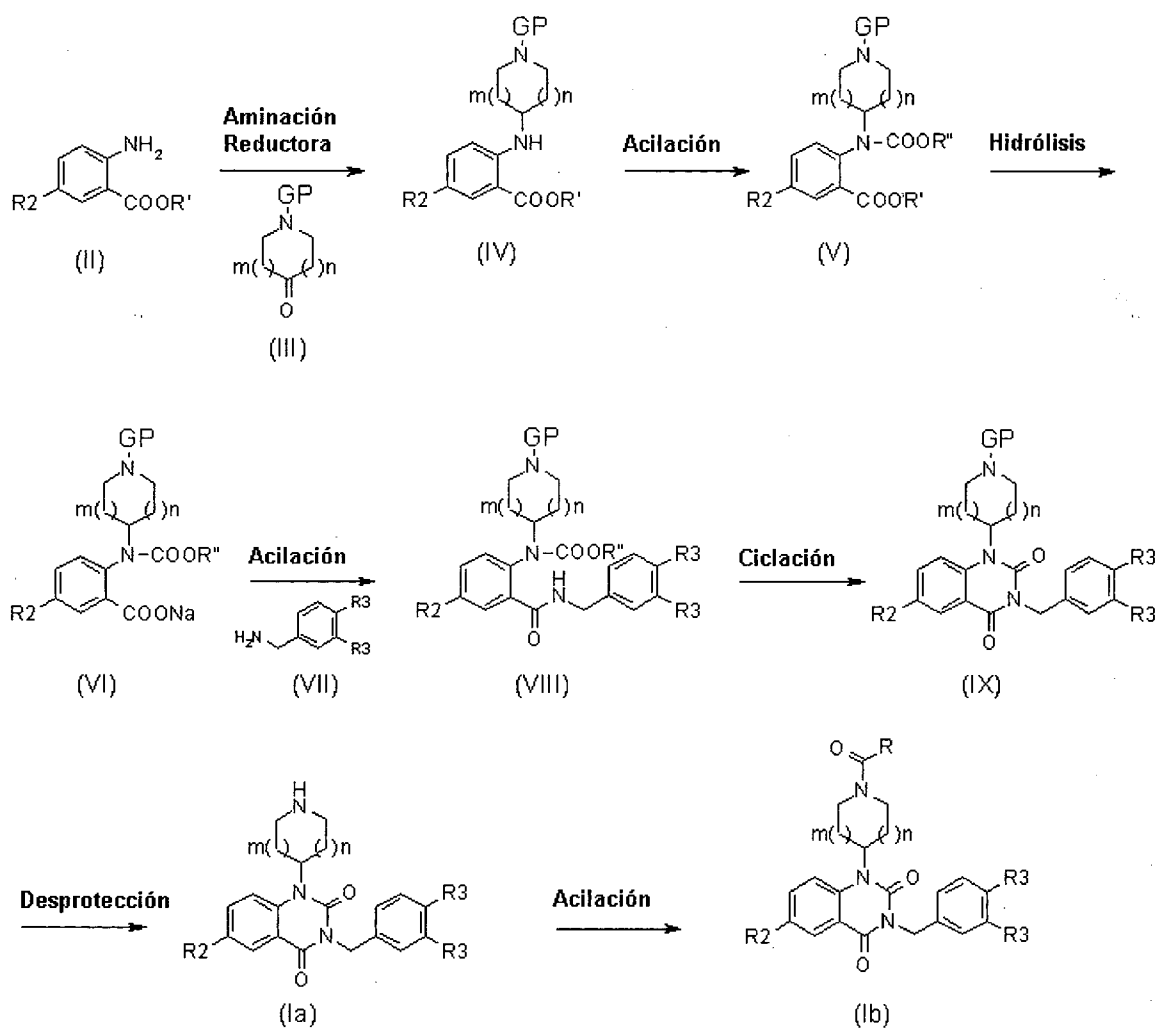
15

20

Los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos de fórmula (I) y pueden servir como intermedio de otros compuestos de fórmula (I), tales como los compuestos de fórmula (Ib).

25

Esquema 1.

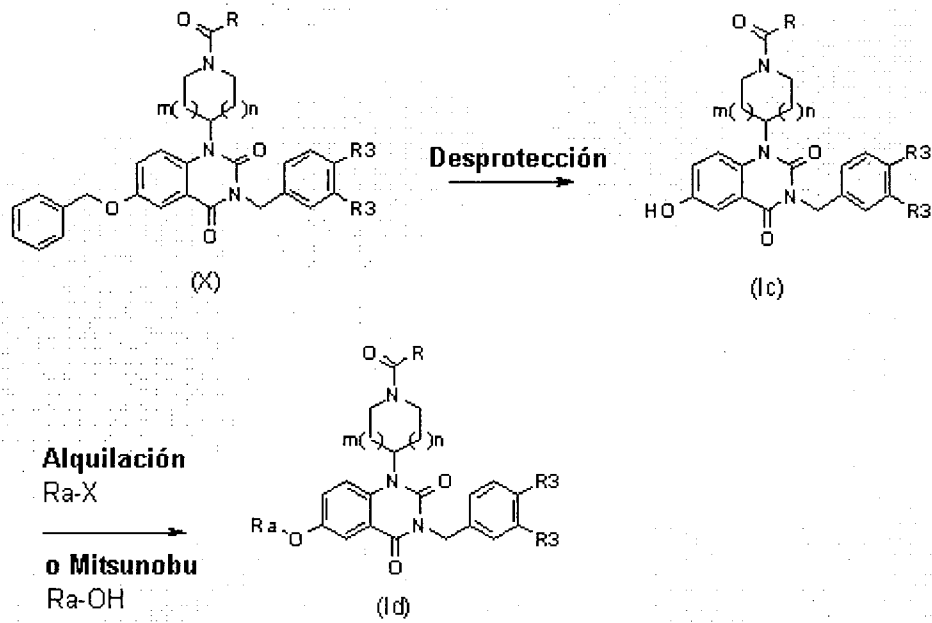


Los compuestos de fórmula (I) para los que R_2 representa $-\text{ORa}$, siendo Ra tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), responden a la fórmula (Id).

- 5 Pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (X) según el esquema 2 siguiente. Los compuestos de fórmula (Ic), obtenidos por una reacción de hidrogenólisis de los compuestos de fórmula (X), se someten por ejemplo a una reacción de alquilación con un agente alquilante de tipo Ra-X en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I) y X representa un grupo saliente (tal como un átomo de
- 10 halógeno, por ejemplo) en presencia de una base tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3), o a una reacción de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1) con un alcohol de tipo Ra-OH , siendo Ra tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), para proporcionar los compuestos de fórmula (Id).

- Los compuestos de fórmula (X) así como los compuestos de fórmula (Ic) son
- 15 compuestos de fórmula (I) y pueden servir como intermedio de otros compuestos de fórmula (I), tales como los compuestos de fórmula (Id).

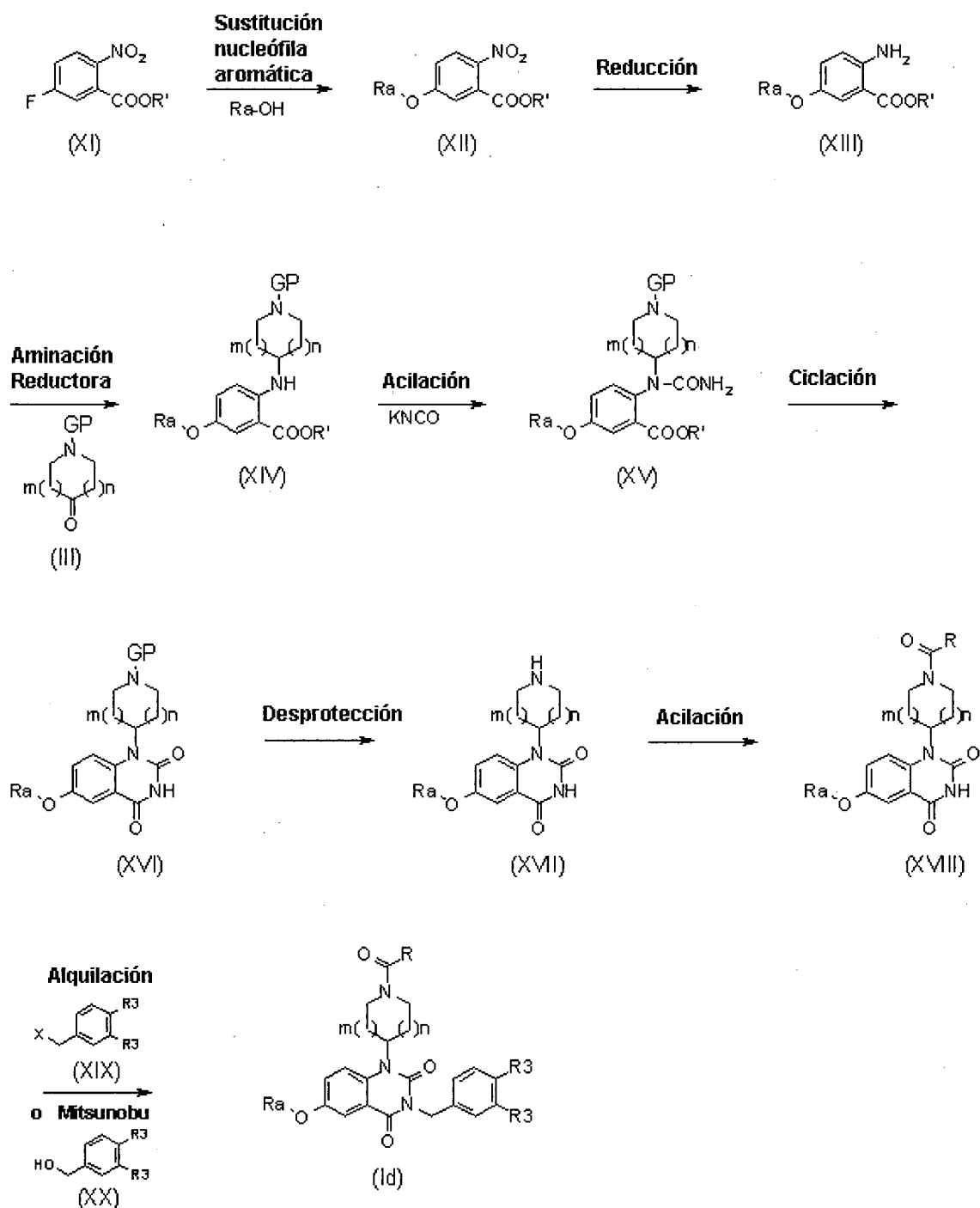
Esquema 2.



Alternativamente, los compuestos de fórmula (Id) pueden obtenerse según el 5 procedimiento descrito en el esquema 3.

Los compuestos de fórmula (XII) se obtienen por una reacción de sustitución nucleófila aromática que implica un compuesto de fórmula (XI) en el que R' es tal como se ha definido anteriormente y un alcohol de tipo Ra-OH, en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), en presencia de una base. La reducción del 10 grupo nitro de los compuestos de fórmula (XII) da lugar a los derivados anilino correspondientes (XIII). Una reacción de aminación reductora con un compuesto de fórmula (III), en el que GP es un grupo protector de funciones aminas, tal como por ejemplo boc, da lugar a los compuestos de fórmula (XIV). La obtención de los compuestos de fórmula (XV) se hace por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) 15 con isocianato de potasio (KNCO) en medio ácido. Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los compuestos de fórmula (XVI). El grupo protector GP se escinde por métodos muy conocidos por el experto en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula (XVII). Una reacción de acilación da lugar a los compuestos de fórmula (XVIII). Finalmente, se obtienen los compuestos de fórmula 20 (Id) bien por reacción de alquilación con un derivado de tipo (XIX) en el que X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno en presencia de una base como por ejemplo carbonato de cesio bien por una reacción de Mitsunobu con un alcohol bencílico de tipo (XX). En los compuestos (XIX) y (XX), R₃ es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 3.



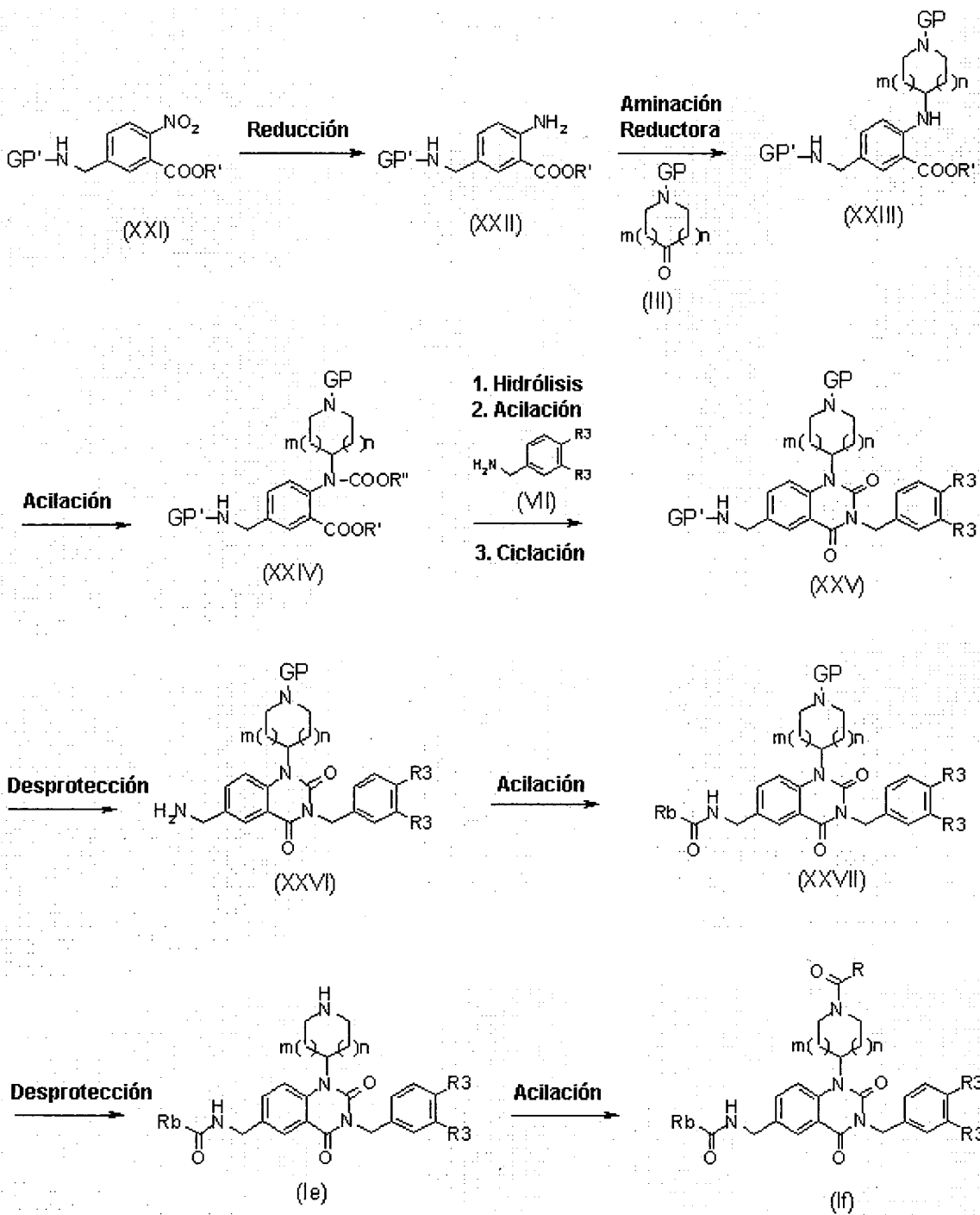
Los compuestos de fórmula (Ie) e (If) en los que R_2 representa más 5 particularmente un grupo de tipo $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{Rb}$, definiéndose Rb como en el compuesto de fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 4 siguiente.

Se entiende que en el esquema 3, el grupo R_2 ilustrado es del tipo $-\text{O}-\text{Ra}$ y está en posición 6 de la estructura quinazolina-diona (véase por ejemplo el compuesto

(XVIII)), pero que es posible igualmente tener un segundo grupo R₂ tal como se define en la fórmula general de (I) en posición 7 del mismo grupo quinazolina-diona.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de tipo (XXI), en el que R' y GP' son tales como se han definido anteriormente, siendo el grupo GP' ventajosamente boc, da lugar a los derivados anilino correspondientes (XXII), que por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar en medio ácido y ventajosamente en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio, con un compuesto de fórmula (III) en el que GP representa un grupo protector de amina benciloxycarbonilo, proporcionan los compuestos de fórmula (XXIII). Una reacción de acilación con un cloroformato de alquilo o de arilo en el que R'' representa un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido da lugar a los compuestos de fórmula (XXIV). Los análogos de quinazolinadiona de fórmula (XXV) pueden obtenerse por una reacción de hidrólisis en medio básico y por una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (VII) en el que R₃ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), seguido por una reacción de ciclación intramolecular en medio básico. El grupo GP' (preferiblemente boc) se escinde en medio ácido para dar lugar a los compuestos de fórmula (XXVI), que por acilación proporcionan los compuestos de fórmula (XXVII), en los que R_b es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I). El grupo protector GP de (XXVII) se escinde por una reacción de hidrogenolisis para proporcionar los compuestos de fórmula (Ie). Finalmente, los compuestos de fórmula (If) se obtienen por una reacción de acilación de los compuestos de fórmula (Ie).

Esquema 4.



Ni que decir tiene que el experto en la técnica será capaz de elegir, a la luz de sus conocimientos y de la bibliografía, otros grupos protectores apropiados que permitan la introducción de todos los grupos descritos en la fórmula general (I).

Cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un ciclo con enlaces puente, éste puede obtenerse indistintamente por una de las vías de síntesis descritas anteriormente.

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

5 En los modos de operación y ejemplos que siguen :

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

10 - Los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se realizan en un espectrómetro de transformada de Fourier (BRUKER), a la temperatura de 300°K (23°C), (protones intercambiables no registrados) ;

- s = singlete,

- d = doblete,

- m = multiplete,

15 - br = señal ancha (broad signal)

- t = triplete,

- q = cuádruplete

- DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado

- CDCl₃ = cloroformo deuterado ;

20 Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas ;

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

En los ejemplos siguientes, se utilizan las abreviaturas siguientes :

25 ACN : acetonitrilo

AcOEt : acetato de etilo

AcOH : ácido acético

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

DCM : diclorometano

30 DCE : 1,2-dicloroetano

DIAD : azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA : di-isopropilamina

DMF : N,N-dimetilformamida

EtOH : etanol

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

IBCF : isobutilcloroformato

MeOH : metanol

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

TA : temperatura ambiente

min : minuto

THF : tetrahidrofurano

5 NEt₃ = trietilamina

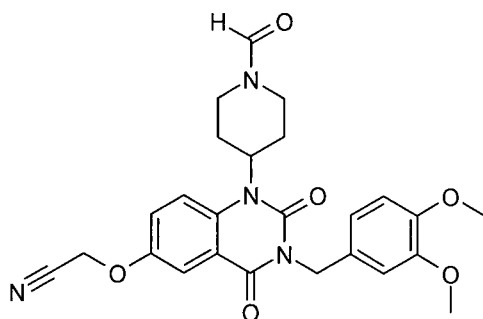
TFA: ácido trifluoroacético

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

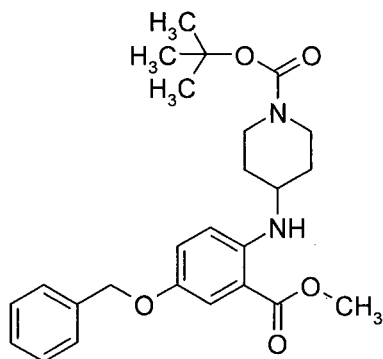
15 EJEMPLO 1 : compuesto n°6

Preparación de {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



Etapa 1.1 :

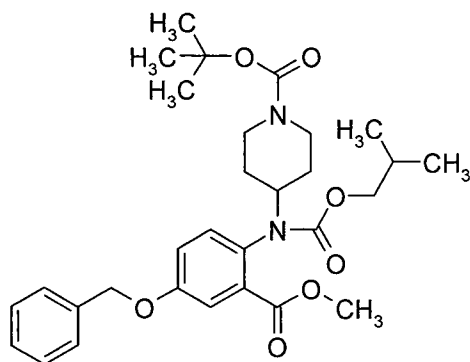
20 4-[[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se irradia bajo campo de microondas (Biotage Initiator Sixty) durante 20 min a 110°C, una mezcla de 2 g de 2-amino-5-(benciloxi)benzoato de metilo, 3,1g de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 3,29 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en 10 ml de AcOH. Se repite la misma reacción con 2 lotes más de 2 g de 2-amino-5-(benciloxi)benzoato de metilo. Se juntan los 3 medios de reacción. Se recoge en AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, con una disolución saturada de NH_4Cl , con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (30/70, v/v) para proporcionar 10,2 g del producto esperado.

Etapla 1.2 :

4-[[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil][[(2-metilpropoxi)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



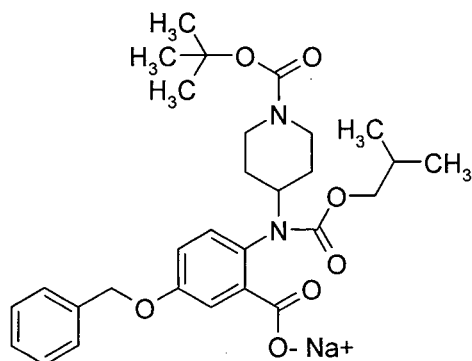
15

Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 80°C, una mezcla de 2 g de 4-[[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.1, de 0,87 ml de DIEA, de 1,78 ml de IBCF, 1g de NaOH en 10 ml de DCE. Se repite la misma reacción con 4 lotes más de 2 g de 4-[[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. Se juntan los 5 medios de reacción. Se recoge en AcOEt, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (10/90, v/v) hasta (50/50, v/v) para proporcionar 9,3 g del producto esperado.

25

Etapla 1.3 :

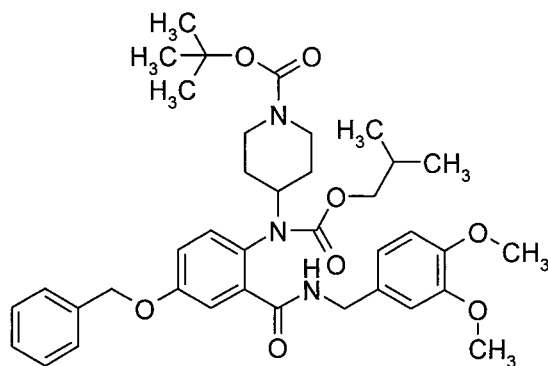
Sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2-({1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] piperidin-4-il})[(2-metilpropoxi)carbonil]amino)benzoico



Se calienta 3h00 a 100°C una mezcla de 9,3 g de 4-[(4-(Benciloxi)-2-(metoxycarbonil)fenil][(2-metilpropoxi)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.2, de 34,4 ml de NaOH 2N en 57ml de MeOH. Se 5 evapora la disolución bajo presión reducida y se añade DCM. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para proporcionar 8,7 g del producto esperado.

Etapa 1.4 :

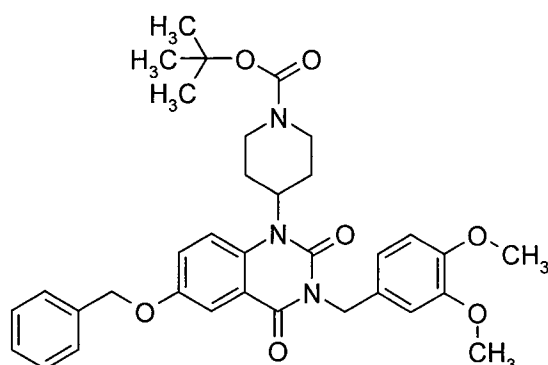
10 4-[(4-(Benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil} (isobutoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se agita 15 min a TA una mezcla de 6g de sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2- 15 ((1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4-il][(2-metilpropoxi)carbonil] amino)benzoico obtenido en la etapa 1.3, de 4,42 g de DIEA en 250 ml de DMF. Se añaden 6,48 g de HBTU y se deja agitar durante 30 min. Se añaden 2,48 g de veratrilamina y se agita la mezcla de reacción durante 48h00. Se evapora bajo presión reducida, se recoge el resto en AcOEt, se lava con una disolución saturada de NH₄Cl, con una disolución saturada de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión 20 reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (20/80, v/v) hasta (60/40, v/v) para proporcionar 7,5 g del producto esperado.

Etapa 1.5 :

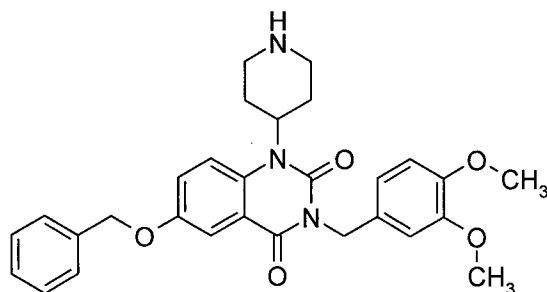
4-[6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 110°C, una mezcla de 2.5g de 4-[[4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil](isobutoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.4, 7,4 g de NaOH en 18,5 ml de DCE. Se repite la misma reacción con 2 lotes más de 2,5 g de 4-[[4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil] (isobutoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. Se juntan los 3 medios de reacción. Se recoge en DCM, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para proporcionar 6,6 g del producto esperado.

Etapa 1.6 :

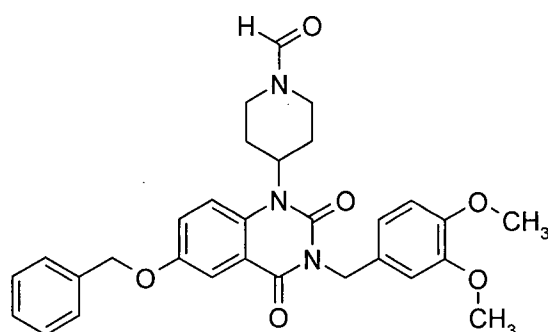
- 15 6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



- Se agita durante 2h00 a TA una mezcla de 3,5 g de 4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.5 y 25 ml de TFA en 50 ml de DCM. Se neutraliza con K₂CO₃. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge en DCM, se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ y con una disolución de NaOH al 8%. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para proporcionar 2,67 g del producto esperado.

Etapa 1.7 :

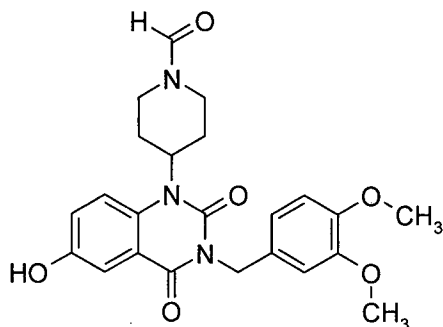
4-[6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído



- 5 Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 140°C una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 1.7, de 0,113 g de formiato de amonio en 5 ml de ACN. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,62 g del producto esperado.

Etapa 1.8 : compuesto No.5 :

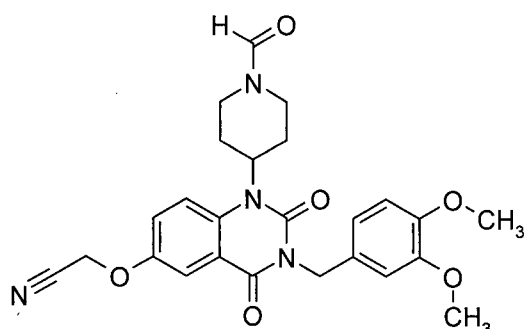
4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído



- 15 g de 4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.7, de 0,44 g de formiato de amonio y de 0,124 g de Pd/C (10%) en 10ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,513 g del producto esperado.

Etapa 1.9 : compuesto No.6

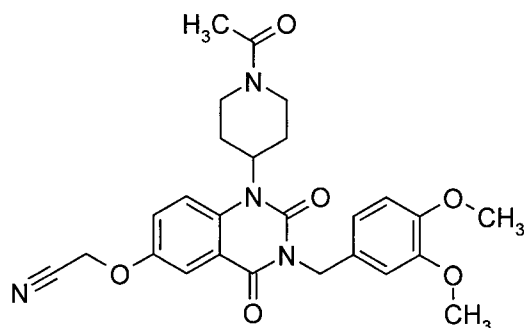
{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo

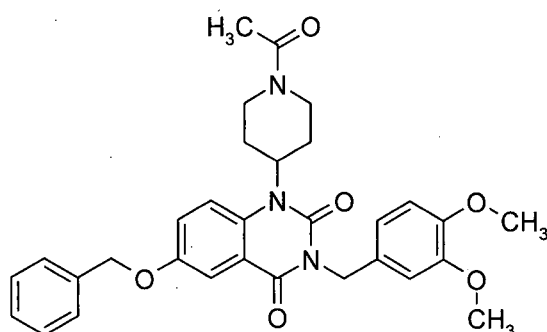


- 5 Se agitan a TA durante 15 min 0,17 g de 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.8, de 0,25 g de Cs_2CO_3 en 3ml de DMF. Se añaden 0,056 g de bromoacetonitrilo y se irradia la mezcla de reacción bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C . Se filtra, se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice
- 10 eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (1/99, v/v) hasta (4/96, v/v) para proporcionar 0,112 g del producto esperado.

Ejemplo 2: Compuesto No.3

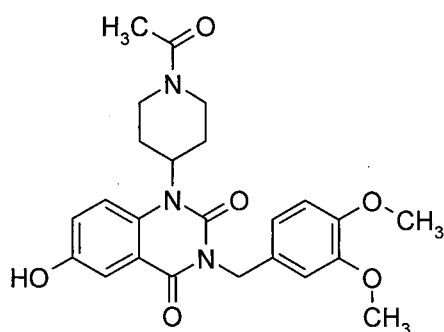
Preparación de {[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



Etapa 2.1 :**1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

- 5 Se añaden 0,14 g de cloruro de acetilo a una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida según la etapa 1.6, de 0,24 g de NEt_3 en 10 ml de DCM enfriado a 0°C . Se agita a TA durante toda la noche. Se lava 2 veces con una disolución saturada de NH_4Cl , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,64 g del producto esperado.

10

Etapa 2.2 : Compuesto No.2**1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

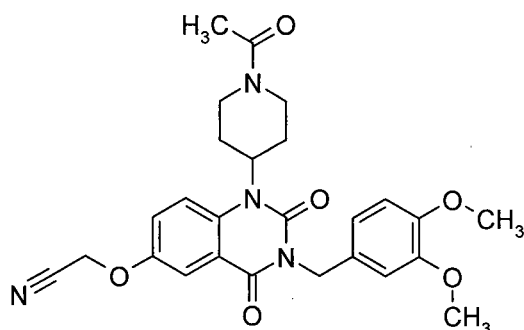
15

- Se irradia bajo campo de microondas durante 2h00 a 80°C una mezcla de 0,64 g de 1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.1, de 0,44 g de formiato de amonio y de 0,125 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,48 g del producto esperado.

20

Etapa 2.3 : Compuesto No.3

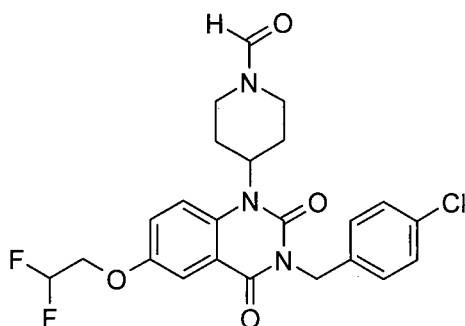
{[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



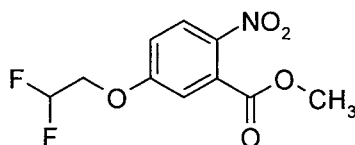
- 5 Se agitan a TA durante 15min 0,12 g de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.2, de 0,172 g de Cs_2CO_3 en 3ml de DMF. Se añaden 0,038 g de bromoacetonitrilo y se irradia la mezcla de reacción bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice
- 10 eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (1/99, v/v) hasta (4/96, v/v) para proporcionar 0,094 g del producto esperado.

EJEMPLO 3: Compuesto n°34

Síntesis de 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído

**Etapa 3.1 :**

5-(2,2-Difluoroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

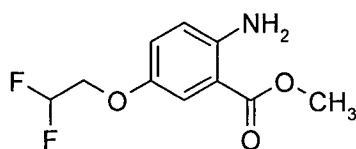


Se añaden 8,53 g de 2,2-difluoroetanol a una disolución de 17,31 g de 5-fluoro-2-

nitrobenzoato de metilo, de 9,64 g de NEt_3 , de 32,71 g de 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano en 250 ml de THF anhidro. Se agita 30 min a TA. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se añade agua y se extrae con AcOEt. Se lava con una disolución acuosa de HCl 1N, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para proporcionar 21 g del producto esperado.

Etapas 3.2 :

2-Amino-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo



10

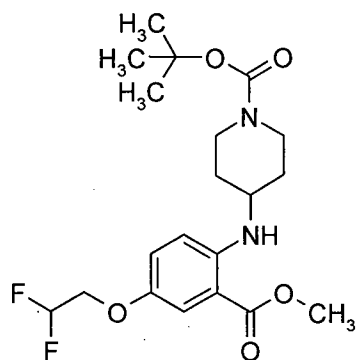
Se agitan bajo atmósfera de hidrógeno durante 24h00 a TA 21 g de 5-(2,2-difluoroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo obtenido en la etapa 3.1 y 1 g de Pd/C (10%) en una mezcla de 300 ml de AcOEt, de 50 ml de EtOH y de 5 ml de AcOH.

Se filtra y se evapora bajo presión reducida para proporcionar 18,6 g del producto esperado.

15

Etapas 3.3 :

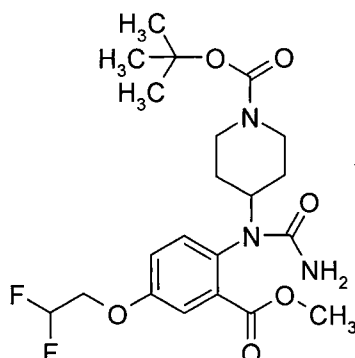
4-[[4-(2,2-Difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



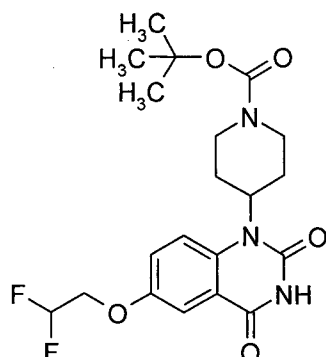
20

Se calienta a 90°C durante 10 min una mezcla de 4 g de 2-amino-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo, de 6,88 g de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.2 en 15 ml de AcOH. Se deja enfriar a TA y se añaden 7,3 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Se deja agitar 12h00 a TA. Se extrae con AcOEt y se lava con una disolución saturada de K_2CO_3 y con agua. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora bajo presión reducida para proporcionar 6,63 g del producto esperado.

25

Etapas 3.4 :**4-{Carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil] amino}piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se añaden 1,95 g de isocianato de potasio en disolución en 4 ml de agua a una disolución de 6,63 g de 4-{[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil] amino}piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.3 en 40 ml de AcOH. Se agita 12h00 a TA. Se extrae con AcOEt y se lava con una disolución saturada de K₂CO₃ y con agua. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida para
- 10 proporcionar 6,95 g del producto esperado.

Etapas 3.5 :**4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

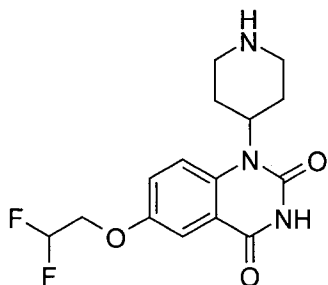
- 15 Se irradian bajo campo de microondas durante 30 min a 130°C, 2,5g de 4-{carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 en disolución en una mezcla de 10 ml de dioxano y de 5ml de una disolución acuosa de NaOH 1N. Se extrae con AcOEt, se
- 20 neutraliza con una disolución acuosa de HCl 1N, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto obtenido se tritura en una mezcla AcOEt/pentano para proporcionar el producto esperado. La misma reacción se reproduce con 2 lotes más de 2,5 g de 4-{carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-

(metoxycarbonil)fenil]amino} piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 para proporcionar en total 5,63 g del producto esperado.

Etapa 3.6 :

5

6-(2,2-Difluoroetoxi)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

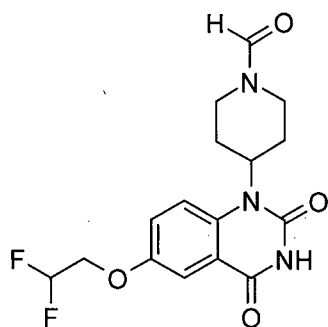


Se agita 2h00 a TA una disolución de 5,63 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.5 en 70 ml de ácido fórmico. Se evapora el disolvente bajo presión reducida para proporcionar 6,13 g del producto esperado en forma de sal del ácido fórmico.

10

Etapa 3.7 :

4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-

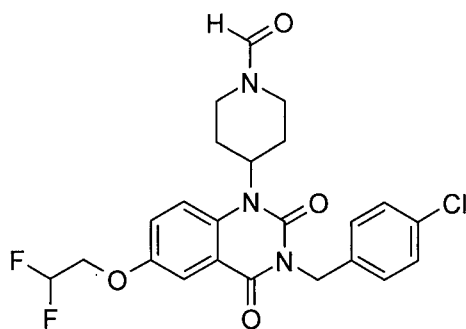
15 **carbaldehído**

Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 140°C, una mezcla de 6,13 g de 6-(2,2-difluoroetoxi)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 3.6, de 3,12 g de formiato de amonio en 28 ml de ACN y 28ml de dioxano. Se vierte la mezcla de reacción en agua. Se filtra, se lava el precipitado con agua y con éter para proporcionar 4,47 g del producto esperado.

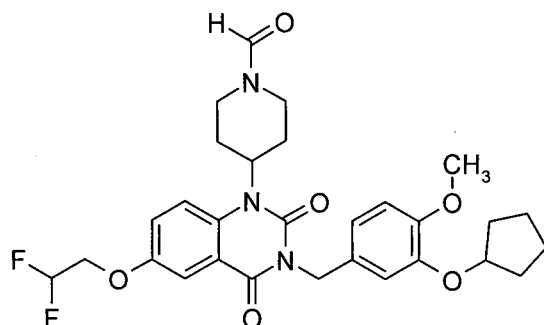
20

Etapla 3.8 : Compuesto n°34**4-[3-(4-Clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído**

5



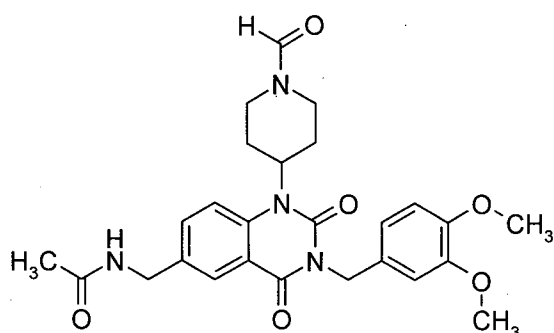
Se agita 1h00 a TA una mezcla de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, 0,096 g de 1-(bromometil)-4-clorobenceno y de 0,3 g de Cs₂CO₃ en 3 ml de DMF. Se añade AcOEt, se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,116 g del producto esperado.

Ejemplo 4 : Compuesto n°49**15 Síntesis de 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído**

Se añaden 0,172 g de DIAD a una disolución de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, de 0,142 g de [4-(ciclopentiloxi)-3-metoxifenil]metanol y de 0,223 g de PPh₃ en 3 ml de THF anhidro. Se agita 12h00 a TA y 1h00 a 60°C. Se evapora bajo presión reducida y se purifica el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,083 g del producto esperado.

Ejemplo 5: Compuesto n°20

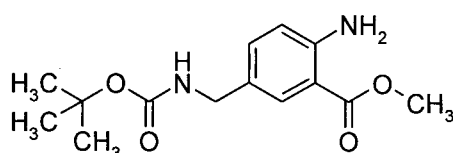
Síntesis de N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida



5

Etapas 5.1 :

2-Amino-5-([[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil)benzoato de metilo

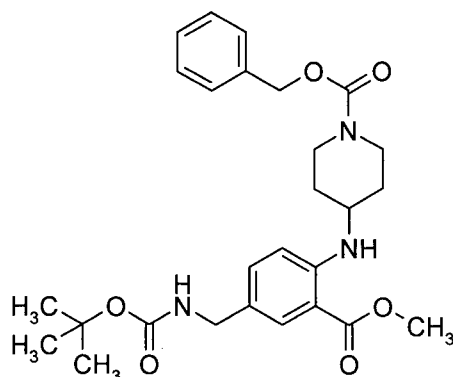


Se irradia bajo campo de microondas durante 5 min a 120°C una mezcla de 0,273 g de 5-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]-2-nitrobenzoato de metilo, 0,166 g de formiato de amonio y de 0,094 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (30/70, v/v) para proporcionar 0,2 g del producto esperado.

15

Etapas 5.2 :

4-[[4-([[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino]metil)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo



20

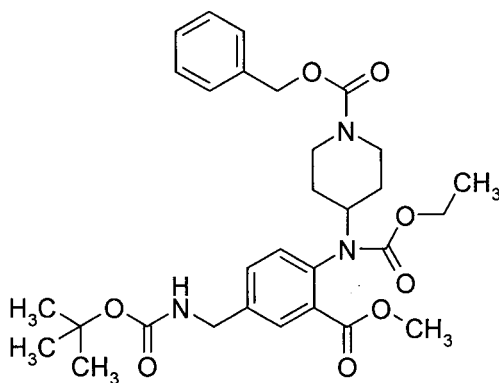
Se añade gota a gota a TA una disolución de 1,66 g de 4-oxopiperidina-1-

carboxilato de bencilo y de 1g de 2-amino-5-(((1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino}metil)benzoato de metilo obtenido en la etapa 5.1 en 20 ml de DCM a una suspensión de 2,04 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en una mezcla de 20 ml de DCM y de 0,41 ml de AcOH. Se agita 15h00 a TA y se vuelven a añadir 2,04 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Después de 5 6h00 de agitación, se añaden 1,66 g de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo y se agita 48h00 a TA. Se añade una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 y 2 veces con una disolución saturada de NH_4Cl . Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una 10 mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (40/60, v/v) para proporcionar 1,6 g del producto esperado.

Etapa 5.3 :

4-{[4-(((1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-

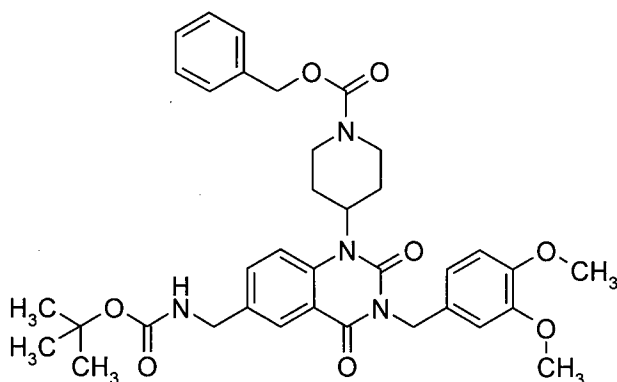
15 (metoxycarbonil)fenil](etoxycarbonil)amino}piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se añaden 2,08 g de DIEA y 1,745 g de cloroformato de etilo a una disolución de 1,6 g de 4-{[4-(((1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.2 en 11 ml de 20 DCM. Se agita a TA durante 4 días. Se evapora bajo presión reducida. Se recoge el resto en 10 ml de piridina (10 ml) y se añaden 0,7 g de cloroformato de etilo. Se agita 4h00 a TA. Se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (10/90, v/v) hasta (30/70, v/v) para proporcionar 0,875 g del producto esperado.

Etapla 5.4 :

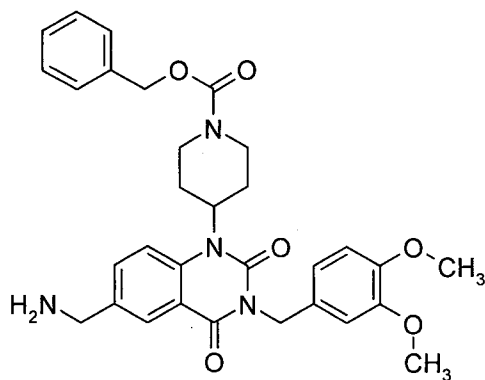
4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo



- 5 Se agita 15h00 a TA una mezcla de 0,165 g de 4-{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi) carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil](etoxicarbonil) amino}piperidina-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.3, de 0,028 g de LiOH en 5 ml de THF/H₂O (70/30). Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 100°C. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto en 5 ml de DMF. Se añaden
- 10 0,108 g de DIEA y se agita 10min a TA. Se añaden 0,159 g de HBTU y se agita 30 min a TA. Se añaden 0,061 g de veratrilamina y se agita 1h00 a TA. Se añaden 0,5 ml de DBU y se agita 48h00 a TA. Se evapora bajo presión reducida y se recoge el resto en AcOEt. Se lava 3 veces con una disolución saturada de NH₄Cl y 2 veces con agua. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el
- 15 resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/DCM (10/90, v/v) hasta (20/80, v/v) para proporcionar 0,104 g del producto esperado.

Etapla 5.5 :

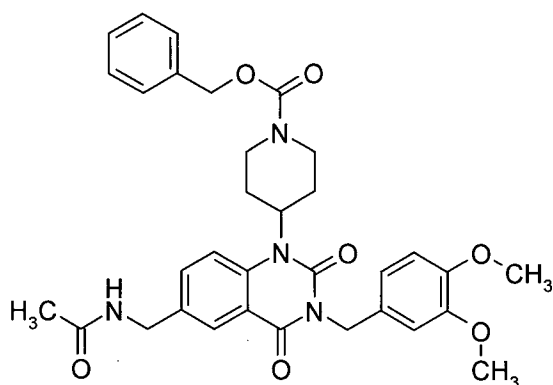
4-[6-(Aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se agita 2h00 a TA una disolución de 0,102 g de 4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-(((1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.4 y de 0,5 ml de TFA en 9,5 ml de DCM. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,09 g del producto esperado.

Etapas 5.6 :

4-{6-[(Acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo

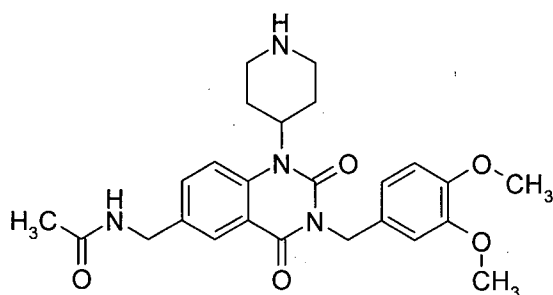


Se añaden 0,049 g de anhídrido acético a una disolución de 0,09 g de 4-[6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.5, de 0,09 ml de NEt₃ en 3 ml de DCM y se agita 1h00 a TA. Se añade DCM y se lava con una disolución saturada de NH₄Cl, con una disolución de HCl 1N, NaOH 2N y con agua. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,104 g del producto esperado.

20

Etapas 5.7 :

N-{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida

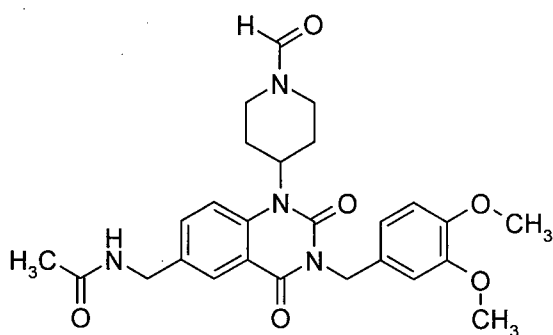


Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 80°C una mezcla de 0,1 g de 4-{6-[(acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.6, de 0,016 g de formiato de amonio y 0,018 g de Pd/C (10%) en 2 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno.

- 5 Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para proporcionar 0,077 g del producto esperado.

Etapas 5.8 : Compuesto nº20

- N*-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida**

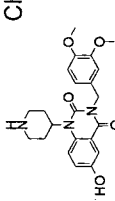
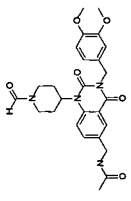
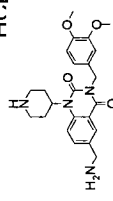
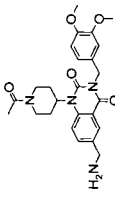


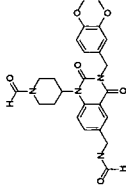
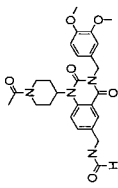
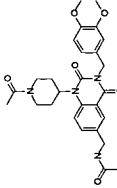
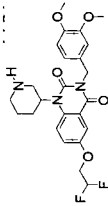
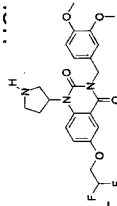
- Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 140°C una mezcla de 0,070 g de *N*-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida obtenida en la etapa 5.7, de 0,028 g de formiato de amonio en 2 ml de ACN. Se filtra, se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (0,5/99,5, v/v) hasta (7/93, v/v) para proporcionar 0,035 g del producto esperado.
- 15

- La siguiente tabla ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de los compuestos que responden a la fórmula general (I) según la invención, así como algunos de sus intermedios (particularmente los compuestos 32, 55, 120 y 257)
- 20

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
7		2-[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxypropanonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69(d, 3H) 1,75(d, 2H) 2,65(td, 2H) 2,87(t, 2H) 3,21(d, 2H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 4,68(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 5,59(q, 1H) 6,84(m, 2H) 6,98(d, 1H) 7,50(dd, 1H) 7,73(d, 1H) 7,80(d, 1H)
8		[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxyacetoneitrilo	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,77(d, 2H) 2,67(dt, 2H) 2,89(t, 2H) 3,23(d, 2H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 4,69(brs, 1H) 5,05(s, 2H) 5,28(s, 2H) 6,84(m, 2H) 6,99(s, 1H) 7,49(dd, 1H) 7,70(d, 1H) 7,80(d, 1H)
9		2-[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-metilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59(d, 2H) 1,66(d, 3H) 2,04(t, 2H) 2,16(s, 3H) 2,62(dt, 2H) 2,82(d, 2H) 3,66(s, 3H) 3,67(s, 3H) 4,43(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 5,54(q, 1H) 6,79(m, 1H) 6,82(d, 1H) 6,95(d, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,68(d, 1H) 7,70(d, 1H)
10		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85(d, 2H) 2,78(td, 2H) 3,04(t, 2H) 3,33(d, 2H) 3,71(s, 6H) 4,61-4,82(m, 4H) 5,04(brt, 1H) 5,05(s, 2H) 6,86(m, 2H) 6,99(s, 1H) 7,49(dd, 1H) 7,68(d, 1H) 7,76(d, 1H) 8,05(brs, 1H)
11		4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76(d, 1H) 1,80(d, 1H) 2,41(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,80(td, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 6H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,61-4,83(m, 5H) 5,02(m, 1H) 5,03(s, 2H) 6,83(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,47(dd, 1H) 7,67(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,03(s, 1H)
12		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70(d, 1H) 1,76(d, 1H) 2,04(s, 3H) 2,41(dq, 1H) 2,56(dq, 1H) 2,70(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,92(d, 1H) 4,51(d, 1H) 4,61-4,83(m, 5H) 5,02(m, 1H) 5,03(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,85(m, 1H) 6,97(d, 1H) 7,47(dd, 1H) 7,67(d, 1H) 7,77(d, 1H)

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
13		4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75(d, 1H) 1,79(d, 1H) 2,40(dq, 1H)) 2,52(dq, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,69(s, 6H) 3,79(d, 1H) 4,30(d, 1H) 4,75(brs, 1H) 4,88(q, 2H) 5,02(s, 2H) 6,82(d, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(s, 1H) 7,49(dd, 1H) 7,66(d, 1H) 7,79(d, 1H) 8,02(s, 1H)
14		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70(d, 1H) 1,74(d, 1H) 2,04(s, 3H) 2,41(qd, 1H) 2,56(qd, 1H) 2,70(t, 1H) 3,24(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,70(s, 3H) 3,91(d, 1H) 4,43(td, 2H) 4,50(d, 1H) 4,73(brs,1H) 5,03 (s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,82(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,79(d, 1H)
15		6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83(d, 2H) 2,75(td, 2H) 3,00(t, 2H) 3,30(d, 2H) 3,71(s, 6H) 4,44(td, 2H) 4,75(b, s, 1H) 5,06(s, 2H) 6,42(tt, 1H) 6,83-6,89(m, 2H) 7,00(s, 1H) 7,48(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,78(d, 1H)
16		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76(d, 1H) 1,80(d, 1H) 2,41(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,81(td, 1H) 3,26(td, 1H) 3,71(s, 6H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,44(td, 2H) 4,77(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,42(tt, 1H) 6,83(m, 1H) 6,86(d, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,47(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,80(d, 1H) 8,03(s, 1H)
17		4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43(s, 9H) 1,67(d, 2H) 2,48(m, 2H) 2,92(brs, 2H) 3,70(s, 3 H) 3,71(s, 3H) 4,05(br s, 2H) 4,61(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,80(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,20(dd, 1H) 7,43(d, 1H) 7,62(d, 1H) 9,95(brs, 1H)
18		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60(d, 2H) 2,06(td, 2H) 2,19(s, 3H) 2,65(qd, 2H) 2,85(d, 2H) 3,70(s, 3 H) 3,71(s, 3H) 4,43(br.s, 1H) 5,02(s, 2H) 6,81(m, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,19(dd, 1H) 7,41(d, 1H) 7,55(d, 1H) 9,82(s, 1H)

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
19		hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86(d, 2H) 2,83(m, 2H) 3,12(t, 2H) 3,37(m, 2H) 3,70(s, 6H) 4,76(brs, 1H) 5,03(s, 2H) 6,83(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,21(dd, 1H) 7,44(d, 1H) 7,70(d, 1H) 8,70(brs, 2H) 9,91(s, 1H)
20		N-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metil]acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75(d, 1H) 1,78(d, 1H) 1,86(s, 3H) 2,40(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,79(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 3,80(d, 1H) 4,29(d, 2H) 4,31(d, 1H) 4,77(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,80(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,96(d, 1H) 7,65(dd, 1H) 7,76(d, 1H) 7,96(d, 1H) 8,02(s, 1H) 8,46(t, 1H)
21		hidrocloruro de 6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,89(d, 2H) 2,83-2,92(m, 2H) 3,16(brs, 2H) 3,38-3,42(m, 2H) 3,71(s, 6H) 4,13(brs, 2H) 4,82-4,97(m, 1H) 5,07(s, 2H) 6,83-6,88(m, 2H) 7,00(s, 1H) 7,91-7,99(m, 2H) 8,24(s, 1H) 8,42(br s, 3H) 9,16(brs, 1H)
22		hidrocloruro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67-1,79(m, 2H) 2,05(s, 3H) 2,36-2,47(m, 1H) 2,51-2,61(m, 1H) 2,73(t, 1H) 3,27(t, 1H) 3,71(s, 6H) 3,93(d, 1H) 4,11-4,15(m, 2H) 4,52(d, 1H) 4,78(brs, 1H) 5,05(s, 2H) 6,82(d, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,87(s, 2H) 8,24(s, 1H) 8,32(brs, 3H)

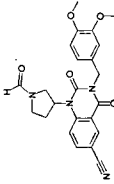
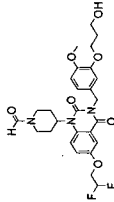
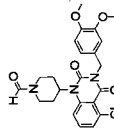
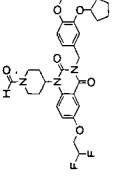
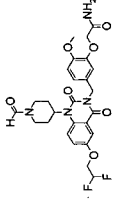
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
23		N-[(3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)methyl]formamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,73-1,83(m, 2H) 2,36-2,45(m, 1H) 2,48-2,57(m, 1H) 2,77-2,84(m, 1H) 3,23-3,29(m, 1H) 3,70(s, 1H) 3,71(s, 3H) 3,81(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,37(d, 2H) 4,77(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,67(dd, 1H) 7,78(d, 1H) 7,99(d, 1H) 8,03(s, 1H) 8,16(s, 1H) 8,62(t, 1H)
24		N-[(1-(1-acetilpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)methyl]formamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67-1,78(m, 2H) 2,05(s, 3H) 2,35-2,48(m, 1H) 2,53-2,62(m, 1H) 2,72(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,93(d, 1H) 4,37(d, 2H) 4,52(d, 1H) 4,75(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,67(dd, 1H) 7,78(d, 1H) 7,99(d, 1H) 8,16(s, 1H) 8,63(t, 1H)
25		N-[(1-(1-acetilpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)methyl]acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63-1,81(m, 2H) 1,87(s, 3H) 2,05(s, 3H) 2,32-2,42(m, 1H) 2,54-2,63(m, 1H) 2,71(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,93(d, 1H) 4,30(d, 2H) 4,52(d, 1H) 4,76(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,81(dd 1H) 6,86(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,65(dd, 1H) 7,76(d, 1H) 7,97(d, 1H) 8,47(t, 1H)
26		hidrocloreuro de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86-1,97(m, 3H) 2,54-2,62(m, 1H) 2,85-2,92(m, 1H) 3,31-3,35(m, 1H) 3,37-3,42(m, 1H) 3,71(s, 3H) 3,72(s, 3H) 3,73-3,78(m, 1H) 3,76(t, 1H) 4,45(td, 2H) 4,87(br s, 1H) 5,05(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,83-6,88(m, 2H) 6,99(s, 1H) 7,52(dd, 1H) 7,63(d, 1H) 7,72(d, 1H) 8,95(brs, 1H)
27		hidrocloreuro de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-pirrolidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25-2,32(m, 1H) 2,42-2,48(m, 1H) 3,11-3,19(m, 1H) 3,38-3,45(m, 1H) 3,58-3,64(m, 1H) 3,65-3,72(m, 1H) 3,73(s, 3H) 3,71(s, 3H) 4,45(td, 2H) 5,05-5,12(m, 2H) 5,47-5,54(m, 1H)

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			6,42(tt, 1H) 6,82-6,88(m, 2H) 7,01(s, 1H) 7,55(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,71(d, 1H) 8,87(brs, 1H)
28		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,52-1,62(m, 0,5H) 1,64-1,73(m, 0,5H) 1,75-1,84(m, 1H) 1,84-1,90(m, 1H) 2,54-2,67(m, 1,5H) 3,05(t, 0,5H) 3,59(t, 0,5H) 3,70(s, 3,5H) 3,70(s, 3H) 3,77(dd, 0,5H) 4,06(t, 0,5H) 4,17-4,27(m, 1H) 4,31(brs, 0,5H) 4,42(td, 2H) 4,44(brs, 0,5H) 5,04(s, 2H) 6,38(tt, 1H) 6,80-6,84(m, 1H) 6,84-6,88(m, 1H) 6,98(brs, 1H) 7,43(td, 1H) 7,60(brs, 1H) 7,62(d, 0,5H) 7,79(d, 0,5H) 7,99(s, 0,5H) 8,09(s, 0,5H)
29		1-(1-(1-acetilpiperidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,55-1,65(m, 0,5H) 1,67-1,89(m, 2,5H) 1,99(s, 1,5H) 2,06(s, 1,5H) 2,52-2,65(m, 1H) 3,06(t, 0,5H) 3,30-3,37(m, 0,5H) 3,52(t, 0,5H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,52(t, 0,5H) 3,84(d, 0,5H) 3,91(d, 0,5H) 4,09(t, 0,5H) 4,28(brs, 0,5H) 4,39-4,48(m, 3H) 4,49(brs, 0,5H) 5,05(d, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,81-6,89(m, 2H) 6,99(d, 1H) 7,44-7,48(m, 1H) 7,59-7,62(m, 1H) 7,64(d, 0,5H) 7,82(d, 0,5H)
30		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirolidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 2,18-2,27(m, 1H) 2,36-2,46(m, 1H) 3,41-3,48(m, 0,5H) 3,53-3,60(m, 0,5H) 3,63-3,73(m, 1,5H) 3,85-3,95(m, 1,5H) 4,43(td, 2H) 5,06(s, 2H) 5,38-5,45(m, 0,5H) 5,46-5,54(m, 0,5H) 6,41(tt, 1H) 6,82-6,88(m, 2H) 7,00(s, 1H) 7,46 - 7,51(m, 1H) 7,61(d, 1H) 7,66(d, 0,5H) 7,72(d, 0,5H) 8,16(s, 0,5H) 8,20(s, 0,5H)

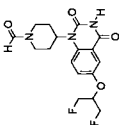
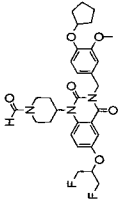
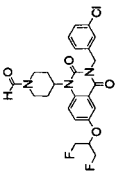
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
31		1-(1-(2,2-difluoroethoxy)-3-((3,4-dimethoxybenzyl)quinazolin-2-yl)-1H-pyridin-4-yl)-1H-pyridin-4-ol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,98(s, 1,5H) 2,04(s, 1,5H) 2,17-2,25(m, 0,5H) 2,27-2,35(m, 0,5H) 2,57-2,66(m, 1H) 3,40-3,45(m, 0,5H) 3,56-3,61(m, 0,5H) 3,70-3,78(m, 7,5H) 3,82-3,95(m, 1,5H) 4,48(td, 2H) 5,10(d, 2H) 5,45-5,58(m, 1H) 6,46(tt, 1H) 6,87-6,92(m, 2H) 7,05(dd, 1H) 7,53(td, 1H) 7,66(t, 1H) 7,72 (dd, 1H)
32		4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72-1,82(m, 2H) 2,35-2,44(m, 1H) 2,47-2,55(m, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,80(d, 1H) 4,32(d, 1H) 4,42(td, 2H) 4,71(brs, 1H) 6,40(tt, 1H) 7,43(dd, 1H) 7,55(d, 1H) 7,74(d, 1H) 8,03(s, 1H)
33		4-[[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,80(dd, 2H) 2,32-2,43(m, 1H) 2,44-2,52(m, 1H) 2,80(td, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,80(brd, 1H) 4,31(br d, 1H) 4,44(td, 2H) 4,78(brs, 1H) 5,09(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 7,30(dd, 1H) 7,49(dd, 1H) 7,58(d, 1H) 7,60(d, 1H) 7,62(d, 1H) 7,81(d, 1H) 8,03(s, 1H)
34		4-[[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72-1,83(m, 2H) 2,32-2,44(m, 1H) 2,45-2,53(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,25-3,30(dt, 1H) 3,80 (d, 1 H) 4,30 (d, 1 H) 4,44 (td, 2H) 4,78(brs, 1H) 5,09(s, 2H) 6,42 (tt, 1H) 7,32-7,40(m, 4H) 7,48(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,81(d, 1H) 8,03(s, 1H)
35		4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoato de metilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,78(dd, 1H) 2,33-2,42(m, 1H) 2,44-2,52(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,79(brd, 1H) 3,84(s, 3H) 4,30(brd, 1H) 4,45(td, 2H) 4,79(brs, 1H) 5,18(s, 2 H) 6,42(tt, 1H) 7,43(d, 2H) 7,49(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,83(d, 1H) 7,91(d, 2H) 8,02(s, 1H)
36		ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79(dd, 2H) 2,38(qd, 1H) 2,49(qd, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,79(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,45(td, 2H) 4,79(brs, 1H) 5,17(s, 2H) 6,42(tt, 1H) 7,40(d, 2H) 7,49(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,83(d, 1H) 7,88(d, 2H) 8,02(s, 1H) 12,94(brs, 1H)

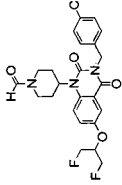
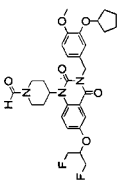
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
37		4-[[6-(2,2-difluoroethoxy)-1-(1-formilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]methyl]-N-(2-metoxietil)benzamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72-1,82(m, 2H) 2,32-2,42(m, 1H) 2,44-2,54(m, 1H) 2,75-2,83(m, 1H) 3,21-3,29(m, 4H) 3,37-3,45(m, 4H) 3,77(br,d, 1H) 4,29(br,d, 1H) 4,44(td, 2H) 4,78(br,s, 1H) 5,14(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 7,35(m, 2H) 7,48(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,77(m, 2H) 7,81(d, 1H) 8,01(s, 1H) 8,47(t, 1H)
38		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehido	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76(dd, 2H) 2,37(s, 3H) 2,39-2,42(m, 1H) 2,50-2,54(m, 1H) 2,77-2,82(m, 1H) 3,19-3,30(m, 1H) 3,70(s, 6H) 3,79(d, 1H) 4,30(d, 1H) 4,76(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,60(dd, 1H) 7,71(d, 1H) 7,89(s, 1H) 8,03(s, 1H)
39		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehido	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70-1,80(m, 2H) 2,35-1,45(m, 1H) 2,47-2,56(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 4,30(brd, 1H) 4,43(td, 2H) 4,77(brs, 1H) 4,96(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,73(d, 1H) 6,78-6,82(m, 2H) 7,46(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,79(d, 1H) 8,03(s, 1H) 8,95 (s, 1 H)
40		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[3-(2-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehido	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76(dd, 2H) 2,35-2,45(m, 1H) 2,50-2,54(m, 1H) 2,79(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,68(dt, 2H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 3,90(t, 2H) 4,30(brd, 1H) 4,42(td, 2H) 4,75(brs, 1H) 4,77(t, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,85(m, 2H) 6,97(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
41		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehido	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29(t, 3H) 1,76(dd, 2H) 2,33-2,45(m, 1H) 2,50-2,56(m, 1H) 2,76-2,82(m, 1H) 3,21-3,31(m, 1H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 3,94(q, 2H) 4,30(brd, 1H) 4,41(dt, 2H) 4,75(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,81-6,86(m, 2H) 6,96(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
42		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69-1,82(m, 2H) 2,35-2,45(m, 1H) 2,45-2,55(m, 1H) 2,78(t, 1H) 3,21-3,28(m, 1H) 3,61(brs, 2H) 3,70(s, 3H) 3,78(d, 1H) 4,00(brs, 2H) 4,30(d, 1H) 4,42(t, 2H) 4,75(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(t, 1H) 6,82- 6,88(m, 2H) 6,97(s, 1H) 7,45(d, 1H) 7,59(s, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
43		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,72-1,81(m, 1H) 1,85(brd, 1H) 1,86-2,03(m, 2H) 2,47(brs, 2H) 3,30-3,40(m, 1H) 3,42-3,52(m, 1H) 3,58-3,64(m, 2H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 4,42(td, 2H) 4,45(brs, 0,5H) 5,04(brs, 2H) 5,21(brs, 0,5H) 6,40(tt, 1H) 6,78-6,83(m, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,38-7,48(m, 1H) 7,59(brs, 1H) 7,64-7,74(m, 1H) 8,08(brs, 0,5H) 8,12(s, 0,5H)
44		3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-pirrolidin-3-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,96-2,09(m, 2H) 2,78-2,84(m, 1H) 3,05-3,12(m, 2H) 3,18-3,27(m, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 5,04(s, 2H) 5,47-5,53(m, 1H) 6,83(brs, 2H) 6,99(s, 1H) 8,15(dd, 1H) 8,20(d, 1H) 8,47(d, 1H)
45		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,91(s, 1,5H) 1,98(s, 1,5H) 2,14-2,22(m, 0,5H) 2,25-2,32(m, 0,5H) 2,43-2,50(m, 0,5H) 2,52-2,58(m, 0,5H) 3,31-3,39(m, 0,5H) 3,50-3,55(m, 0,5H) 3,63-3,73(m, 7,5H) 3,79-3,87(m, 1,5H) 5,00-5,06(m, 2H) 5,43-5,55(m, 1H) 6,82-6,90(m, 2H) 6,98(d, 1H) 7,84(dd, 1H) 8,17(dt, 1H) 8,43(dd, 1H)

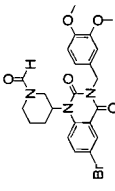
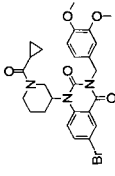
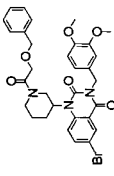
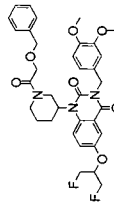
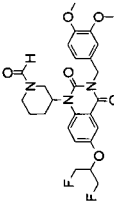
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
46		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formilpiperidin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 2,19-2,27(m, 1H) 2,36-2,43(m, 1H) 3,43-3,47(m, 0,4H) 3,53-3,59(m, 0,6) 3,62-3,73(m, 1,6H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,84-3,94(m, 1,4H) 5,04(s, 2H) 5,42-5,49(m, 0,4H) 5,50-5,56(m, 0,6H) 6,86(s, 2H) 6,99(s, 1H) 7,85(d, 0,6H) 7,90(d, 0,4H) 8,15-8,22(m, 2H) 8,45(s, 1H)
47		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72-1,79(m, 2H) 1,82(q, 2H) 2,36-2,44(m, 1H) 2,49-2,55(m, 1H) 2,78(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,51-3,54(m, 2H) 3,70(s, 3H) 3,76-3,80(m, 1H) 3,95(t, 2H) 4,28-4,32(m, 1H) 4,41(td, 2H) 4,47(t, 1H) 4,75(s, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,81-6,86(m, 2H) 6,96-6,97(m, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,59(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
48		4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,78-1,88(m, 2H) 2,34-2,44(m, 1H) 2,46-2,56(m, 1H) 2,80(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,71(s, 6H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,71(brs, 1H) 5,00(s, 2H) 6,83(d, 1H) 6,87(d, 1H) 6,97(s, 1H) 7,37(d, 1H) 7,69(dd, 1H) 7,77(d, 1H) 8,03(s, 1H)
49		4-[3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,5-1,6(m, 2H) 1,63-1,71(m, 3H) 1,68-1,78(m, 1H) 1,78-1,98(m, 3H) 2,35-2,46(m, 1H) 2,47-2,57(m, 1H) 2,79(dt, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,69(s, 3H) 3,79(br, d., 1H) 4,30(br, d., 1H) 4,43(td, 2H) 4,66-4,70(m, 1H) 4,76(br, s., 1H) 5,01(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,82 – 6,86(m, 2H) 6,96(s, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,6(d, 1H) 7,80(d, 1H) 8,03(s, 1H)
50		2-(5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-2-metoxifenoxi)acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72-1,82(m, 2H) 2,35-2,45(m, 1H) 2,46-2,56(m, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,74(s, 3H) 3,79(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,35(s, 2H) 4,43(td, 2H) 4,76(brs, 1H) 5,00(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,88-6,95(m, 3H) 7,31(brs, 1H) 7,37(brs, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,59(d, 1H) 7,79(d, 1H) 8,02(s, 1H)

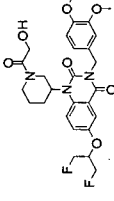
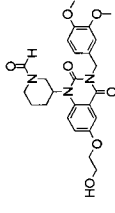
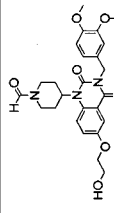
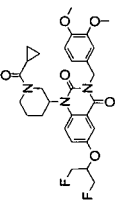
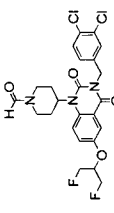
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
51		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidina-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 0,92(t, 3H) 1,72-1,82(m, 1H) 2,23(brs, 1H) 2,70-2,77(m, 0,5H) 3,00-3,10(m, 0,5H) 3,12-3,20(m, 1,5H) 3,44(d, 0,5H) 3,63(dd, 0,5H) 3,69(s, 6H) 3,80(d, 0,5H) 4,04(d, 0,5H) 4,29(d, 0,5H) 4,43(td, 2H) 4,62-4,70(m, 1H) 5,03(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,80(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,64(dd, 1H) 7,97(s, 0,5H) 8,11(s, 0,5H)
52		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85-1,95(m, 4H) 2,18(t, 2H) 2,27-2,33(m, 1H) 2,34-2,41(m, 1H) 3,70(s, 1H) 3,71(s, 1H) 4,25-4,29(m, 1H) 4,40(td, 2H) 4,50-4,54(m, 1H) 4,55(br,s,, 1H) 5,05(s, 2H) 6,38(tt, 1H) 6,80(d, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,56(d, 1H) 7,58(d, 1H) 8,12(s, 1H)
53		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,52-1,63(m, 0,5H) 1,65-1,73(m, 0,5H) 1,74-1,83(m, 1H) 1,87-1,93(m, 1H) 2,54-2,64(m, 1,5H) 3,06(dt, 0,5H) 3,57(t, 0,5H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,79(dd, 0,5H) 4,03(t, 0,5H) 4,20(d, 0,5H) 4,30(d, 0,5H) 4,38(brs, 0,5H) 4,53(brs, 0,5H) 4,99-5,07(m, 2H) 6,84-6,88(m, 2H) 6,98(s, 1H) 7,86(d, 0,5H) 8,01(d, 0,5H) 7,98(s, 0,5H) 8,08(s, 0,5H) 8,14-8,18(m, 1H) 8,44(s, 1H)
54		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,56-1,66(m, 0,5H) 1,70-1,82(m, 1,5H) 1,87(brd, 1H) 1,97(s, 1,5H) 2,05(s, 1,5H) 2,54(dd, 1H) 3,05(brt, 0,5H) 3,48(t, 0,5H) 3,70-3,72(m, 6H) 3,83(d, 0,5H) 3,94(brd, 0,5H) 4,04(t, 0,5H) 4,33(brs, 0,5H) 4,45(dd, 1H) 4,53(brs, 0,5H) 4,99-5,07(m, 2H) 6,83-6,87(m, 2H) 6,98(d, 1H) 7,84(d, 0,5H) 8,02(d, 0,5H) 8,16(dt, 1H) 8,44(dd, 1H)

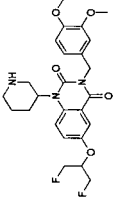
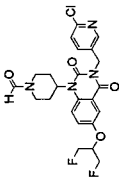
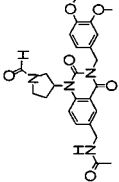
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
55		4-{{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,73-1,82(m, 2H) 2,36-2,44(m, 1H) 2,44-2,55(m, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,80(brd, 1H) 4,32(brd, 1H) 4,62-4,67(m, 1H) 4,68-4,76(m, 3H) 4,76-4,82(m, 1H) 4,96-5,06(m, 1H) 7,44(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,73(d, 1H) 8,03(s, 1H) 11,46(brs, 1H)
56		4-{{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 572
57		4-{{3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 492

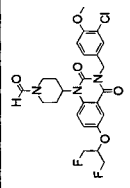
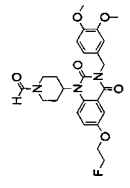
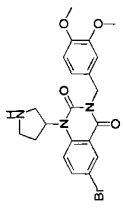
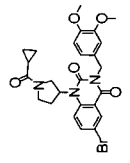
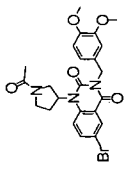
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
		dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	
58		4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 492
59		4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-	LCMS m/z [MH] ⁺ 572

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
		il)piperidina-1-carbaldehído	
60		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 532
61		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 516
62		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 454
63		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[piperidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 474
64		N-[(1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 495

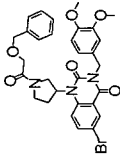
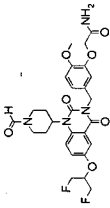
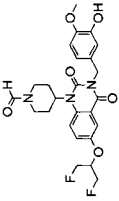
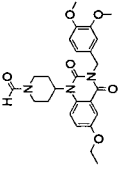
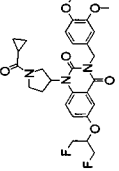
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
65		3-[6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 502
66		6-bromo-1-[(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 542
67		1-{1-[(benciloxi)acetil]piperidin-3-il}-6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 622
68		1-{1-[(benciloxi)acetil]piperidin-3-il}-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 638
69		3-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-(fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 518

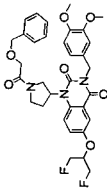
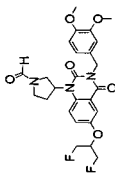
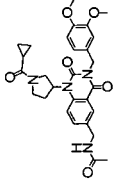
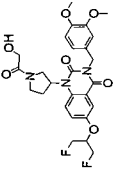
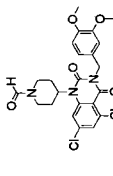
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
70		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 548
71		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
72		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
73		1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 558
74		4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 526

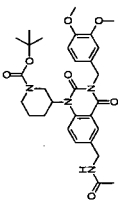
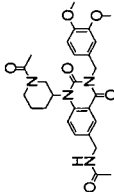
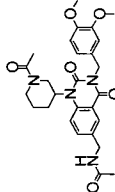
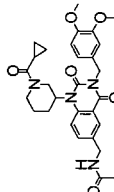
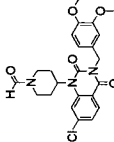
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
75		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-3-liquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 490
76		4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 493
77		N-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-	LCMS m/z [MH] ⁺ 481

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
		il]metil}acetamida	
78		4-[3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 522
79		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 486
80		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[pirrolidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 460
81		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 528
82		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 502

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
83		3-[6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 488
84		1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 489
85		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-pirrolidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 476
86		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 479
87		1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 475

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
88		1-([3-(4-bromofenil)acetil]pirrolidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 608
89		2-[5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(4-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxil]acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 561
90		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 504
91		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 468
92		1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 544

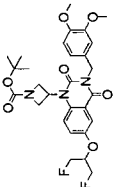
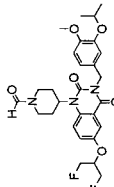
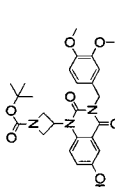
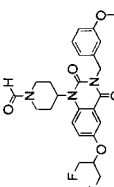
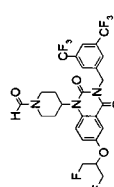
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
93		1-({1-[(benciloxi)acetil]pirrolidin-3-il}-3-(3,4-dimetoxibencil)-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 624
94		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 504
95		N-({1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 521
96		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiaetil)pirrolidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [M+Na] ⁺ 534
97		4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 492

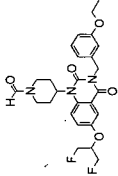
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
98		3-((6-((acetilamino)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [M+Na] ⁺ 589
99		N-((3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 495
100		N-((1-(1-acetilpiperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 509
101		N-((1-(1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 535
102		4-(7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 458

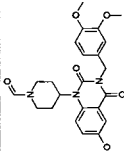
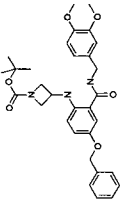
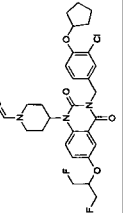
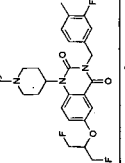
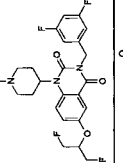
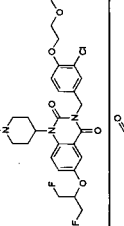
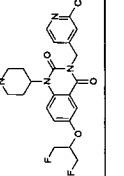
213

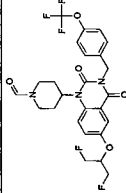
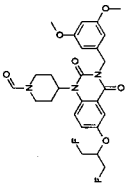
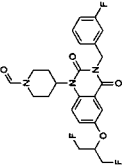
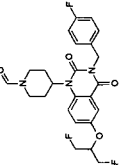
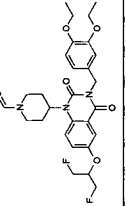
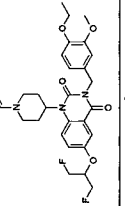
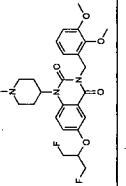
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
103		N-((3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-[1-(hydroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 525
104		3-(3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 465
105		6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]quinazolina-2,4-(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 518
106		3-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidina-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 424
107		N-((3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)metil)formamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 467

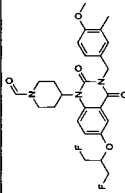
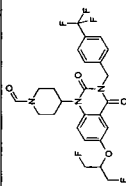
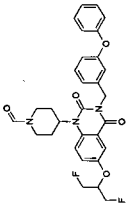
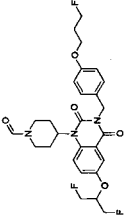
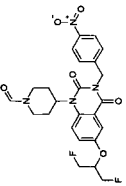
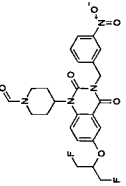
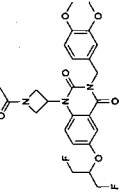
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
108		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 506
109		4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 530
110		3-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 574
111		4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 490
112		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletox)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 482

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
113		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 562
114		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 546
115		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
116		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 488
117		4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 564

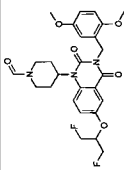
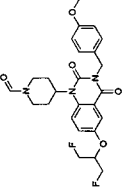
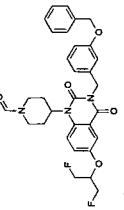
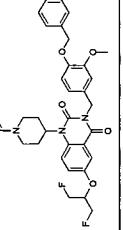
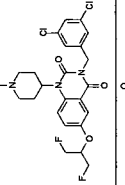
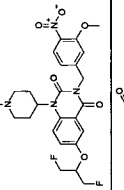
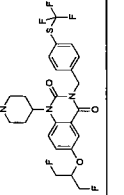
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
118		4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 502

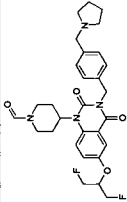
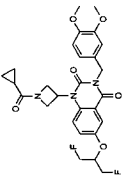
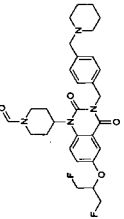
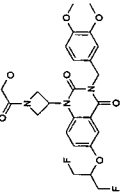
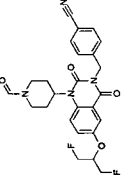
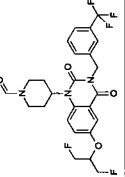
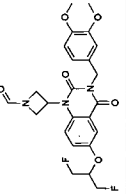
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
119		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	440
120		3-({4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil}amino)azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	548
121		4-{3-[3-cloro-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	576
122		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	490
123		4-[3-(3,5-difluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	494
124		4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	566
125		4-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	493

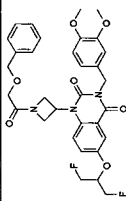
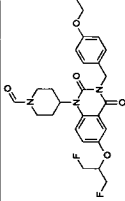
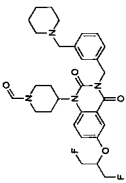
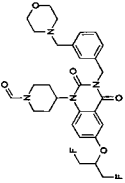
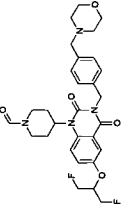
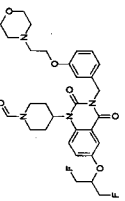
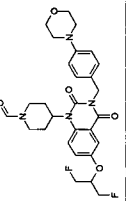
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
126		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	542
127		4-[3-(3,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	518
128		4-[3-(3-fluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	476
129		4-[3-(4-fluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	476
130		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	546
131		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532
132		4-[3-(2,3,3-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	518

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
133		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	502
134		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	526
135		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-fenoxibencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
136		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-fluoropropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	534
137		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	503
138		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	503
139		1-(1-acetilazetidín-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	504

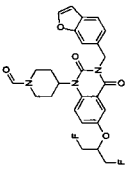
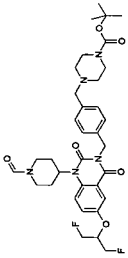
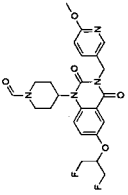
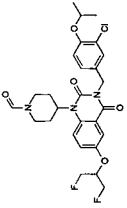
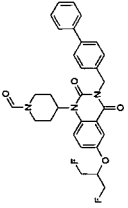
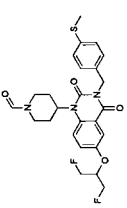
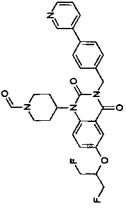
222

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
140		4-[3-(2,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
141		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	488
142		4-{3-[3-(benciloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	564
143		4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	594
144		4-[3-(3,5-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	526
145		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	533
146		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]bencil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
147		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)bensil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
148		1-[1-(ciclopropilcarbonyl)azetidil-3-il]-3-(3,4-dimetoxibensil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	530
149		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(piperidin-1-ilmetil)bensil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
150		3-(3,4-dimetoxibensil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiacetil)azetidil-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	520
151		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil}benzonitrilo	483
152		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)bensil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	526
153		3-[3-(3,4-dimetoxibensil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidil-1-carbaldehído	490

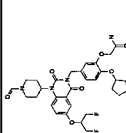
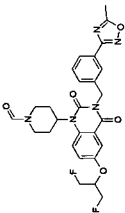
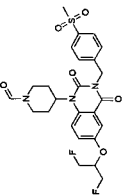
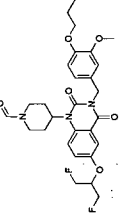
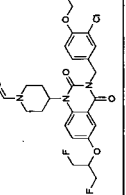
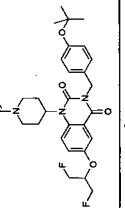
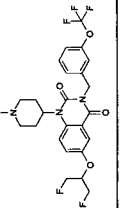
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
154		1-{1-[(benciloxi)acetil]azetidin-3-il}-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	610
155		4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	502
156		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
157		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	557
158		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	557
159		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587
160		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	543

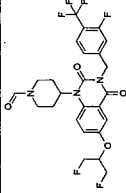
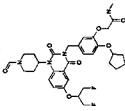
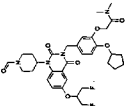
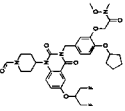
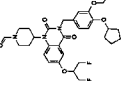
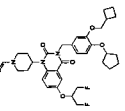
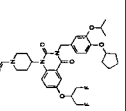
225.

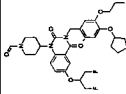
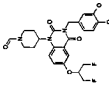
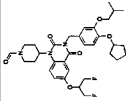
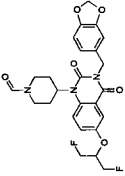
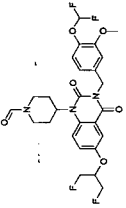
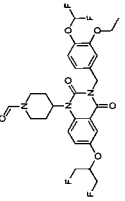
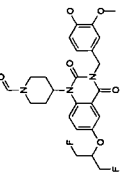
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
161		4-[3-(1-benzofur-6-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	498
162		4-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bencil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	656
163		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	489
164		4-{3-[3-cloro-4-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
165		4-[3-(bifenilfenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	534
166		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[4-(metilsulfanil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	504
167		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
168		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-pirrolidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	527
169		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído	506
170		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	502
171		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
172		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
173		4-[3-{4-(ciclopentiloxi)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]bencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	636
174		3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)bencil]-1-(1-etenilpiperidin-4-il)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	626

227

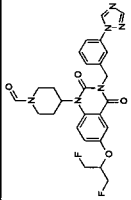
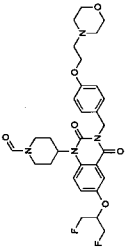
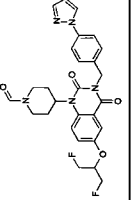
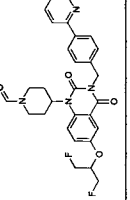
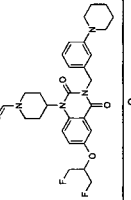
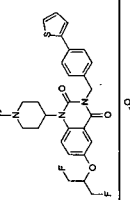
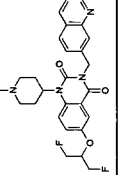
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
175		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acetamida	615
176		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
177		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
178		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	546
179		4-[3-(3-cloro-4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
180		4-{3-[4-(1,1-dimetiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	530
181		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	542

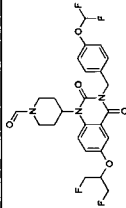
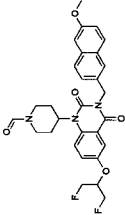
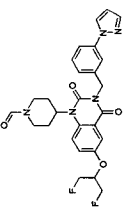
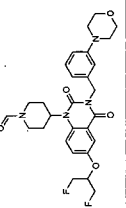
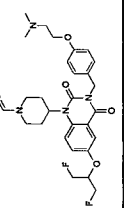
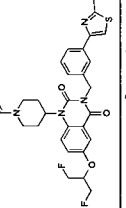
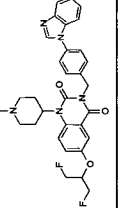
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
182		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
183		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida	629
184		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida	643
185		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida	659
186		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	586
187		4-{3-[3-(ciclobutilmetoxi)-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	626
188		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	600

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
189		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	600
190		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	558
191		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(2-metilpropoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	614
192		4-[3-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	502
193		4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	554
194		4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	568
195		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	504

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
196		4-[3-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	530
197		4-[3-(2,3-dihidro-1-benzofur-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	500
198		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
199		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	513
200		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
201		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
202		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555

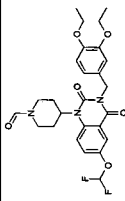
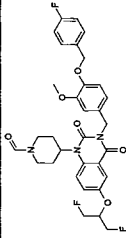
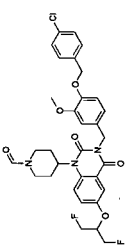
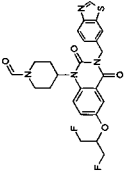
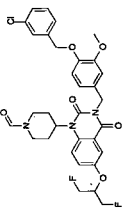
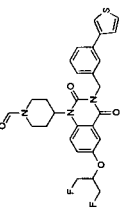
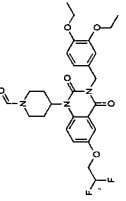
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
203		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	511
204		4-{3-[3-cloro-4-(difluorometoxi)-5-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	588
205		4-{3-[2-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	568
206		4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
207		2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]-N-metilacetamida	575
208		4-[3-(bifenil-3-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	534
209		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570

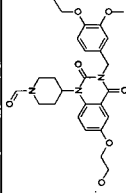
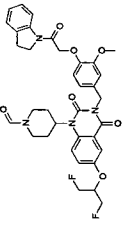
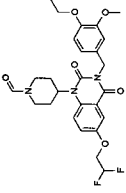
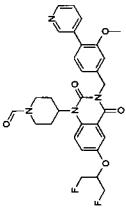
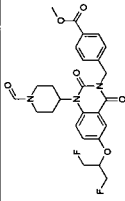
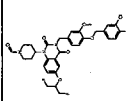
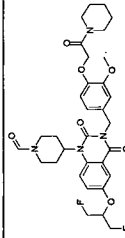
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
210		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	525
211		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	587
212		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	524
213		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	535
214		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	541
215		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	540
216		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	509

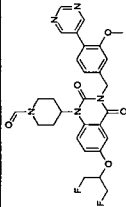
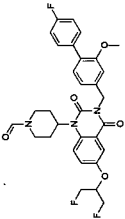
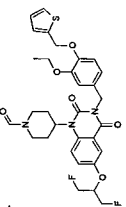
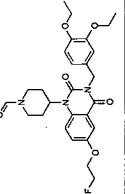
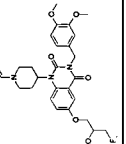
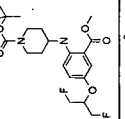
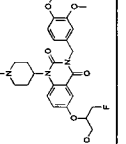
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
217		4-{3-[4-(difluorometoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	524
218		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-metoxinaftalen-2-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	538
219		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	524
220		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-morfolin-4-ilbencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	543
221		4-[3-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	545
222		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	555
223		4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	574

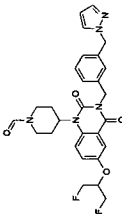
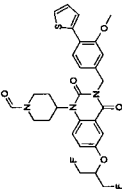
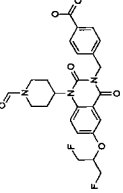
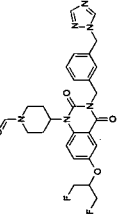
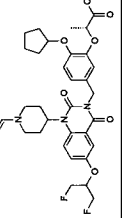
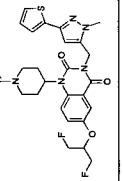
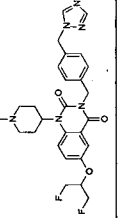
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
224		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	560
225		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
226		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	574
227		4-{3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
228		4-[3-{4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
229		carbonato de 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo y de 1-metiletilo	590
230		4-[3-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	514

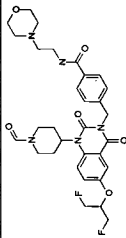
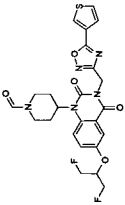
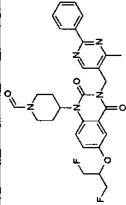
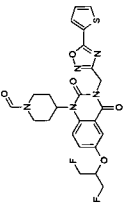
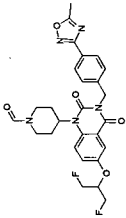
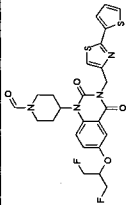
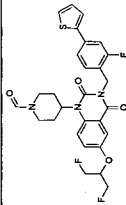
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
231		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)benzil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	573
232		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)benzil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehido	546
233		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	536
234		4-[3-{4-[(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	615
235		4-{3-[3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)benzil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	562
236		4-{3-[3-cloro-4-(ciclobutilmetoxi)benzil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	576
237		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-il sulfonil)benzil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	607

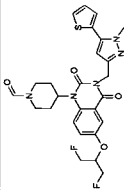
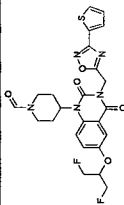
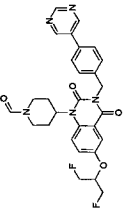
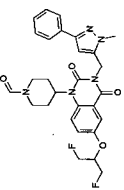
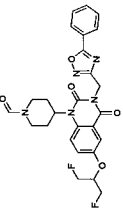
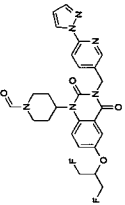
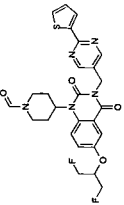
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
238		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(difluorometoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
239		4-[3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	612
240		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
241		4-[3-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	515
242		4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
243		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	540
244		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
245		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	498
246		4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
247		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	518
248		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-piridin-3-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	565
249		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzoato de metilo	516
250		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	662
251		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	629

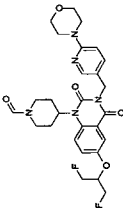
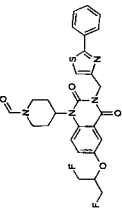
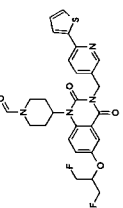
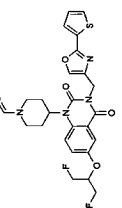
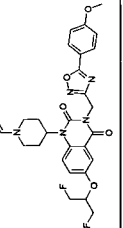
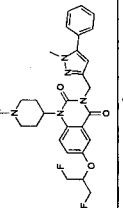
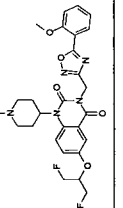
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
252		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-pirimidin-5-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	566
253		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(4'-fluoro-2-metoxibifenil-4-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	582
254		4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	614
255		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	514
256		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3-fluoro-2-hidroxiopropoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	516
257		4-({4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(metoxicarbonil)fenil}amino)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	429
258		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	516

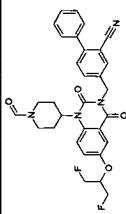
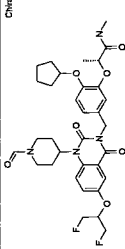
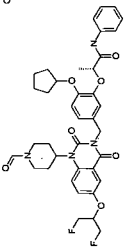
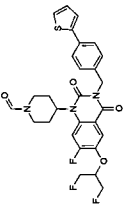
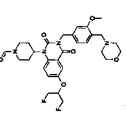
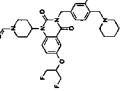
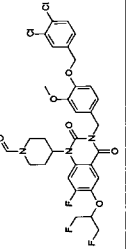
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
259		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pirazol-1-ilmetil)]bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
260		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-tiofen-2-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
261		ácido 4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benczoico	502
262		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)]bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	539
263		ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxil]propanoico	630
264		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
265		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)]bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	539

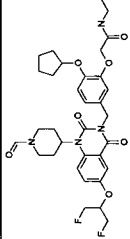
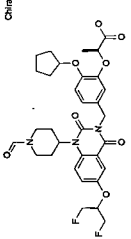
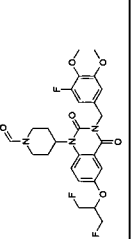
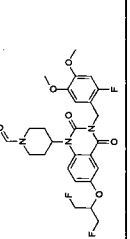
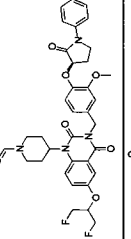
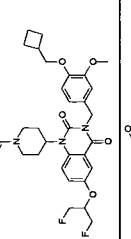
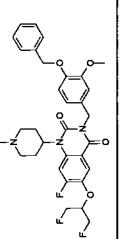
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
266		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-N-(2-morfolin-4-ietil)benzamida	614
267		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	532
268		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(4-metil-2-fenilpirimidin-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	550
269		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	532
270		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	540
271		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	547
272		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(2-fluoro-4-tiofen-2-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	558

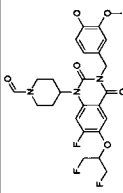
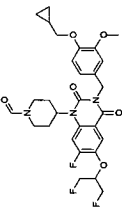
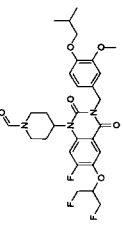
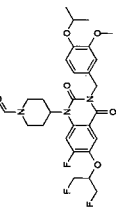
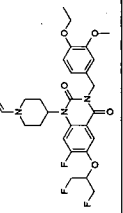
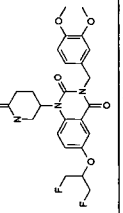
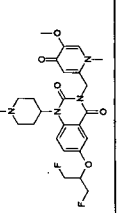
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
273		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[(1-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	544
274		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-[(3-tiofen-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532
275		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
276		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	538
277		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	526
278		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-[(6-(1H-pirazol-1-il)piperidin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	525
279		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-ilpirimidin-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	542

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
280		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	538
281		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	598
282		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	540
283		ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético	616
284		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-ilisoxazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	531
285		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	514
286		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído	535

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
287		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
288		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
289		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
290		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-oxazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	531
291		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556
292		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
293		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556

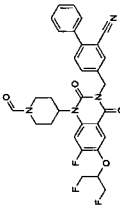
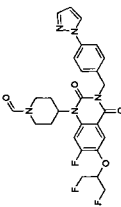
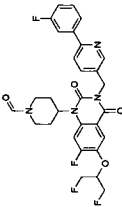
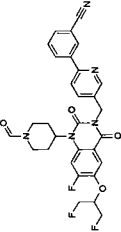
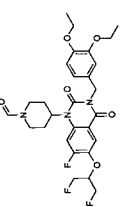
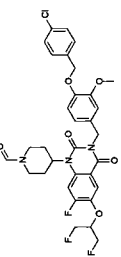
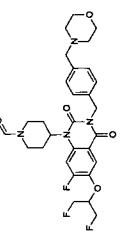
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
294		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo	559
295		(2R)-2-[2-(2-ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilpropanamida	643
296		(2R)-2-[2-(2-ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-fenilpropanamida	705
297		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	558
298		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	587
299		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	585 643
300		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	680

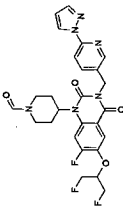
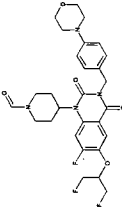
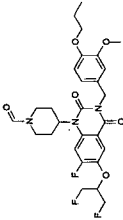
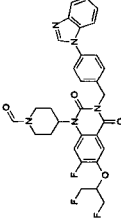
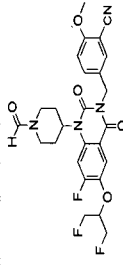
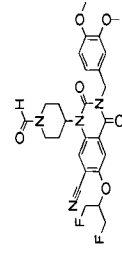
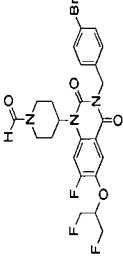
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
301		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-etilacetamida	643
302		ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico	630
303		4-[3-(3-fluoro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
304		4-[3-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
305		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{{(3R)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il}oxi)bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	663
306		4-{3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	572
307		4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	612

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
308		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	522
309		4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	576
310		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	578
311		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	564
312		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	550
313		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(6-oxopiperidin-3-il)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	504
314		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(5-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	519

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
315		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)etoxi]-3-[[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	583
316		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	571
317		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	571
318		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	583
319		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	559
320		4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	632
321		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	556

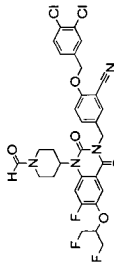
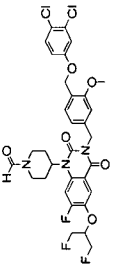
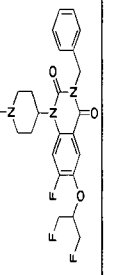
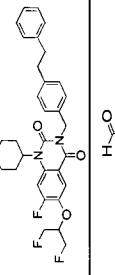
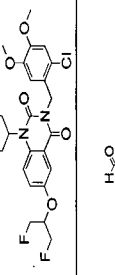
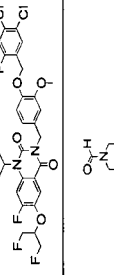
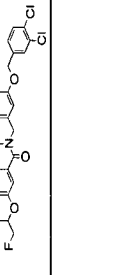
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
322		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	554
323		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	562
324		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	647
325		4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	681
326		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
327		4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	646
328		4-[3-{[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	603

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
329		4-{(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)bifenil-2-carbonitrilo	577
330		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	542
331		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	571
332		3-[5-[(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]piridin-2-il]benzonitrilo	578
333		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	564
334		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	646
335		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	575

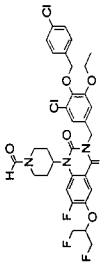
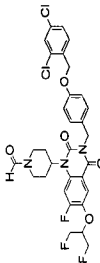
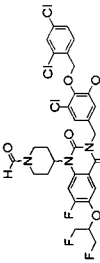
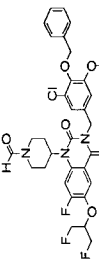
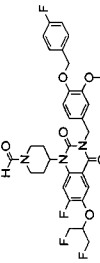
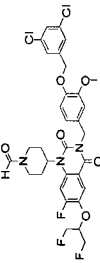
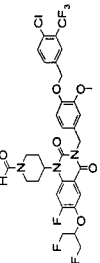
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
336		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	543
337		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	561
338		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	564
339		4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	592
340		5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxibenzonitrilo	531
341		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo	543
342		4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	554

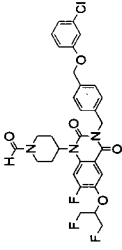
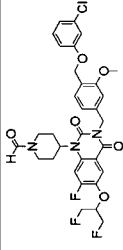
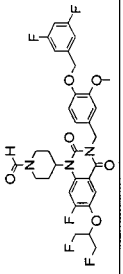
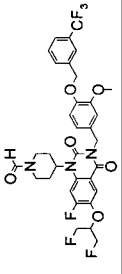
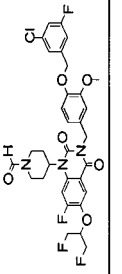
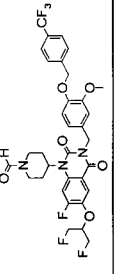
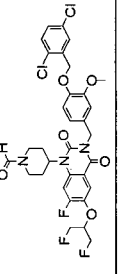
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
343		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	724
344		4-[3-{4-(benciloxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	582
345		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
346		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	492
347		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
348		4-{7-fluoro-3-[3-(2-fluoroetoxi)-4-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	554
349		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	712

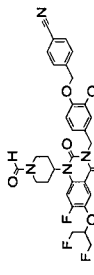
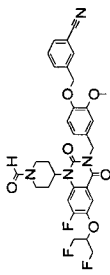
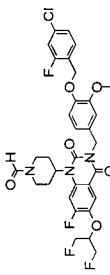
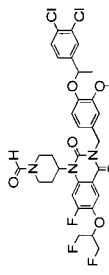
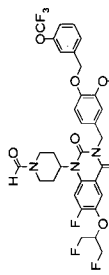
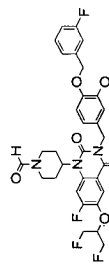
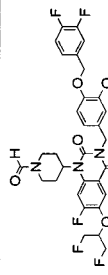
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
350		4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
351		4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
352		4-[3-{4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
353		4-[3-{4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
354		4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
355		4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
356		4-[3-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650

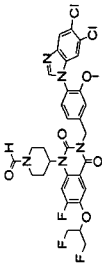
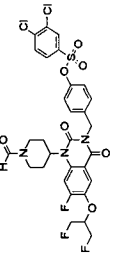
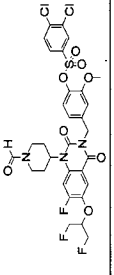
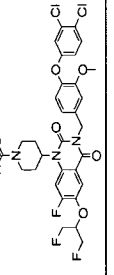
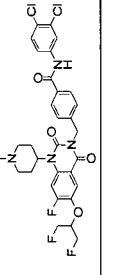
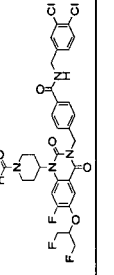
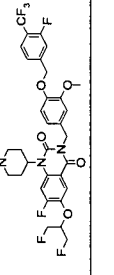
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
357		2-[(3,4-diclorobencil)oxi]-5-{[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}benzonitrilo	675
358		4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	680
359		4-{3-bencil-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	476
360		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(2-feniletil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	580
361		4-[3-(2-cloro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	552
362		4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	698
363		4-[3-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]-4-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	680

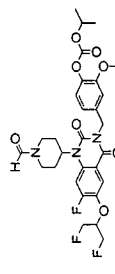
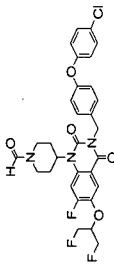
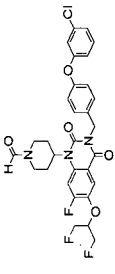
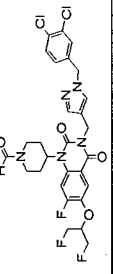
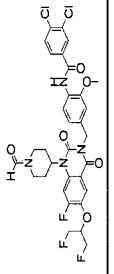
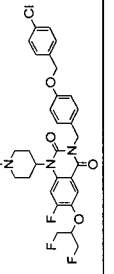
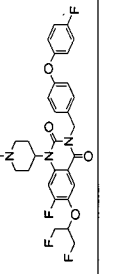
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
364		4-[3-(4-bromo-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	584
365		4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	650
366		4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	616
367		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-feniletil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	610
368		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	506
369		4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	646
370		4-{3-[4-(benciloxi)-3-clorobencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	616

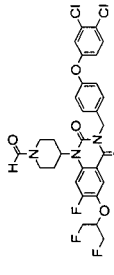
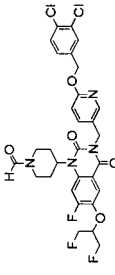
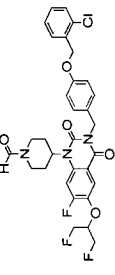
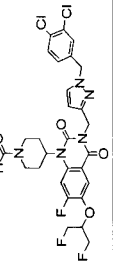
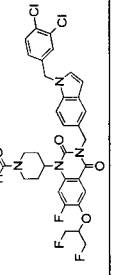
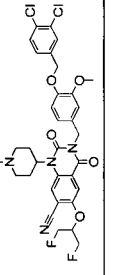
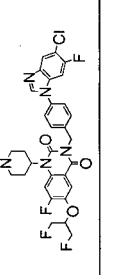
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
371		4-[3-{3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
372		4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
373		4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	728
374		4-[3-{4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	660
375		4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
376		4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
377		4-[3-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	714

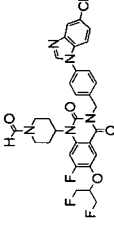
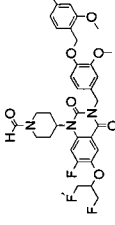
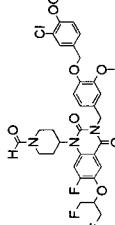
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
378		4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
379		4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
380		4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	648
381		4-[3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
382		4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
383		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
384		4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
385		4-[[4-{(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxilmetil}benzonitrilo	637
386		3-[[4-{(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxilmetil}benzonitrilo	637
387		4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	664
388		4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	694
389		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	696
390		4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	630
391		4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	648

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
392		4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehido	660
393		3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo	700
394		3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo	730
395		4-{3-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehido	666
396		N-(3,4-diclorofenil)-4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzamida	645
397		N-(3,4-diclorobencil)-4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzamida	659
398		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-{3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil}oxi)-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	698

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
399		carbonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-2-metoxifenilo y de 1-metietilo	608
400		4-{3-[4-(4-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	602
401		4-{3-[4-(3-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	602
402		4-[3-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	624
403		3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-2-metoxifenil]benzamida	693
404		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	616
405		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	586

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
406		4-{3-[4-(3,4-diclorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	636
407		4-[3-([6-[(3,4-diclorobencil)oxi]píridin-3-il]metil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	651
408		4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
409		4-[3-{[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-3-il]metil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	624
410		4-[3-{[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indol-5-il]metil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	673
411		3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo	687
412		4-{3-[4-(5-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	644

Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
413		4-{3-[4-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	626
414		4-[3-{4-[(4-cloro-2-metoxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	676
415		4-[3-{4-[(3-cloro-4-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	730

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

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

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

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

Material

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

Enzima

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

Disoluciones de compuestos según la invención

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

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

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

Ensayo enzimático PDE7

El ensayo se realiza en tubos Eppendorf de 1,5 ml que contienen 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de suero de buey, 0,063 μCi de $[^3H]$ -AMPc (correspondiente a una concentración de AMPc comprendida entre 15 y 25 nM), 10 μM de rolipram y la PDE7 en un volumen final de 100 μl . El ensayo se realiza en ausencia (muestra control) o en presencia (muestra tratada) de los compuestos ensayados como inhibidores de PDE7. La concentración final de DMSO en el ensayo es 2%. La reacción se inicia por la adición de la enzima y las muestras se mantienen a temperatura ambiente durante 30 minutos. La dilución enzimática se ajusta de manera que se obtiene una tasa de conversión de 10 a 15%. La reacción enzimática se para por inmersión de los tubos Eppendorf tapados en un baño-maría a 100°C durante 3 minutos. Los blancos (reacción parada inmediatamente después de la adición de la enzima) se incluyen en cada experimento. Las muestras se centrifugan a 10.000xg durante 1 minuto y una alícuota de 10 μl de sobrenadante se deposita a 2 cm del borde inferior de una hoja de PEI celulosa en la que se han depositado previamente 10 μg de AMPc y 10 μg de 5'-AMP. Para facilitar la migración y el cortado posterior de las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP, se delimitan 18 vías de migración de 1 cm de ancho por placa raspando la celulosa con una espátula sobre 1 mm de ancho. Las placas se desarrollan en toda su longitud con una disolución 0,30 M de LiCl en agua por cromatografía ascendente. El 5'-AMP ($R_f = 0,20$) y el AMPc ($R_f = 0,47$) se visualizan bajo luz U.V. a 254 nm. Las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP se cortan y el nucleótido se extrae cuantitativamente en viales de conteo con 2 ml de una disolución que contiene 16 M de ácido fórmico y 2 M de formato de amonio en agua (agitador giratorio durante 15 min). Después de añadir 10 ml de líquido de centelleo (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la radiactividad se cuenta mediante un contador de centelleo líquido (modelo 1414, Perkin Elmer / Wallac). Cada ensayo se realiza en duplicado. La radiactividad asociada específicamente al 5'-AMP formado en la reacción enzimática se obtiene restando el valor medio de los blancos del valor medio de los controles (o de las tratadas).

El porcentaje de inhibición de la PDE7 a una concentración dada del compuesto ensayado (inhibidor) se calcula mediante la ecuación : $1\% = [\text{valor medio de los controles} - \text{valor medio de las tratadas}] \times 100 / [\text{valor medio de los controles} - \text{valor medio de los}]$

blancos].

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

5 Resultados

Como ejemplos ilustrativos y no limitativos, las quinazolinadionas siguientes inhiben la PDE7 con los valores de Cl_{50} indicados a continuación:

Compuesto	Cl_{50} (μM)
n°16 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	0,015
n°11 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	0,039
n°72 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	0,089
n°77 : N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida	0,82
n°97 : 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	0,061
n°111 : 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído	0,0067

10 **2) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos según la invención frente a la PDE8**

Utilizando para PDE8 un ensayo enzimático equivalente al descrito para PDE7, se obtienen los valores siguientes de Cl_{50} :

15

Compuesto	Cl_{50} PDE7 (μM)	Cl_{50} PDE8 (μM)
N° 11	0,039	0.14
N° 251	0.046	0.39
N° 294	0.037	0,015

3) Inhibición de la proliferación de las células T

Aislamiento de las células mononucleares de sangre periférica (=PBMNC).

Las células mononucleares de sangre periférica humana (human peripheral blood mononuclear cells, abreviatura PBMNC) se separaron de la sangre de donantes sanos mediante un gradiente de centrifugación sobre Ficoll-Paque™ Plus (GE Healthcare Bio-Sciences AB código 17-1440-03, Uppsala). Una mezcla de 5,0 ml de sangre y de 5,0ml de tampón fosfato salino (PBS Gibco 14190) se depositó sobre 10,0ml de Ficoll-Paque en un tubo de 50 ml Blue max (Becton Dickinson 352070) y se centrifugó a 900g durante 30 min. El anillo de PBMNC se recogió, se lavó en PBS y se centrifugó a 900g durante 10 minutos. Finalmente, las PBMNC se suspendieron ($2,5 \times 10^5$ células/ ml) en un medio completo RPMI 1640+Glutamax (Gibco 61870) suplementado con 10% de FCS, cuyo complemento se inactivó con calor, y Penicilina-Estreptomicina (Gibco 15140).

15 Medida de la proliferación por incorporación de [^{3} H]- timidina.

Las PBMNC se cultivaron en placas de 96 pocillos de fondo plano, a razón de $0,5 \times 10^5$ células/ pocillo en 200µl de medio completo RPMI1640. Las células se activaron con dos anticuerpos monoclonales, uno de especificidad anti-CD3, 20 ng/ml (Pharmingen 555329) y el otro de especificidad anti-CD28, 200 ng/ml (Pharmingen 555725), en presencia de inhibidores de PDE7 a cinco concentraciones diferentes, 10µM, 3,3µM, 1,1µM, 0,36µM y 0,12 µM, o de ciclosporina A que sirve como control positivo de la parada de la proliferación. Los dos anticuerpos monoclonales empleados simultáneamente inducen una intensidad incrementada de la respuesta transcripcional de las células T activadas a través de CD3 solo (Diehn M. et al 2002. Genomic expression programs and the integration of the CD28 costimulatory signal in T cell activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11796-11801). Además, los dos anticuerpos empleados mimetizan la condición óptima de la activación in vivo que producen el TCR y el correceptor CD28. Después de 72 horas a 37°C en 5% de CO₂ y 90% de aire humidificado, los cultivos se marcaron con 1µCi [metil- ^{3} H] timidina (Amersham TRK120). Después de 8 horas de incubación adicionales, las PBMNC se recogieron en un colector de células Tomtec (Wallac) utilizando un filtro de fibras de vidrio (Wallac 1450-421) y la incorporación de la [^{3} H]-timidina en el núcleo de las células se midió mediante un Microbeta 1450-Trilux (Wallac). La inhibición de la proliferación, expresada en porcentaje, se calculó utilizando la ecuación siguiente: $100 - (\text{valor medio cpm de las células en presencia del compuesto} / \text{valor medio cpm de las células en ausencia del compuesto}) \times 100$.

Resultados

Las actividades inhibitoras de los compuestos de fórmula (I) según la invención para la proliferación corresponden a valores de CI_{50} (concentración del inhibidor que provoca un 50% de reducción de la incorporación de la $[^3H]$ -timidina en los núcleos de las células). Cuanto más bajos son los valores de CI_{50} , los compuestos son inhibidores más potentes de la proliferación de los linfocitos T.

Las quinazolinadionas siguientes inhiben la proliferación de las PBMNC con los valores de CI_{50} indicados a continuación (media de tres experimentos) :

10

Compuesto	CI_{50} (μM)
n°1 : (2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo)	0,4 μM
n°11: (4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído)	0,9 μM
n°16 : (4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído)	1,3 μM

Los compuestos según la invención presentan buenas propiedades farmacológicas y son particularmente aptos para ser utilizados para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de PDE7, o para algunos compuestos de la invención, de medicamentos inhibidores de PDE7 y de PDE8.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por tanto por objeto medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I).

20

Los compuestos según la invención pueden ser útiles principalmente en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias o inmuno-inflamatorias incluyendo, por ejemplo, asma, bronco-neumopatía crónica obstructiva (COPD), rinitis alérgica, alergias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, miastenia grave, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso diseminado, poliartritis reumatoide, diabetes, esclerosis en placas, en el tratamiento de los trasplantes de órganos, en el tratamiento y/o la prevención de determinados tipos de cánceres tales como el osteosarcoma o adenocarcinoma, en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades de los huesos tales como la osteopenia o la osteoporosis, en el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia aguda o en el tratamiento y/o la prevención del dolor, en particular el dolor neuropático y el dolor visceral.

30

La utilización de los compuestos de fórmula general (I), para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención, y en particular los compuestos de fórmula (I), elegidos entre los compuestos n° 1 a 6, 11 a 14, 16, 20, 22 a 25, 32 a 43, 47 a 52, 55 a 59, 72, 74, 76, 5 78, 79, 89 a 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 a 118, 124, 130, 131, 133 a 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a 280, 282, 283, 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 287 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 10 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394, y 403.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos 15 un compuesto de fórmula (I) según la invención, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

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

20 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los 25 seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y 30 disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

35

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

Compuesto nº1 (2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo)	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
5 Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

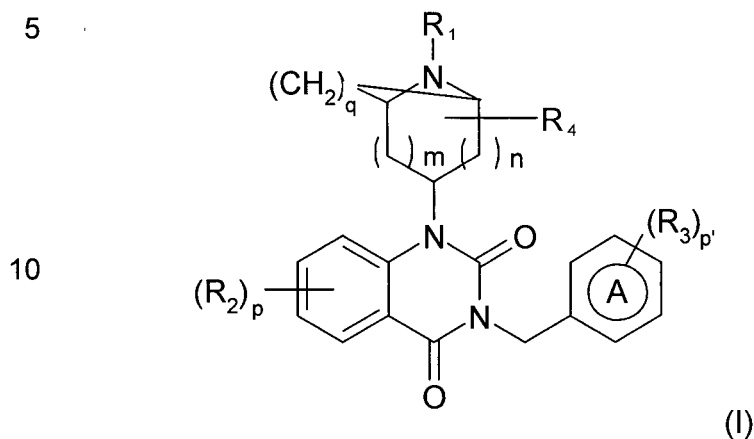
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de
10 0,5 mg a 800 mg de principio activo por individuo, más particularmente de 0,5 mg a 200 mg, según la forma galénica.

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

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un
método de tratamiento y/o de prevención de las patologías indicadas anteriormente que
20 comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de uno de sus hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general (I):



15 en la que

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa :

20 ■ un átomo de hidrógeno,

■ -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo sustituido opcionalmente con :

25 . uno o varios grupo(s) hidroxil,

. un grupo benciloxi,

. un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un arilo, o

. un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

■ un grupo alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido

30 — R₂ representa :

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo ciano,

■ un grupo nitro,

35 ■ un grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente con un -NH₂, o bien con un grupo -NHC(O)Rb,

■ un grupo -ORa en el que Ra representa :

. un átomo de hidrógeno,

. un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxí, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupo(s) ciano,

. un grupo alquínilo (C₂-C₆) ;

5

. un grupo arilo;

— R₃ representa :

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

10

■ un grupo hidroxí,

■ un grupo ciano,

■ un grupo -SCF₃,

■ un grupo nitro,

■ un grupo oxo,

15

■ un grupo -S(O)₀₋₂-alquilo, un grupo -S(O)₀₋₂-heterocicloalquilo, un grupo -O-SO₂-arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

■ un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido en el alquilo terminal,

■ un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente,

20

■ un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆), con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alcoxi(C₁-C₆),

■ un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆),

25

■ un grupo alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con :

- uno o varios átomo(s) de halógeno,

- un grupo arilo, pudiendo estar sustituido con uno o varios átomo(s) de

halógeno, o con uno o varios grupo(s) hidroxí,

- un grupo heteroarilo ,

30

-uno o varios grupo(s) hidroxí, pudiendo estar sustituido(s) con un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o

■ un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo CO(O)Ra, o con un grupo alquilo(C₁-C₆),

35

■ un grupo -C(O)NRbRc,

■ un grupo -C(O)ORc, o un grupo -O-C(O)ORc

■ un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con :

- un grupo amino-alquilo,

- un grupo amino-cicloalquilo,
- un grupo cicloalquilo,
- un grupo heterocicloalquilo,
- un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
- 5 - uno o varios grupo(s) hidroxí,
- uno o varios átomo(s) de halógeno,
- un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- un grupo -C(O)OR_c,
- un grupo -C(O)NR_bR_c,
- 10 - un grupo oxo, y/o
- un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo -O-halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,
- un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo, o un grupo -O-heterocicloalquilo,
- 15 cada uno opcionalmente sustituido con
- un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alquilo(C₁-C₆),
- un grupo oxo,
- uno o varios átomo(s) de halógeno, y/o
- 20 - un grupo alquilo(C₁-C₆), pudiendo estar él mismo sustituido con un grupo arilo y/o un grupo oxo,
- un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo, o un grupo -NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupo(s)
- 25 hidroxí o con un grupo alcoxi(C₁-C₆),
- un grupo -N-alquilo(C₁-C₆), el grupo alquilo(C₁-C₆) pudiendo estar sustituido con
- uno o varios grupo(s) oxo, y/o
- uno o varios grupo(s) arilo, opcionalmente sustituido(s) con uno o varios
- 30 átomo(s) de halógeno y/o con un grupo SO₂,
- un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

o bien R₃ forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido con un

35 grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo arilo, pudiendo estar él mismo sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

— R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo o un grupo alquilo(C₁-C₅);

— Rb representa :

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C_1-C_6), o con un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno,
- . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),
- . un grupo alquinilo (C_2-C_6),
- . un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

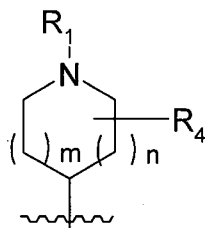
— Rc representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

o también Rb y Rc forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heteroarilo policíclico, o un grupo heterocicloalquilo ;

— representando m y n independientemente uno del otro el valor 0, 1 ó 2, entendiéndose que $m+n \leq 3$;

— p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, los grupos R_2 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros y cuando p' es superior o igual a 2 los grupos R_3 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;

— q representa el valor 0 ó 2, entendiéndose que cuando $q = 0$, el grupo heterocíclico nitrogenado unido al nitrógeno situado en posición 1 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina no tiene enlaces puente y es del tipo :



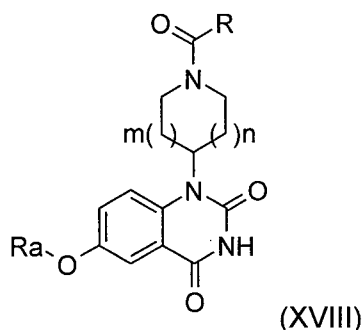
— r representa el valor 0 ó 1.

2. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo.
3. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2,
5 caracterizado porque
 $q = 0$, m y $n = 1$.
4. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), en particular un metilo
10 sustituido con un grupo $-NH-CO-Rb$, siendo Rb tal como se ha definido en la reivindicación 1.
5. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 representa un grupo $-ORa$, siendo Ra tal como se ha definido
15 en la reivindicación 1.
6. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 es un átomo de halógeno, o un ciano, o un hidrógeno, o un hidroxilo, o un alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un $-NH_2$, o bien con un grupo
20 $-NHC(O)Rb$.
7. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R_2 es $-ORa$.
25
8. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R_2 es un metilo sustituido con el grupo $-NH-CO-Rb$, siendo Rb tal como se ha definido en la reivindicación 1.
30
9. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, p es igual a 2, uno de los R_2 es $-ORa$, siendo Ra tal como se ha definido en la fórmula general (I) y el otro de los R_2 es un átomo de halógeno.
35
10. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el grupo R_2 está en posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina, y por que además puede haber un grupo R_2 , idéntico o diferente,

en posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina; en el estado de base, de hidrato o de solvato, de isómeros o de sus mezclas.

11. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, elegido entre los
5 compuestos n° 1 a 6, 11 a 14, 16, 20, 22 a 25, 32 a 43, 47 a 52, 55 a 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 a 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 a 118, 124, 130, 131, 133 a 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a 280, 282, 283,
10 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 287 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394, y 403.

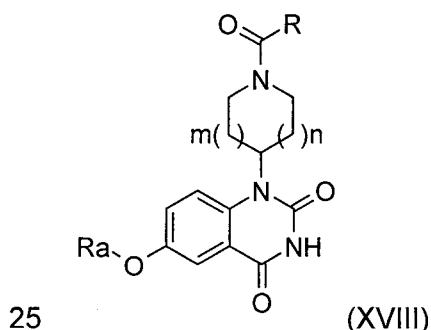
12. Procedimiento de preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de
15 fórmula



en la que R, Ra, m y n son tal como se definen en la reivindicación 1, y en la que puede además haber un grupo R2, tal como se define para los compuestos de fórmula (I), en posición 7 de la estructura quinazolin-diona,

20 con un compuesto de fórmula (XIX) o (XX) por una reacción de alquilación o de Mitsunobu, respectivamente.

13. Compuesto de fórmula general (XVIII)



en la que R, Ra, m y n son tal como se definen en la reivindicación 1, y en la que puede además haber un grupo R2, tal como se define para los compuestos de fórmula (I), en posición 7 de la estructura quinazolin-diona.

- 5 **14.** Compuesto de fórmula general (XVIII) según la reivindicación 12 elegido entre el compuesto n° **32** 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidina-1-carbaldehído y el compuesto n° **55** 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído en el estado de base, de hidrato, de solvato, o de sus mezclas.

10

15. Medicamento, caracterizado porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 16.** Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un compuesto destinado al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades inflamatorias o inmuno-inflamatorias incluyendo, por ejemplo, asma, bronco-neumopatía crónica obstructiva (COPD), rinitis alérgica, alergias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, miastenia grave, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso diseminado, poliartritis reumatoide, diabetes, esclerosis en placas, en el tratamiento de los trasplantes de órganos, en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en particular el osteosarcoma o adenocarcinoma, en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades de los huesos, incluyendo la osteopenia y la osteoporosis, en el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia aguda o en el tratamiento y/o la prevención del dolor, en particular el dolor neuropático y el dolor visceral.

30

18. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 17, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del dolor neuropático.

35

Resumen

La presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I) en el estado de base, de hidrato, de solvato, o de sus mezclas. La invención se refiere igualmente al
5 procedimiento de preparación así como a las utilizaciones en terapéutica de los compuestos de fórmula (I).

10

15

20

25

30

35

277

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 A61K31/517

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/19068 A (SYNTEX INC [US]) 30 September 1993 (1993-09-30) the whole document	1-18
A	PERRY M J ET AL: "CHEMOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 2, no. 4, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 472-481, XP000856012 ISSN: 1367-5931 the whole document	1-18
	----- -/--	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 avril 2009

Date of mailing of the international search report

08/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Timmermans, Michel

278

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001384

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PITTS W J ET AL: "Identification of purine inhibitors of phosphodiesterase 7 (PDE7)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 11, 7 June 2004 (2004-06-07), pages 2955-2958, XP004841322 ISSN: 0960-894X the whole document	1-18
A	LOWE J.A. ET AL: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinone Inhibitors of Calcium-Independent Phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, 1991, pages 624-628, XP002483510 the whole document	1-18
A	SALDOU N. ET AL: "Comparison of Recombinant Human PDE4 Isoforms: Interaction with Substrate and Inhibitors" CELLULAR SIGNALING, vol. 10, no. 6, 1998, pages 427-440, XP002483511 the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9319068 A	30-09-1993	AU 3918693 A	21-10-1993
		CA 2132297 A1	30-09-1993
		CN 1078470 A	17-11-1993
		EP 1770093 A1	04-04-2007
		EP 0631580 A1	04-01-1995
		FI 944305 A	16-09-1994
		HU 67552 A2	28-04-1995
		HU 9500114 A3	28-06-1995
		IL 105092 A	15-06-1998
		JP 3241384 B2	25-12-2001
		JP 7504676 T	25-05-1995
		KR 100274104 B1	15-12-2000
		MX 9301530 A1	31-01-1994
		NO 943456 A	16-09-1994
		NZ 251525 A	25-09-1996
		US 5264437 A	23-11-1993
		ZA 9301945 A	18-09-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001384

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D403/04 A61K31/517		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93/19068 A (SYNTEX INC [US]) 30 septembre 1993 (1993-09-30) le document en entier	1-18
A	PERRY M J ET AL: "CHEMOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 2, no. 4, 1 janvier 1998 (1998-01-01), pages 472-481, XP000856012 ISSN: 1367-5931 le document en entier	1-18
-/--		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 30 avril 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/05/2009
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016.		Fonctionnaire autorisé Timmermans, Michel

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°
PCT/FR2008/001384

C(sulte). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PITTS W J ET AL: "Identification of purine inhibitors of phosphodiesterase 7 (PDE7)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 11, 7 juin 2004 (2004-06-07), pages 2955-2958, XP004841322 ISSN: 0960-894X le document en entier -----	1-18
A	LOWE J.A. ET AL: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinédione Inhibitors of Calcium-Independent Phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, 1991, pages 624-628, XP002483510 le document en entier -----	1-18
A	SALDOU N. ET AL: "Comparison of Recombinant Human PDE4 Isoforms: Interaction with Substrate and Inhibitors" CELLULAR SIGNALING, vol. 10, no. 6, 1998, pages 427-440, XP002483511 le document en entier -----	1-18

182

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001384

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9319068 A	30-09-1993	AU 3918693 A	21-10-1993
		CA 2132297 A1	30-09-1993
		CN 1078470 A	17-11-1993
		EP 1770093 A1	04-04-2007
		EP 0631580 A1	04-01-1995
		FI 944305 A	16-09-1994
		HU 67552 A2	28-04-1995
		HU 9500114 A3	28-06-1995
		IL 105092 A	15-06-1998
		JP 3241384 B2	25-12-2001
		JP 7504676 T	25-05-1995
		KR 100274104 B1	15-12-2000
		MX 9301530 A1	31-01-1994
		NO 943456 A	16-09-1994
		NZ 251525 A	25-09-1996
		US 5264437 A	23-11-1993
		ZA 9301945 A	18-09-1994



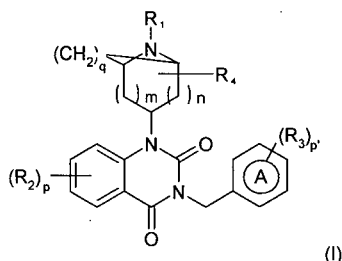
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 403/004
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0706931 03/10/2007 FR	(72) Inventor(es) ANNIE CLAUSS Y OTROS
	(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03/05/2010	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 25/06/2009
Fecha de presentación de la solicitud: 03/10/2008	N° publicación: WO 2009/077680 A1
No. de solicitud PCT/FR2008/001384	
(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU PREPARACIÓN Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS.	

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula general (I):



en la que

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa :

- un átomo de hidrógeno,
- -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), o un grupo alquilo(C₁-C₆), estando dicho alquilo sustituido opcionalmente con :
 - . uno o varios grupo(s) hidroxilo,
 - . un grupo benciloxi,
 - . un grupo alcoxi(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un arilo, o
 - . un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),
- un grupo alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido

— R₂ representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo nitro,
- un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un $-NH_2$, o bien con un grupo $-NHC(O)R_b$,
- un grupo $-OR_a$ en el que R_a representa :
 - . un átomo de hidrógeno,
 - . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxí, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupo(s) ciano,
 - . un grupo alquinilo (C_2-C_6) ;
 - . un grupo arilo;

— R₃ representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxilo,
- un grupo ciano,
- un grupo $-SCF_3$,
- un grupo nitro,
- un grupo oxo,
- un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno ;
- un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido en el alquilo terminal,
- un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente,
- un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6), con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alcoxi(C_1-C_6),
- un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6),
- un grupo alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con :
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo arilo, pudiendo estar sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con uno o varios grupo(s) hidroxilo,
 - un grupo heteroarilo ,
 - uno o varios grupo(s) hidroxilo, pudiendo estar sustituido(s) con un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o
- un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con un grupo $CO(O)R_a$, o con un grupo alquilo(C_1-C_6),
- un grupo $-C(O)NRbR_c$,
- un grupo $-C(O)OR_c$, o un grupo $-O-C(O)OR_c$
- un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con :
 - un grupo amino-alquilo,
 - un grupo amino-cicloalquilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupo(s) hidroxilo,
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo $-C(O)OR_c$,
 - un grupo $-C(O)NRbR_c$,
 - un grupo oxo, y/o

285

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 16,039
FECHA : MARZO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036551-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:41:44
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 289

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175544272	01/03/2010	23,349,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	B3 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
	TOTAL :	\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

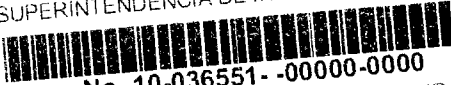
COLO : 14775 - 841 - 121 - 8.

286

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 18,573
FECHA : MARZO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-036551- -00000-0000
Fecha: 2010-03-26 18:41:44 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325689700	09/03/2010	2,560,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775-891-121-8.

287

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 20,589
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036551- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:41:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175526956	15/03/2010	56,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

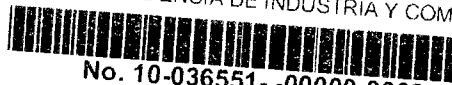
COLO. 14775 - 841 - 121-8

288

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 22,316
FECHA : MARZO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036551-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:41:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

***** CONSIGN

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527424	23/03/2010	28,715,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
	TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO: 14775-841-121-8,

NIT : 800176089-2

289

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 22,317
FECHA : MARZO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036551-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:41:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

***** CONSIGNA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527424	23/03/2010	28,715,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SDN: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO : 14.775-841-121-8.



No. 10-036551- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 18:41:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

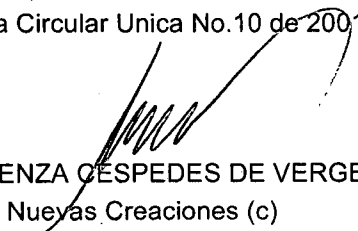
REFERENCIA	Radicación No.	10 036551
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001384
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06387

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **14 MAYO 2010**
adpa11