

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-69643

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

03-69643

54 TÍTULO Quinoxalinas como inhibidores de
MMP-13

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 239/96, 401/12, 409/
405/14, 409/14, 471/04, 403/
403/10, 470/10, 913/10, 401/6
A61K 31/5025, 31/505

71 SOLICITANTE Warner Lambert Company LLC

DOMICILIO Morris Plains, NJ 07950 EEUU

74 APODERADO Carlos Orlando Maya Rodriguez

22 BOGOTÁ, D. C., agosto 13 de 2003

202099

QF

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 069643 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 93063643 00000000 Folios: 453
Fecha (GCB): 2003-08-13 16:43:05
Trámite: 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
② SOLICITANTE (71)	Nombre WARNER LAMBERT COMPANY LLC Dirección 201 Tabor Road, Morris Plains Nacionalidad o Domicilio NJ 07960, EE.UU Lugar de Constitución DELAWARE Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____	IDENTIFICACIÓN CC ☐ NT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ Dirección Carrera 7 No. 17-51 Ofc. 710 Teléfono 4009180 Fax 3418841 E-mail trademarks1@tutoria.com	IDENTIFICACIÓN CC ☒ NT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17 117.818 TP 17.402	
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre ANDRIANJARA, Charles (OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA) Dirección 3 rue Auguste Delz, F-84280 Fresnes, Francia Nacionalidad o Domicilio Ciudadano de Francia		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No PCT/EP02/01979 Fecha FEBRERO 11 DE 2002 Publicación Internacional No WO 02/064572 A1 Fecha AGOSTO 22 DE 2002			
⑥ Título (54) QUINAZOLINAS COMO INHIBIDORES DE MMP-13			
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 239/08, 401/12, 406/12, 409/12, 409/14, 409/14, 471/04, 409/12, 403/10, 410/10, 413/10, 401/08, A61K 31/5025, 31/505			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EE.UU. _____ EE.UU. _____ _____ _____	(32) Fecha FEBRERO 14 DE 2001 FEBRERO 11 DE 2002 _____ _____	(31) Número de Solicitud 00/268.681 PCT/EP02/01979 _____ _____
⑨ Comprobante de pago No. 03-381777 Fecha AGOSTO 13 DE 2003			

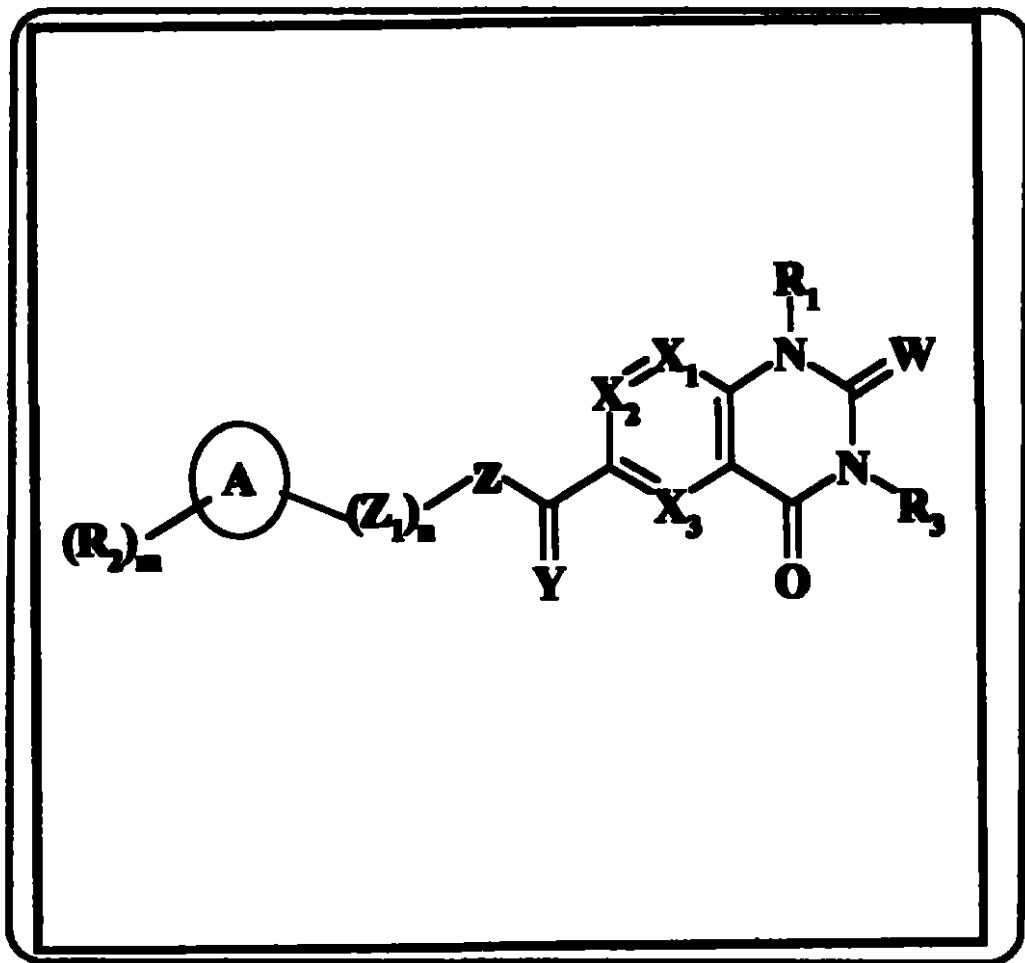
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

OTROS INVENTORES

- 2 - CHANTEL BARVIAN, Nicole
DOMICILIO 1225 Olivia Avenue, Ann Arbor, Michigan 48104, EE UU
Ciudadano de Estado Unidos
- 3 - GAUDILLIER, Bernard
DOMICILIO 28 rue de Zilina, F-92000 Nanterre Francia
Ciudadano de Francia
- 4 - JACOBELLI, Henry
DOMICILIO 65 avenue du Général du Gaulle, F-91550 Paray Vieille Poste,
Francia
Ciudadano de Francia
- 5 - ORTWINE, Daniel Fred
DOMICILIO 3594 Oak Park Drive, Saline, Michigan 48176, EE UU
Ciudadano de EE UU
- 6 - PATT, William Chester
DOMICILIO 160 East Summit, Chelsea, Michigan 48118, EE UU
Ciudadano de EE UU
- 7 - PHAM, Ly
DOMICILIO 1609 Buchanan SW, Gran Rapids, MI 49507, EE UU
Ciudadano de EE UU
- 8 - KOSTLAN, Catherine Rose
DOMICILIO 9876 Moon Road, Saline, Michigan 48176, EE UU
Ciudadano de EE UU
- 9 - WILSON, Michael William
DOMICILIO 3520 Charter Place, Ann Arbor, Michigan 48105, EE UU
Ciudadano de EE UU

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12 Solicito la concesión de la patente,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

NOMBRE

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 17.117.818

TP 17.402- C S J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

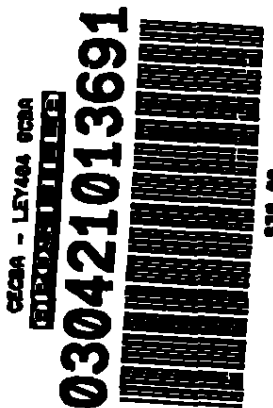
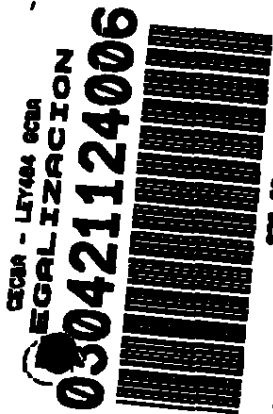
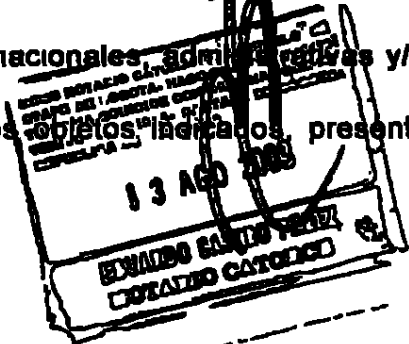


ACTUACION NOTARIAL



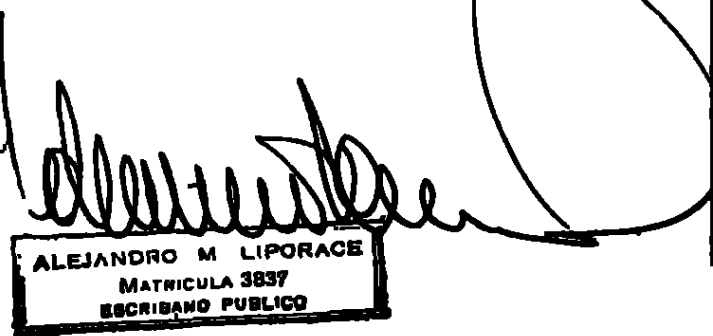
N 002125233

FOLIO 645 - PRIMERA COPIA - ESCRITURA NUMERO TRESCIENT S
VEINTE - En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la Republica Argentina, a
once de abril de dos mil tres, ante mi, Escribano Autonzante, **COMPARECE**
el Doctor **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, L E numero
4 526 965, domiciliado en Avenida Leandro N Alem 449, 3° piso, de esta
Ciudad - El compareciente es persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así
como que **DICE I** - Que por escritura del día de la fecha pasada al folio 640
del Protocolo de este mismo Registro, a mi cargo se protocolizó un **PODER**
otorgado por **WARNER LAMBERT COMPANY LLC**, representado por
Stéphane Drouin, Directora de Patentes - Fresnes - Pfizer, Fresnes Labora-
tones, 3-9 Rue de la Loge, F-94265 Fresnes Cedex, Francia, domiciliado en
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, USA, a su favor - **II** - Que viene
por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para sí las
facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS"** y/o Carlos Or-
lando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Gra-
ciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Doctora Mayerling Rocío Cas-
telblanco S , con domicilio en Carrera 7 N° 17-51, Of 710, Edificio Carrera
Séptima, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho país con las siguientes
facultades " poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades na-
cionales que corresponda sean estas administrativas y/o judiciales la obten-
ción de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y SUS REN VA-**
CIONES", y realizar todos los trámites conducentes para proteger los dere-
chos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas
autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites ne-
cesarios a los efectos indicados, presentar solicitudes, alegatos, oposicio-





26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50





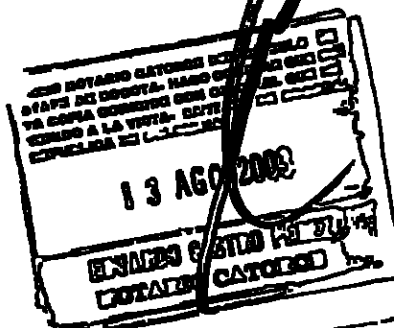
L 005584770

FL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la Republica Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **030421124006/0** La presente legalizacion no juzga sobre el contenido y forma del documento

Buenos Aires, Lunes 21 de Abril de 2003



ESC EDUARDO HECTOR PLAETSIER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

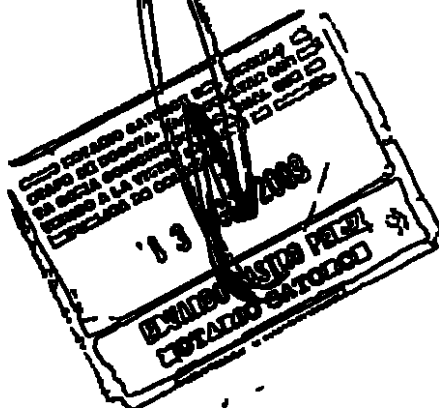
Convención de La Haya du 5 octobre 1961

- 1 PAIS *República Argentina*
- El presente documento público
- 2 Ha sido firmado por **EDUARDO HECTOR PLAETSIER**
- 3 Quién actúa en calidad de **CONSEJERO**
- 4 y está revestido del sello/timbre del **COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES**.
- Certificado
- 5 en **LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES**
- 6 el día **21/04/2003**
- 7 por **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO**
- 8 bajo el número **30421013691**
- 9 sello
- 10 firma



ESG. RICARDO J. BLANCO LARA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Convenio firmado el 2/7/97 entre el Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto y los Colegios Notariales de la República Argentina sobre delegación de funciones de legalización (Apostilla)



QUINAZOLINAS COMO INHIBIDORES DE MMP-13

Campo de la Invención

5 La presente invención se relaciona con quinazolininas
sustituidas novedosas que son útiles para preparar productos
medicinales para tratar enfermedades que consisten en una
terapia con un inhibidor de metaloproteasa-13 (MMP-13) de la
matriz Estos productos medicinales son útiles en particular
10 para tratar ciertas condiciones inflamatorias tales como
artritis reumatoide u osteoartritis, así como ciertas
condiciones proliferativas tales como cánceres

Antecedentes Tecnológicos de la invención

15

Las metaloproteasas de la matriz (MMPs) son enzimas que
participan en la renovación del tejido de la matriz
extracelular, tal como cartílago, tendones y articulaciones
Las MMP producen la destrucción del tejido de la matriz
20 extracelular, que compensa, en un estado fisiológico
patológico, su regeneración simultánea

En condiciones fisiológicas normales, la actividad de estas peptidasas extremadamente agresivas es controlada por proteínas especializadas que inhiben las MMP, tales como los inhibidores de la metaloproteasa del tejido (TIMP)

5

El equilibrio local de las actividades de las MMP y de las TIMP es crítico para la renovación de la matriz extracelular. Las modificaciones de este equilibrio que derivan en un exceso de MMP activas, con respecto a su inhibidor, inducen una destrucción patológica del cartílago, que se observa particularmente en la artritis reumatoide y en la osteoartritis

En las situaciones patológicas, ocurre una degradación irreversible del cartílago articular, tal el caso en las enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide u osteoartritis. En estas patologías, predomina el proceso de degradación del cartílago, lo cual deriva en una destrucción del tejido y deriva en una pérdida de la función

20

Se han identificado al menos veinte metaloproteasas de la matriz diferentes hasta la fecha y están subdivididas en cuatro grupos, las colagenasas, las gelatinasas, las

estromelisininas y las MMP del tipo de la membrana (MT-MMP),
respectivamente

La metaloproteasa-13 de la matriz (MMP-13) es una MMP del tipo
5 de colagenasa que constituye la colagenasa predominante
observada durante la osteoartritis, en el transcurso de cuya
patología el condrocito dirige la destrucción del cartílago

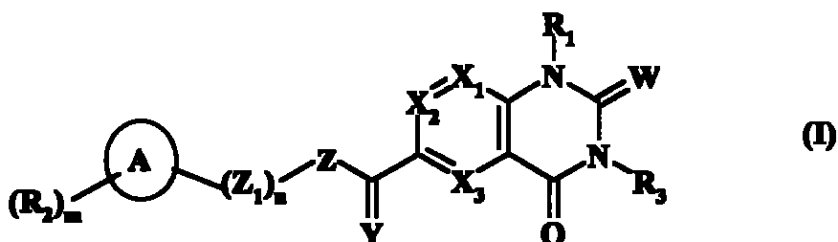
Existe una necesidad en el arte previo de inhibidores de MMP
10 novedosas, más particularmente de inhibidores de MMP-13, para
prevenir y/o corregir el desequilibrio en la renovación del
tejido de la matriz extracelular, tales como artritis,
artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, enfermedades
periodontal, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis,
15 esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis,
asma, enfermedades pulmonares crónicas (COPD), degeneración
macular relacionada con la edad (ARMD) y cáncer

Los compuestos inhibidores de MMP son conocidos La mayor
20 parte de estos inhibidores de MMP no son selectivos de una
sola MMP, tales como aquellas descritas por Montana y Baxter
(2000) o por Clark et al (2000)

También existe una necesidad en el arte previo de inhibidores
 novedosos que son activos sobre la metaloproteasa-13 de la
 matriz, para enriquecer el arsenal terapéutico que se puede
 usar para tratar patologías asociadas con la destrucción de la
 5 matriz extracelular y con el cáncer

Resumen de la invención

La invención se relaciona con una quinazolina sustituida de la
 fórmula (I)



10

en donde

R_1 representa un grupo seleccionado de

- hidrógeno, amino,
- alquilo (de C_1-C_6), alquenilo (de C_3-C_6), alquinilo (de C_3-C_6),
- 15 C_6), monoalquilamino (de C_1-C_6) alquilo (de C_1-C_6),
- dialquilamino (de C_1-C_6) alquilo (de C_1-C_6), arilo, arilalquilo
- (de C_1-C_6), heterociclo, y cicloalquilalquilo (de C_1-C_6) con 3 a
- 6 miembros, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con
- uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes,
- 20 seleccionados de amino, alquilo (de C_1-C_6), ciano, haloalquilo

(de C_1-C_6), $C(=O)OR_4$, OR_4 y SR_4 , en donde R_4 representa hidrógeno o alquilo (de C_1-C_6),

W representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo $=N-R'$, en donde R' representa alquilo (de C_1-C_6),
5 hidroxilo, o ciano,

X_1 , X_2 y X_3 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $-C-R_6$ en donde R_6 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), amino, monoalquilamino (de C_1-C_6), dialquilamino (de C_1-C_6), hidroxilo,
10 alcoxi (de C_1-C_6), y halógeno,

con la condición de que no más de dos de los grupos X_1 , X_2 y X_3 simultáneamente representan un átomo de nitrógeno,

Y representa un grupo seleccionado de un átomo de oxígeno, un
15 átomo de azufre, $-NH$, y $-N$ alquilo (de C_1-C_6),

Z representa

- un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,
- o un grupo $-NR_7$ en donde R_7 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), arilalquilo (de
20 C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, y heteroarilo, y

• cuando Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo -N alquilo (de C₁-C₆), Z optativamente representa un átomo de carbono que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C₁-C₆), un arilo, un arilalquilo (de C₁-C₆), un
5 heterociclo aromático o no aromático o un cicloalquilo,

n es un número entero de 1 a 8 inclusive,

Z₁ representa -CR₂R₃ en donde R₂ y R₃, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C₁-C₆), haloalquilo (de C₁-C₆), halógeno, amino, OR₄, SR₄ o
10 C(=O)OR₄ en donde R₄ representa hidrógeno o alquilo (de C₁-C₆),
y

• cuando n es mayor o igual que 2, la cadena de hidrocarburo Z₁ optativamente contiene uno o más enlaces múltiples,

• y/o uno de los átomos de carbono en la cadena de
15 hidrocarburo Z₁ puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o átomo de nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C₁-C₆),

• y cuando uno de los átomos de carbono en la cadena de
20 hidrocarburo Z₁ es reemplazado con un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno,

entonces del grupo $-C(=Y)-Z-$ optativamente puede estar ausente en la fórmula general (I),

A representa un grupo seleccionado de

- monociclo de 5 o 6 miembros, aromático o no aromático, que comprende de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- biciclo, compuesto por dos anillos de 5 o 6 miembros aromáticos o no aromáticos, que pueden ser idénticos o diferentes, que comprenden de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,

m es un número entero de 0 a 7 inclusive,

el grupo(s) R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, $-CN$, NO_2 , SCF_3 , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ en donde

- X_5 representa un grupo seleccionado de oxígeno, azufre optativamente sustituido por uno o dos átomos de oxígeno y nitrógeno sustituido por hidrógeno o alquilo (de C_1-C_6),

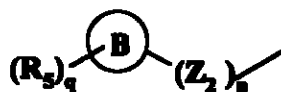
- k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno o alquilo (de C_1-C_6),
- X_4 representa un grupo seleccionado de un solo enlace,
5 $-CH_2-$, átomo de oxígeno, átomo de azufre optativamente sustituido por uno o dos átomos de oxígeno, y átomo de nitrógeno sustituido por hidrógeno o un grupo alquilo (de C_1-C_6),
- R_{12} representa un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico o
10 no heterocíclico, aromático o no aromático, que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, hidroxilo y amino, y cuando el amino es heterocíclico, comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados
15 de nitrógeno, oxígeno y azufre,

R_3 representa un grupo seleccionado de

- hidrógeno,
- alquilo (de C_1-C_6), alquenilo (de C_3-C_6), alquinilo (de C_3-C_6), estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o

más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de amino, ciano, haloalquilo (de C₁-C₆), cicloalquilo, -C(=O)NR₁₀R₁₁, -C(=O)OR₁₀, OR₁₀, y SR₁₀, en donde R₁₀ y R₁₁, que pueden ser idénticos o diferentes, representan
5 hidrógeno o alquilo (de C₁-C₆),

- y el grupo de la fórmula



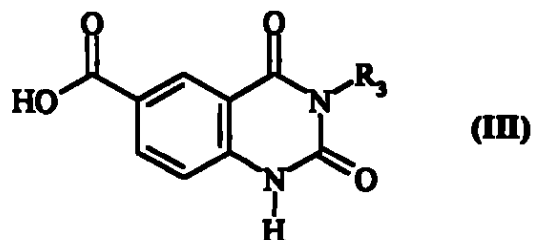
- ✓ en donde p es un número entero de 0 a 8 inclusive,
- ✓ Z₂ representa -CR₁₃R₁₄, en donde R₁₃ y R₁₄, independientemente
10 uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C₁-C₆), fenilo, haloalquilo (de C₁-C₆), halógeno, amino, OR₄, SR₄ y -C(=O)OR₄ en donde R₄ representa hidrógeno o alquilo (de C₁-C₆), y
- cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo
15 Z₂ optativamente contiene uno o más enlaces múltiples,
- y/o uno de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo Z₂ puede ser reemplazada con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de
20 nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C₁-C₆), o un grupo carbonilo,

- ✓ B representa un grupo seleccionado de
- un monociclo de 5 o 6 miembros aromático o no aromático que comprende de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- 5 • un biciclo, compuesto de dos anillos de 5 o 6 miembros, aromáticos o no aromáticos, que pueden ser idénticos o diferentes, que comprenden de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- ✓ q es un número entero de 0 a 7 inclusive,
- 10 ✓ el grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$,
- 15 $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-C(=O)OR_{18}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-R_{19}-C(=O)OR_{15}$, $-X_6-R_{20}$, y $-C(=O)-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ en donde
- 20 - X_7 representa un grupo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de azufre optativamente sustituido por uno o más átomos de oxígeno, y átomo de nitrógeno sustituido por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (de C_1-C_6),

- k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- k_1 es un número entero de 0 a 2 inclusive,
- k_2 es un número entero de 1 a 4 inclusive,
- R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se
5 seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),
- R_{18} representa un grupo seleccionado de alquilo (de C_1-C_6), $-R_{21}-NR_{15}R_{16}$, $-R_{21}-NR_{15}-C(=O)-R_{21}-NR_{16}R_{17}$, y $-C(=O)O-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ en donde R_{21} representa un grupo alquileo (de C_1-C_6)
10 lineal o ramificado, y R_{15} , R_{16} y R_{17} son los definidos anteriormente,
- R_{19} representa un grupo cicloalquilo (de C_3-C_6),
- X_6 representa un grupo seleccionado de un solo enlace,
-CH₂-, átomo de oxígeno, átomo de azufre optativamente
sustituido por uno o dos átomos de oxígeno, y átomo de
15 azufre sustituido por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (de C_1-C_6),

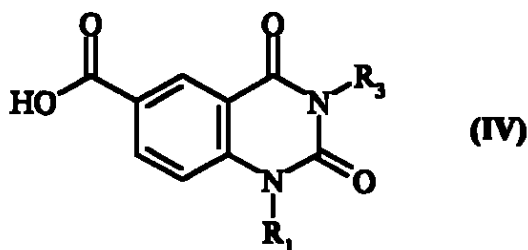
- R₂₀ representa un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico o no heterocíclico, aromático o no aromático, que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, tetrazol, amino, y -C(=O)OR₄ en donde R₄ representa hidrógeno o alquilo (de C₁-C₆), y, cuando el anillo es heterocíclico, comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- con la condición de que cuando X₁ representa un átomo de nitrógeno, X₂ no puede representar un átomo de carbono sustituido con un grupo metilo o con NH-CH₃, optativamente, sus formas racémicas, sus isómeros, sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos
- Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores, en particular como inhibidores selectivos, de la enzima metaloproteasa-13 (MMP-13) de la matriz
- La invención también se relaciona con compuestos usados principalmente como intermedios para la síntesis de los

compuestos de la fórmula (I) Estos compuestos intermedios tienen la fórmula general (III) siguiente



en donde R_3 tiene el mismo significado definido para el
5 compuesto de la fórmula (I)

La invención también se relaciona con compuestos usados principalmente como intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), que tienen la fórmula general
10 (IV) siguiente



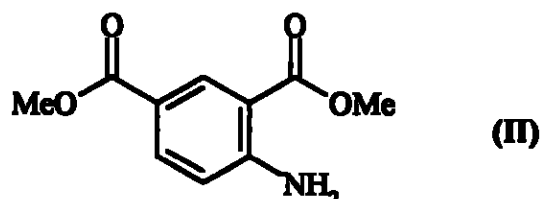
en donde R_1 y R_3 tienen el mismo significado que para un compuesto de la fórmula (I)

La invención también se relaciona con un proceso para fabricar
15 el compuesto de la fórmula (I) en donde

- R_2 , R_3 , Z_1 , A, n y m son lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),

- X_1, X_2, X_3 son cada uno un grupo $-C-R_6$ en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno,
- Y es O ,
- Z es $-N-R_7$ en donde R_7 es lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),
- y W es O

Este proceso está caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II)

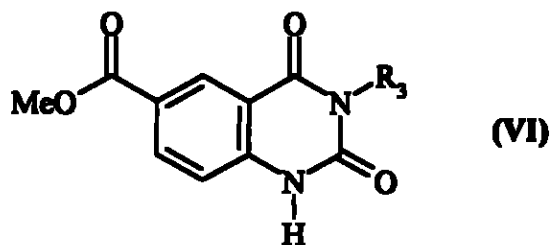


con piridina y el compuesto de la fórmula general (V)



en donde R_3 es lo definido anteriormente para el compuesto de la fórmula (I),

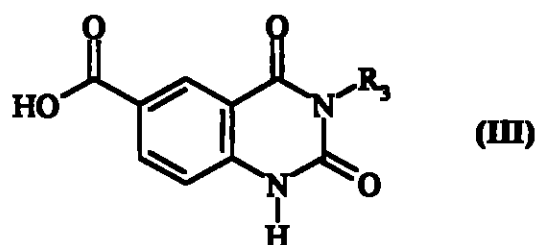
para dar el compuesto de la fórmula general (VI)



15

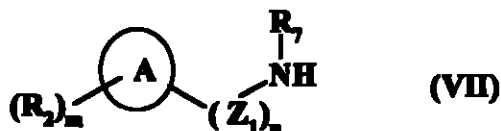
en donde R_3 es lo definido anteriormente,

seguido por la reacción del compuesto de la fórmula general (VI) en la presencia de LiOH para dar el compuesto de la fórmula general (III) en donde R₃ es lo definido anteriormente



5 En un paso posterior del proceso sintético, el compuesto de la fórmula general (III) obtenido anteriormente reacciona, en la presencia de un ácido activado tal como tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) con el compuesto de la fórmula general

10 (VII)



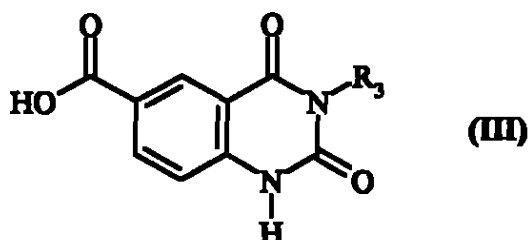
en donde R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo (de C₁-C₆), arilalquilo (de C₁-C₆), cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A, R₂, Z₁, n y m son los definidos anteriormente para el compuesto de la fórmula (I),

15

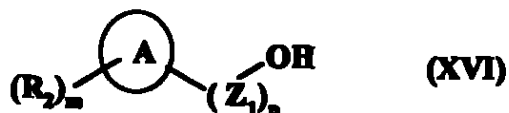
para dar el compuesto de la fórmula general (I) en donde R₁ representa hidrógeno, X₁, X₂ y X₃ son cada uno -C-R₆ en donde R₆

representa un átomo de hidrógeno, Y es O, Z es N-R₇, W es O, y A, R₂, Z₁, n y m son lo definido anteriormente

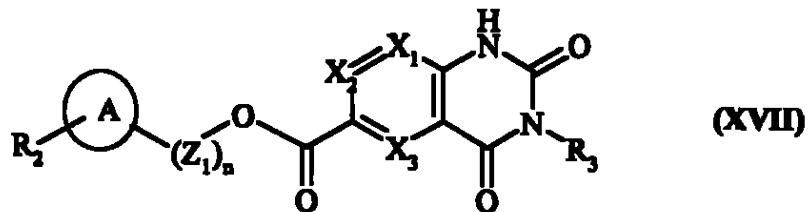
En particular, cuando W es O, Y es O y Z es O, los compuestos
5 de la fórmula (I) que corresponden a esta definición se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula general (III)



en donde R₃ es lo definido en el compuesto de la fórmula
10 general (I),
con un compuesto de la fórmula general (XVI)



en donde Z₁, A, R₂, n y m son lo definido en el compuesto de la
fórmula general (I),
15 para dar un compuesto de la fórmula general (XVII)



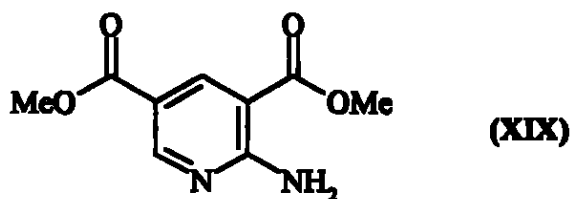
22

en donde A, R₂, R₃, Z₁ m y n son los definidos en el compuesto de la fórmula general (I), y X₁, X₂, y X₃ son cada uno -C-R₆ en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno,

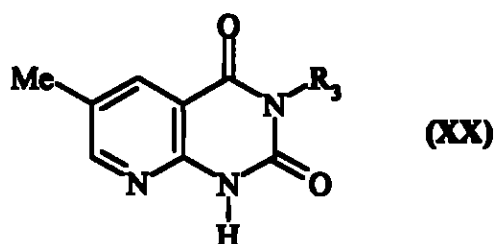
seguido por la reacción del compuesto de la fórmula (XVII), en la presencia de una base, con el compuesto de la fórmula general (VIII), X-R₁, en donde R₁ es lo definido para el compuesto de la fórmula (I) y X es un grupo saliente tal como halógeno,

para dar el compuesto de la fórmula general (I) en donde X₁, X₂ y X₃ son cada uno -C-R₆ en donde R₆ es lo definido anteriormente, W es O, Y es O, Z es O, y R₁, R₂, R₃, Z₁, A, n y m son lo definido anteriormente

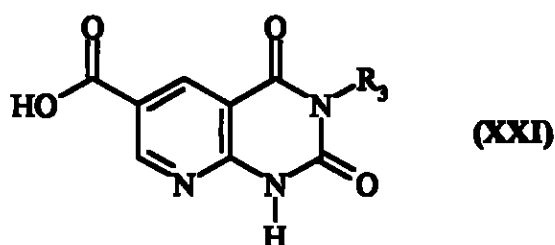
En particular, cuando X₂ y X₃ son cada uno -C-R₆ en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, X₁ es N, Z es O e Y es O, los compuestos de la fórmula (I) que corresponden a esta definición se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula general (XIX)



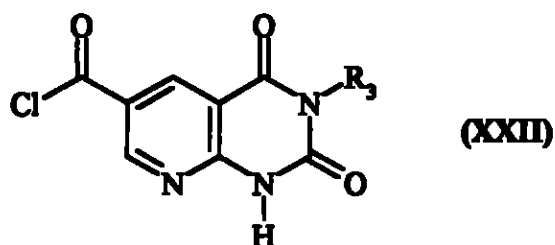
con piridina y un compuesto de la fórmula general $O=C=N-R_3$ (V) en donde R_3 es lo definido en el compuesto de la fórmula (I), para dar un compuesto de la fórmula general (XX)



5 en donde R_3 es lo definido anteriormente, seguido por la reacción del compuesto de la fórmula general (XX) en la presencia de $KMnO_4$ para dar el compuesto de la fórmula general (XXI)

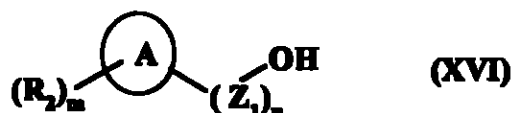


10 en donde R_3 es lo definido anteriormente, seguido por la reacción del compuesto de la fórmula general (XXI) en la presencia de $SOCl_2$ y $CHCl_3$ para dar el compuesto de la fórmula general (XXII)



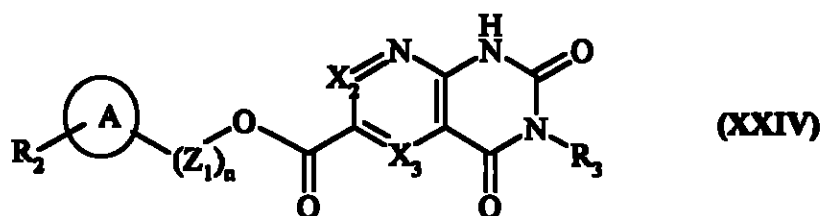
en donde R_3 es lo definido anteriormente,

seguido por la reacción del compuesto de la fórmula (XXII) con el compuesto de la fórmula general (XVI)



5 en donde A, R_2 , Z_1 , n y m son lo definido en el compuesto de la fórmula (I),

para dar el compuesto de la fórmula general (I)



10 en donde A, R_2 , R_3 , Z_1 , m y n son lo definido anteriormente, X_2 y X_3 son cada uno $-\text{C}-\text{R}_6$ en donde R_6 es lo definido anteriormente, y R_3 es lo definido para el compuesto de la fórmula general (I)

15 La invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable

La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal

destinado a tratar una enfermedad o síntoma que consiste en la terapia mediante la inhibición de la metaloproteasa de la matriz, y más particularmente de la metaloproteasa de la matriz de tipo 13 (MMP-13)

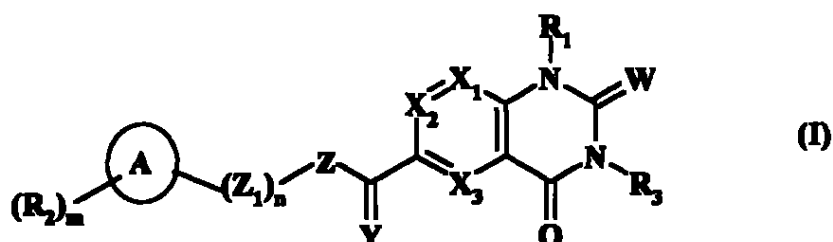
5

La invención también se relaciona con un método para tratar una enfermedad o síntoma que consiste en una terapia mediante la inhibición de la metaloproteasa de la matriz, y más particularmente la MMP-13, el método mencionado comprende la
10 administración a un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I)

Descripción detallada de la invención

15 El solicitante ha identificado de acuerdo con la invención compuestos novedosos que son inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, y más específicamente compuestos novedosos que son inhibidores de la MMP-13

20 Un sujeto de la invención es entonces una quinazolina sustituida de la fórmula (I)



en donde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , W , Y , Z , Z_1 , n y m son los definidos anteriormente en el compuesto de la fórmula general (I),

5 optativamente sus formas racémicas, sus formas isométicas, sus N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos

La invención se relaciona particularmente con los compuestos de la fórmula general (I) en donde

- R_1 representa hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), arilalquilo (de 10 C_1-C_6) o cicloalquilalquilo (de C_1-C_6) de 3 a 6 miembros,
- W representa un átomo de oxígeno un átomo de azufre,
- X_1 representa un átomo de nitrógeno o $-C-R_6$ en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno,
- X_2 y X_3 representan cada uno $-C-R_6$ en donde R_6 representa un 15 átomo de hidrógeno,
- Y representa un átomo de oxígeno,
- Z representa un átomo de oxígeno o $-NR_7$ en donde R_7 representa un átomo de hidrógeno

27

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde

- n es un número entero de 1 a 6 inclusive,
- 5 • Z_1 representa $-CR_6R_9$, en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno y R_9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1 optativamente contiene un enlace doble,
 - 10 - o, uno de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo Z_1 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre que es sustituido o no sustituido con uno o dos oxígenos,
- A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, 15 tienilo, imidazolilo, furilo, piperidilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, benzofurazanilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, e indolilo,
- m es un número entero de 0 a 7 inclusive,
- el grupo(s) R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, se 20 selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$,

$-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}, \quad -\text{OR}_{10}, \quad -\text{SR}_{10}, \quad -\text{SO}_2\text{R}_{10}, \quad -(\text{CH}_2)_k\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11},$

$-\text{X}_5(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{10}, \quad -(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{10},$

$-\text{X}_5(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}, \quad -(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11},$ y $-\text{X}_4-\text{R}_{12}$ en donde

✓ X_5 representa O, S o NH,

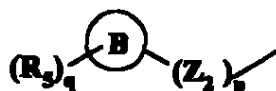
5 ✓ k es un número entero de 0 a 3 inclusive,

✓ R_{10} y R_{11} , idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),

✓ X_4 representa $-\text{CH}_2-$, o un átomo de oxígeno,

10 ✓ R_{12} representa un grupo fenilo que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, hidroxilo y amino

La invención también se relaciona con los compuestos de la
15 fórmula general (I) en donde R_3 representa hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6) o el grupo de la fórmula



✓ en donde p es un número entero de 0 a 3 inclusive,

20 ✓ Z_2 representa $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo, o fenilo, y

29
2d

- cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 optativamente contiene un enlace doble,
 - o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C_1-C_6), o un grupo carbonilo,
- 5
- ✓ B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazanilo, naftilo e indolilo,
- 10
- ✓ q es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- ✓ el grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, y $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$ en donde
- 15
- 20

- X_7 es S, O o NH,
 - k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
 - k_1 es un número entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un número entero de 1 a 4 inclusive,
- 5 • R_{15} , R_{16} y R_{17} , idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),

La invención se relaciona más particularmente con los compuestos de la fórmula general (I) en donde

- 10 R_1 representa un grupo seleccionado de
- hidrógeno, amino,
 - alquilo (de C_1-C_6), alquenilo (de C_3-C_6), alquinilo (de C_3-C_6), monoalquilamino (de C_1-C_6)alquilo (de C_1-C_6), dialquilamino (de C_1-C_6)alquilo (de C_1-C_6), arilo, arilalquilo (de C_1-C_6),
- 15 heterociclo, y cicloalquilalquilo (de C_1-C_6) de 3 a 6 miembros, estos grupos son no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de amino, alquilo (de C_1-C_6), ciano, haloalquilo (de C_1-C_6), $C(=O)OR_4$, OR_4 y SR_4 , en donde R_4 representa hidrógeno o alquilo
- 20 (de C_1-C_6),

W representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo $=N-R'$, en donde R' representa alquilo (de C_1-C_6), hidroxilo, o ciano,

5 X_1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-C-R_6$ en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno,

X_2 y X_3 representan, independientemente uno de otro, un grupo $-C-R_6$ en donde R_6 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), amino, hidroxilo y halógeno,

Y representa un átomo de oxígeno,

10 Z representa un átomo de oxígeno, o un grupo $-NR_7$ en donde R_7 representa un grupo seleccionado de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),

n es un número entero de 1 a 6 inclusive,

15 Z_1 representa $-CR_8R_9$ en donde R_8 y R_9 , independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6) e hidroxilo, y

• cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1 optativamente contiene uno o más enlaces múltiples,

• o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_1 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno,
 5 un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o un átomo de nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C_1-C_6),

A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo,
 10 benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, benzofurazanilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, e indolilo,

m es un número entero de 0 a 3 inclusive,

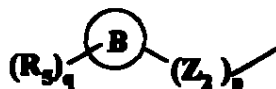
el grupo(s) R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 15 $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$,
 $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$,
 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ en donde

• X_5 representa O, S o NH,

• k es un número entero de 0 a 3 inclusive,

- R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),
- X_4 representa $-CH_2-$, o un átomo de oxígeno,
- R_{12} representa fenilo que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, e hidroxilo,

R_3 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6)alkyl, y el grupo de la fórmula



- 10 ✓ en donde p es un número entero de 0 a 6 inclusive,
- ✓ Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), e hidroxilo, y
- 15 • cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 optativamente contiene uno o más enlaces múltiples,
- o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o más átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C_1-C_6),
- 20

- ✓ B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazanilo, naftilo e indolilo,
- 5 ✓ q es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- ✓ el grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k_1}R_{15}$,
 10 $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k_2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k_2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, y $-X_6-R_{20}$ en donde
- X_7 es S, O o NH,
 - k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
 - 15 • k_1 es un número entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un número entero de 1 a 4 inclusive,
 - R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),
 - X_6 representa un solo enlace, $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o
 20 un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno,

- R_{20} representa un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico o no heterocíclico, aromático o no aromático, que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de 5 C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, y amino, y, cuando el anillo es heterocíclico, comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde

- 10 R_1 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, monoalquilamino (de C_1-C_6)alquilo (de C_1-C_6), dialquilamino (de C_1-C_6)alquilo (de C_1-C_6), alquilo (de C_1-C_6), alquenilo (de C_3-C_6), alquinilo (de C_3-C_6), arilo, arilalquilo (de C_1-C_6), y cicloalquilalquilo (de C_1-C_6),

15

W representa un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre,

X_1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH$,

X_2 y X_3 representan un grupo $-CH$,

Y representa un grupo seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -NH, y -N alquilo (de C₁-C₆),

Z representa un átomo de oxígeno o un grupo -NH,

n es un número entero de 1 a 3 inclusive,

- 5 Z₁ representa -CR₈R₉ en donde R₈ y R₉, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C₁-C₆) e hidroxilo, y

- cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z₁ optativamente contiene un enlace doble,

- 10 • o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z₁ puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o un grupo -NH,

- 15 A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazanilo, naftilo e indolilo,

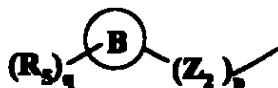
m es un número entero de 0 a 3 inclusive,

el grupo(s) R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$,

5 $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ en donde

- X_5 representa O, S o NH,
- k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se
- 10 seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),
- X_4 representa $-CH_2-$, o un átomo de oxígeno,
- R_{12} representa fenilo que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, e hidroxilo,

15 R_3 representa un grupo seleccionado de metilo y el grupo de la fórmula



38

- ✓ en donde p es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- ✓ Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$, en donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), e hidroxilo, y
 - 5 • cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 optativamente contiene un enlace doble,
 - o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o
 - 10 sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C_1-C_6),
- ✓ B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo,
 - 15 benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazanilo, naftilo e indolilo,
- ✓ q es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- ✓ el grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, CN, NO_2 , CF_3 ,
 - 20 OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$,
 $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_kR_{15}$,
 $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_k-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$,

$-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k_2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$,
 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, y $-X_6-R_{20}$ en donde

- X_7 es S, O o NH,
- k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- 5 • k_1 es un número entero de 0 a 2 inclusive,
- k_2 es un número entero de 1 a 4 inclusive,
- R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),
- X_6 representa un solo enlace, $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o
10 un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno,
- R_{20} representa un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico o no heterocíclico, aromático o no aromático, que es no sustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden
15 ser idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, y amino, y, cuando el anillo es heterocíclico, comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre

La invención también se relaciona con los compuestos de la
20 fórmula general (I) en donde

R_1 representa hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), alquenilo (de C_3-C_6), arilalquilo (de C_1-C_6), cicloalquilalquilo (de C_1-C_6),

W representa un átomo de oxígeno,

X^1 representa un grupo $-CH$ o un átomo de nitrógeno, y X^2 y X^3

5 representan cada uno un grupo $-CH$,

Y representa un átomo de oxígeno,

Z representa un átomo de oxígeno o un grupo $-NH$,

n es un número entero de 1 a 3 inclusive,

Z_1 representa $-CR_8R_9$, en donde R_8 y R_9 , independientemente uno de
10 otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno y metilo,
y

- cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1 optativamente contiene un enlace doble,

- o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo
15 Z_1 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o un grupo $-NH$,

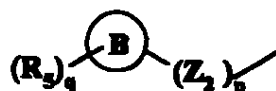
A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, y 1,3-benzodioxolilo,

m es un número entero de 0 a 3 inclusive,

el grupo(s) R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, se
 5 selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$,
 $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y
 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, en donde

- X_5 representa O, S o NH,
- 10 • k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se
 seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),

R_3 representa el grupo de la fórmula



- 15 ✓ en donde p es un número entero de 0 a 3 inclusive,

- ✓ Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, y metilo, y
- cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 optativamente contiene enlace doble,
 - o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede ser reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que es no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o un átomo de nitrógeno que es no sustituido o sustituido con un alquilo (de C_1-C_6),
- ✓ B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, y 1,3-benzodioxolilo,
- ✓ q es un número entero de 0 a 3 inclusive,
- 15 ✓ el grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de alquilo (de C_1-C_6), halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, y $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, en donde
- X_7 es S, O o NH,

- k es un número entero de 0 a 3 inclusive,
 - k_1 es un número entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un número entero de 1 a 4 inclusive,
 - R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se
- 5 seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6)

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (de C_1-C_6)

La invención también se relaciona con los compuestos de la
10 fórmula general (I) en donde W representa un átomo de oxígeno, Y representa un átomo de oxígeno, Z representa un grupo NH, Z_1 representa un grupo metileno, y n es igual a uno

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde X_1 representa un grupo -CH o un
15 átomo de nitrógeno, y X_2 y X_3 representan cada uno un grupo -CH

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde X_1 y X_3 representan cada uno un

grupo -CH, y X_2 representa un grupo -CH o un átomo de nitrógeno

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde X_1 y X_3 representan cada uno un grupo -CH, y X_2 representa un átomo de nitrógeno

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo y benzofurazanilo, m es igual a 0 o 1, y R_2 representa un grupo seleccionado de alcoxi (de C_1-C_6), hidroxilo, halógeno, y tioalcoxi (de C_1-C_6)

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I) en donde R_3 representa un grupo de la fórmula



15

en donde

p es igual a uno,

Z_2 representa un grupo metileno,

B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo, y benzofurazanilo,

20

q es un número entero de 0 a 2 inclusive,

y R_5 representa un grupo seleccionado de halógeno, CN,

$-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-S(O)_{k_1}R_{15}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-X_6-$

R_{20} y $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, en donde

5 k es un número entero de 0 a 1 inclusive,

k_1 es un número entero de 0 a 2 inclusive,

R_{15} y R_{16} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y alquilo (de C_1-C_6),

X_6 representa un solo enlace,

10 R_{20} representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende de 3 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y optativamente sustituidos por un grupo metilo o un grupo oxo

Entre los grupos definidos anteriormente, los siguientes
15 sustituyentes son particularmente preferidos

- halógeno F, Cl, Br, I, preferentemente F, Br y Cl,

- alquilo (de C_1-C_6) lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono,

- alcoxi (de C_1-C_6) lineal o ramificado que contiene de 1 a 6
20 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono,

- alquenilo (de C_3-C_6) que contiene de 3 a 6 y preferentemente 3 o 4 átomos de carbono, más particularmente alilo,

- alquinilo (de C_3-C_6) que contiene de 3 a 6 y preferentemente 3 o 4 átomos de carbono, más particularmente propargilo,
- arilo que contiene de 5 a 10 y preferentemente 5 o 6 átomos de carbono,
- 5 - heteroarilo grupo arilo interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre El término "interrumpido" significa que el heteroátomo puede reemplazar un átomo de carbono del anillo Ejemplos de tales grupos que contienen un heteroátomo son, entre otros tienilo,
10 piridilo, benzofurazanilo,
- heterociclo un monociclo aromático o no aromático, de 5 o 6 miembros que comprenden de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- arilalquilo (de C_1-C_6) en donde el alquilo contiene de 1 a 6
15 y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono,
- cicloalquilo que contiene de 3 a 8 y preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono,
- cicloalquilalquilo (de C_1-C_6) en donde el alquilo contiene de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono y el
20 cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono,
- enlace múltiple representa un enlace doble o un enlace triple

Entre los compuestos de la presente invención que son preferidos están los compuestos descriptos a continuación en los Ejemplos 1 a 227

Más particularmente, los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) que son

- 5 - Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico
- (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-10 1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
- Sal de hemicalcio del ácido 4-[6-(4-metoxi-15 bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- Metil 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoato
- Ácido 4-[6-(3-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-20 1,4-dihidro-2H -quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- Metil 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
- Ácido 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico
- Ácido 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- Metil 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 4-Piridilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxilato
- Metil 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 5 - (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 10 - Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H]-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- Ácido 1-{4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico
- 15 - 4-Piridilmetil 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxilato
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 20

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
5 quinazolin-6-carboxílico
- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
10
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico
15
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilcarbamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
20

- Ácido 4-[6-(4-hidroxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- Metil 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato
- 5 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
- 10 quinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxibencilamida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Piridilmetil 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato
- 15 - Metil 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-carboxílico
- 20 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-amino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-nitro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- Ácido 2-metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoil-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- Ácido 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- Ácido 4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico
- 5 - 4-Metoxi bencilamina del ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- Ácido 4-[1-etil-6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- 10 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 15 - Ácido 4-[1-metil-6-(4-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- Ácido 4-{6-[(benzofurazan-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico
- 20 - Metil 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-acetilamino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 5 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoilmetil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico
- 10 - Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxilato
- Ácido {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-acético
- Ácido (4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-fenil)-acético
- 15
- 4-Metoxibencilamida del ácido 3-Bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
- Metil {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-acetato
- 20
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

- (Benzo[1,3]dioxol-1ilmetil)amida del ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
5 quinazolin-6-carboxílico
- Metil 4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato
- Ácido 2-fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-
10 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico
- Ácido 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-
15 1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico
- Sal de hemicalcio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico
- Ejemplo 164 Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-
20 metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico

86
56

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(N-metilsulfonilamino)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
- Etil 2-fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilsulfamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico
- y (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

La invención también se relaciona con las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) Se hallará una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables en J Pharm Sci , 1977, vol 66 1-19 Sin embargo, la expresión "sales farmacológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) con una función básica" significa las sales de adición de los compuestos de la fórmula (I) formadas desde ácidos minerales u orgánicos no tóxicos tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

87
57

maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido isetiónico y similares. Las diversas sales de amonio cuaternario de los compuestos de la fórmula (I) también están incluidas en esta categoría de los compuestos de la invención. Además, la expresión "sales farmacológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) con una función ácida" significa las sales habituales de los compuestos de la fórmula (I) formadas desde bases minerales u orgánicas no tóxicas tales como, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos (sodio, potasio, magnesio y calcio), aminas (dibenciletilendiamina, trimetilamina, piperidina, pirrolidina, bencilamina y similares) o hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido de tetrametilamonio.

15

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención son inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, y más particularmente inhibidores de la enzima MMP-13.

20

Al respecto, se recomienda su uso en el tratamiento de enfermedades o síntomas que consisten en una terapia mediante la inhibición de la MMP-13. A modo de ejemplo, se puede recomendar el uso de los compuestos de la presente invención.

durante el tratamiento de cualquier patología en la cual está involucrada una destrucción del tejido de la matriz extracelular, y más particularmente, patologías tales como artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, enfermedades periodontales, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y ciertos cánceres

10

Selectividad de los compuestos de la fórmula (I) para la enzima MMP-13

La mayor parte de los inhibidores de la metaloproteasa de la matriz descritos en el arte previo son inhibidores no selectivos, capaces de inhibir simultáneamente varias metaloproteasas de la matriz. Por ejemplo, los compuestos tales como CGS-27 023A y AG-3340 (Montana y Baxter (2000)) inhiben MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 y MMP-13, es decir estos compuestos del arte previo inhiben las MMP del tipo colagenasa, gelatinasa y estromelisinasa

Se ha demostrado de acuerdo con la invención que los compuestos de la fórmula general (I) son inhibidores

selectivos de la MMP-13. "Inhibidores selectivos de MMP-13" se refieren a un compuesto de la fórmula (I) que tienen un IC_{50} para la MMP-13 por lo menos 5 veces inferior al IC_{50} para una MMP distinta de MMP-13, y preferentemente por lo menos 10
5 veces, 15 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces o 1 000 veces inferior al valor de IC_{50} para una MMP distinta de la MMP-13

Una MMP distinta de la MMP-13 se refiere preferentemente a una
10 metaloproteasa de la matriz seleccionada de MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 y MMP-14

En particular, se ha demostrado de acuerdo con la invención que los compuestos de la fórmula general (I), y más particularmente la familia de los compuestos dados como
15 ejemplos en la presente descripción, tienen un valor de IC_{50} para la enzima MMP-13 que con frecuencia es 1 000 veces inferior al valor de su IC_{50} para otras metaloproteasas de la matriz, en particular MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 y MMP-14

20 El resultado de esto es que los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención son particularmente útiles en el tratamiento de síntomas principalmente asociados

con un desequilibrio fisiológico entre las enzimas MMP-13 y sus inhibidores del tejido natural

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LA COMPOSICIÓN DE LA INVENCION

5

Un objeto de la presente invención también es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable

10

La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula general (I) definido anteriormente para la preparación de un producto medicinal destinado al tratamiento de una enfermedad o síntoma que consiste en la terapia mediante la inhibición de la metaloproteasa de la matriz, y más particularmente una enfermedad o síntoma que consiste en la terapia mediante la inhibición de la metaloproteasa de la matriz de tipo 13 (MMP-13) tal como artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, enfermedades periodontales, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD),

degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y
cánceres

La invención también se relaciona con un método para tratar
5 una patología asociada con un desequilibrio en la actividad de
las MMP, y más específicamente de la MMP-13, el método
mencionado comprende un paso durante el cual se administra a
un paciente que requiere tal tratamiento, una cantidad
farmacéuticamente efectiva de un compuesto inhibidor de la MMP
10 de acuerdo con la invención, o una composición farmacéutica
que contiene este compuesto

Entre las diversas patologías asociadas con un desequilibrio
en la actividad de la MMP, un compuesto inhibidor de la MMP-
15 13, de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención es
particularmente útil para tratar todas las patologías causadas
por una degradación del tejido de la matriz extracelular, y
más particularmente para tratar artritis reumatoide,
osteoartritis, osteoporosis, enfermedades periodontales,
20 enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, esclerosis
múltiple, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, asma,
enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), degeneración
macular relacionada con la edad (ARMD) y cáncer

En una forma completamente preferida, un compuesto de la fórmula general (I) definido de acuerdo con la invención se usa, preferentemente para tratar artritis, osteoartritis y

5 artritis reumatoide

Los compuestos de la invención se administran en la forma de composiciones que son adecuadas para la naturaleza y gravedad del síntoma que se ha de tratar. La dosificación diaria en el hombre es generalmente entre 2 mg y 1 g del producto que puede

10 ser absorbido en una o más ingestiones de la dosificación. Las composiciones se preparan mediante métodos que son comunes para los expertos en el arte y generalmente comprenden del 0,5% al 60% en peso del principio activo (compuesto de la fórmula I) y del 40% al 99,5% en peso de un vehículo

15 farmacéuticamente aceptable

Las composiciones de la presente invención se preparan entonces en formas que son compatibles con la vía de administración deseada. A modo de ejemplo, se preven las

20 siguientes formas farmacéuticas, aunque la lista que se da a continuación no es taxativa

1) Formas para administración oral

Soluciones bebibles, suspensiones, sachets de polvo para solución bebible, sachets de polvo para suspensión bebible, cápsulas de gel gastro-resistentes, formas de liberación sostenida, emulsiones, cápsulas de HPMP o cápsulas de gel, liofilizatos que se deben fundir debajo de la lengua

2) Formas para administración parenteral

Vía intravenosa

Soluciones acuosas, soluciones de agua/cosolvente, soluciones que usan uno o más agentes solubilizantes, suspensiones coloidales, emulsiones, suspensiones no particuladas que pueden usarse para la inyección de formas de liberación sostenida, formas dispersadas y liposomas

15

Vía subcutánea/intramuscular

Además de las formas que pueden usarse por vía intravenosa y que también pueden usarse para las vías subcutáneas e intramusculares, también se pueden usar otros tipos de formas tales como suspensiones, formas dispersadas, geles de liberación sostenida e implantes de liberación sostenida

20

3) Formas para administración tópica

Entre las formas tópicas más comunes que se destacan están las cremas, geles (fases acuosas gelificadas con polímeros), parches, que son vendas que se adhieren directamente sobre la piel y que pueden usarse para tratar dermatosis sin la penetración percutánea de la sustancia activa, aspersiones, emulsiones y soluciones

10 **4) Formas para administración pulmonar**

Formas tales como soluciones para aerosoles, polvos para inhaladores y otras formas adecuadas se distinguen en esta categoría

15 **5) Formas para administración nasal.**

Ésta se relaciona especialmente aquí con soluciones para drogas

6) Formas para administración rectal

20 Entre otros, se seleccionan supositorios y geles

También es posible contemplar el uso de formas que permiten la administración de soluciones oftálmicas o que permiten la administración vaginal del principio activo

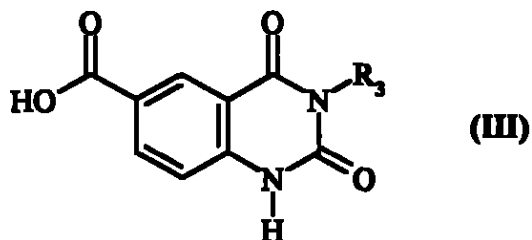
5 Otra categoría importante de formas farmacéuticas que se pueden usar en el contexto de la presente invención se relaciona con formas para mejorar la solubilidad del principio activo. A modo de ejemplo, se puede contemplar el uso de soluciones acuosas de ciclodextrina y, más particularmente
10 formas que comprenden hidroxipropil- β -ciclodextrina. Se presenta una revisión detallada de este tipo de forma farmacéutica en el artículo publicado con la referencia Journal of Pharmaceutical Sciences, 85 (11), 1142-1169 (1996), e incorporado en la presente solicitud de patente de invención
15 como referencia

Las diversas formas farmacéuticas recomendadas anteriormente se describen en detalle en el libro "Pharmacie galénique" de A. Lehir (publicado por Masson, 1992 (6ª edición)), que se
20 incorpora en la presente solicitud de patente como referencia

COMPUESTOS INTERMEDIOS

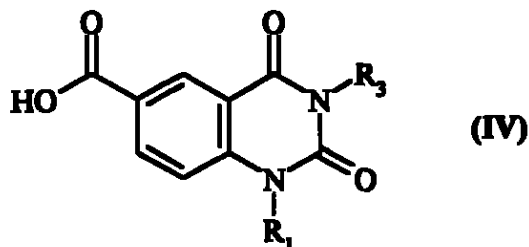
66

La presente invención también se relaciona con un compuesto intermedio de la fórmula general (III)



5 en donde R³ tiene la misma definición que para el compuesto de la fórmula general (I)

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención también se relaciona con un compuesto intermedio de la fórmula general (IV)



10

en donde R₁ y R₃ tienen las mismas definiciones que para el compuesto de la fórmula general (I)

PROCESOS PARA SINTETIZAR LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA GENERAL

15

(I)

En toda esta solicitud las siguientes abreviaturas tienen los significados que se dan a continuación

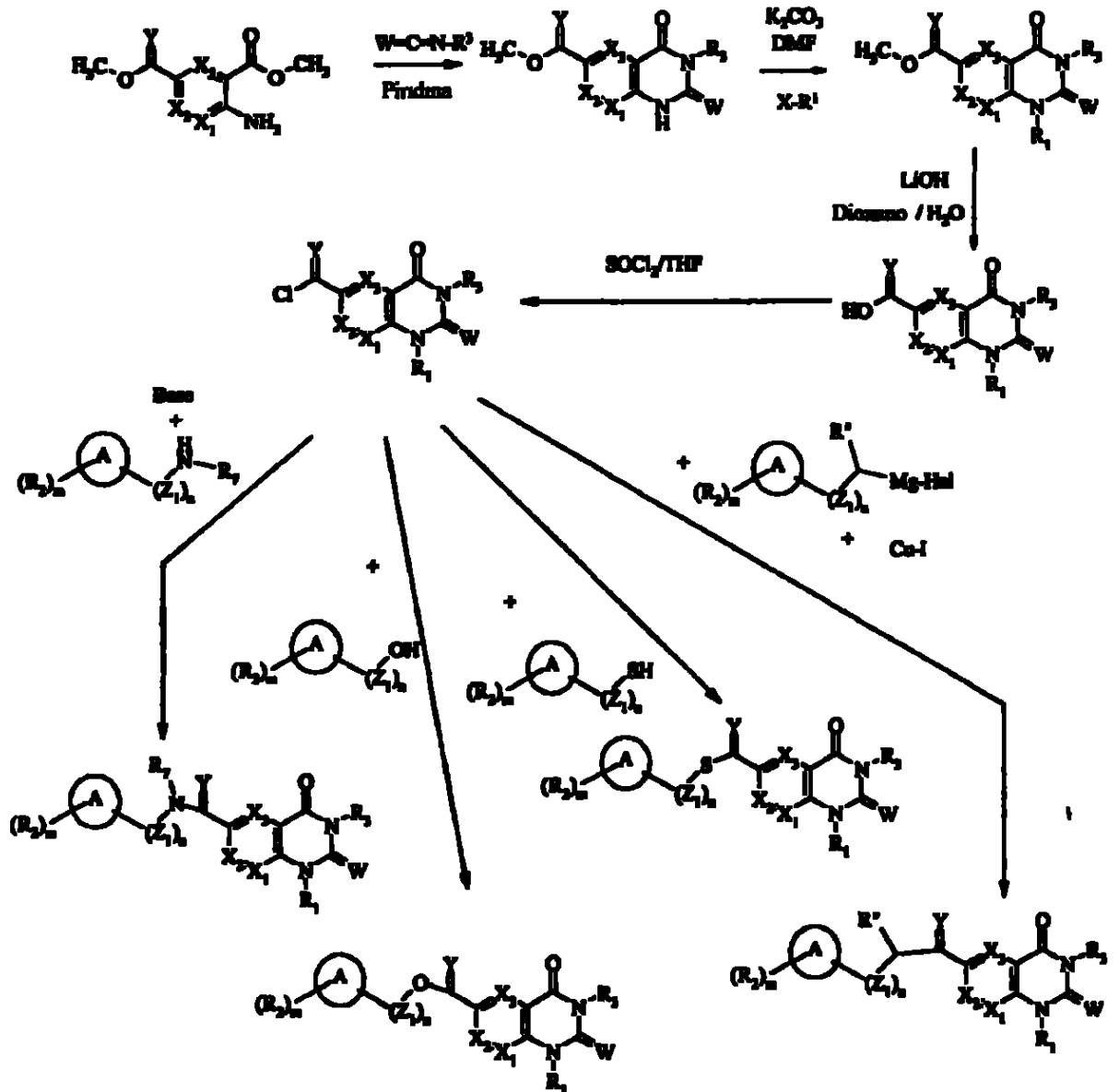
67

DEAD Dietil azodicarboxilato
DIPEA N,N-diisopropiletilamina
DMF N,N-dimetilformamida
5 NMP 1-metil-2-pirrolidinona
THF tetrahidrofurano
TOTU tetrafluoroborato de O-
[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio
EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
10 etilcarbodiimida
HOBT hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden
15 obtener realizando varios procesos de síntesis Algunos de
estos procesos sintéticos se describen a continuación

A) Proceso General

Un proceso general para la síntesis de los compuestos de la
20 fórmula general (I) se describe en el siguiente esquema



en donde R_7 es hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), arilalquilo (de C_1-C_6), cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R'' es alquilo (de C_1-C_6), arilo, arilalquilo (de C_1-C_6), heterociclo aromático o

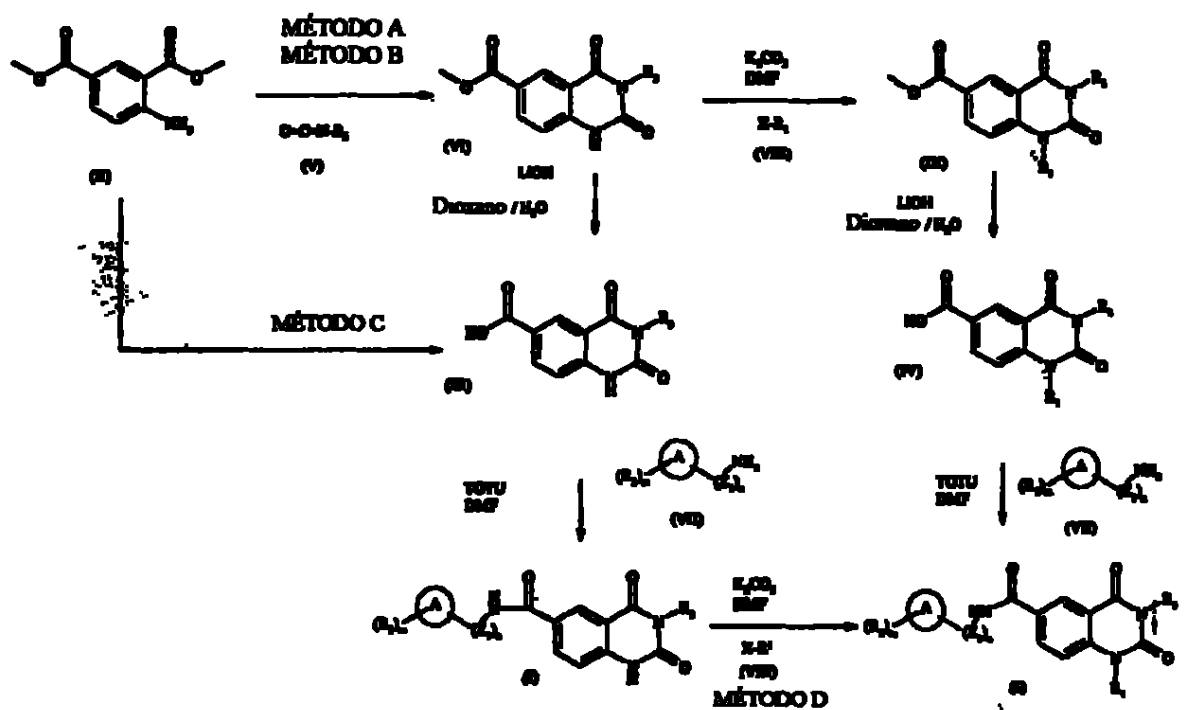
no aromático o cicloalquilo, y R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , A, W, Y, Z_1 , n y m tienen el mismo significado definido para el compuesto de la fórmula (I)

5 B) Proceso Sintético N°1

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en primer lugar mediante el método representado por el Esquema 1 siguiente

10

Esquema 1

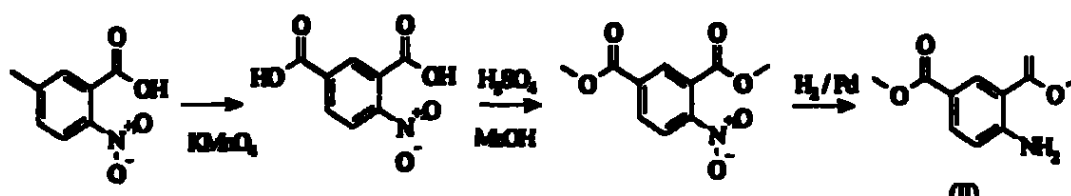


en donde cada uno de los sustituyentes genéricos es el
definido para el compuesto de la fórmula (I)

El compuesto intermedio de la fórmula (II) que constituye el
5 material inicial para el proceso sintético ilustrado por el
Esquema 1 precedente se puede preparar de acuerdo con el
Esquema 2 siguiente

Esquema 2

10

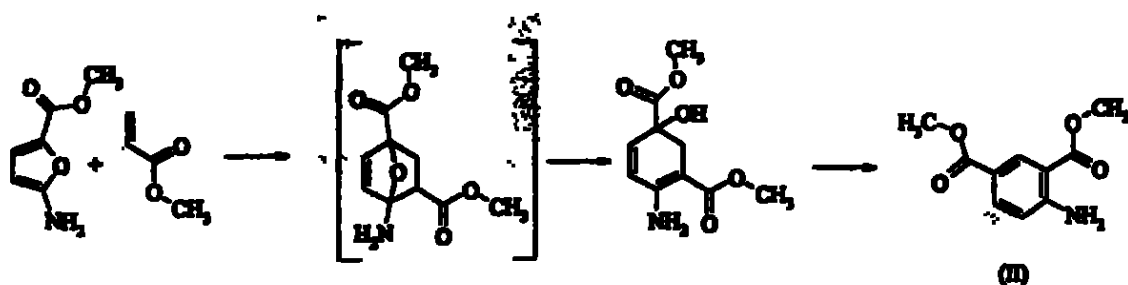


15

El compuesto intermedio de la fórmula (II) que constituye el
material inicial en el proceso para sintetizar los compuestos
de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención
ilustrado en el Esquema 1 precedente también se puede preparar
de acuerdo con el proceso ilustrado en el Esquema 3 siguiente

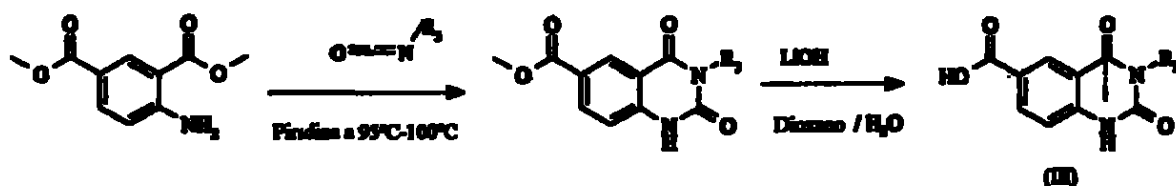
Esquema 3

20



El compuesto de la fórmula general (III) se puede preparar, de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 1 precedente, desde el compuesto de la fórmula (II), de acuerdo con el Esquema sintético 4 (Método A) siguiente

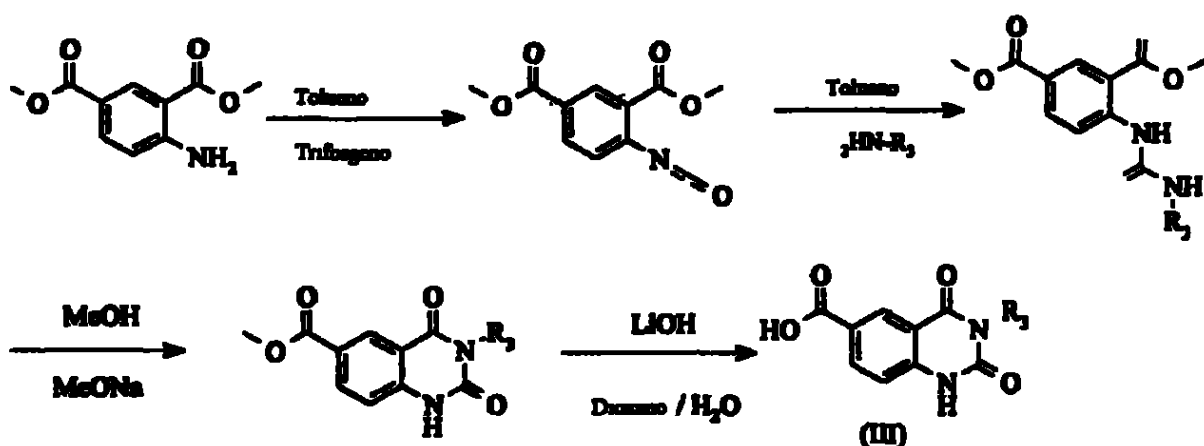
Esquema 4 / Método A



10

en donde R_3 es lo definido para el compuesto de la fórmula general (I)

De acuerdo con otro aspecto, el compuesto intermedio de la fórmula (III) se puede preparar, de acuerdo con el proceso sintético ilustrado en el Esquema 1 precedente, de acuerdo con el Método B, ilustrado en el Esquema Sintético 5 siguiente

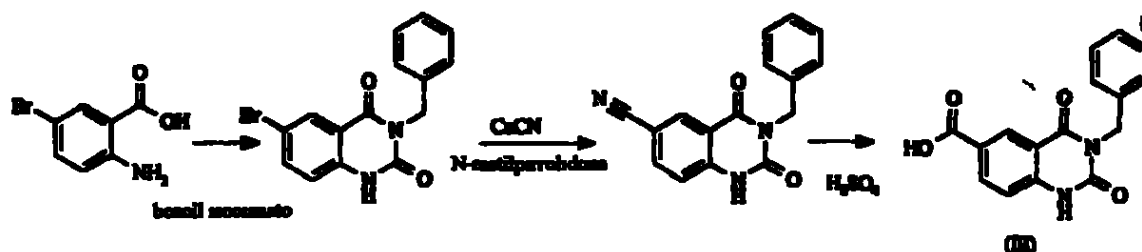
Esquema 5 / Método B

en donde R_3 es lo definido para el compuesto de la fórmula general (I)

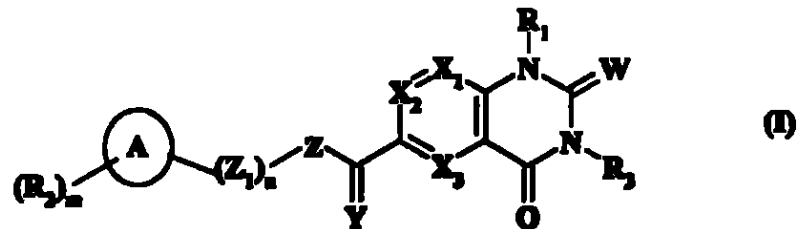
5

De acuerdo con aún otro aspecto, el compuesto intermedio de la fórmula general (III), en donde R_3 es un radical bencilo, se puede obtener, de acuerdo con el proceso sintético ilustrado en el Esquema 1 precedente, de acuerdo con el Método C

10 ilustrado en el Esquema Sintético 6 siguiente

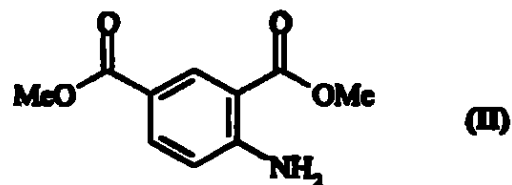
Esquema 6 / Método C

En consecuencia, un objeto de la invención es también un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I)



en donde R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , A , n y m son lo definido en el resumen
 5 de la invención, X_1 , X_2 , y X_3 son CH, Y es O, Z es $N-R_7$ y W es
 O,

el proceso mencionado se caracteriza porque comprende la
 reacción de un compuesto de la fórmula (II)

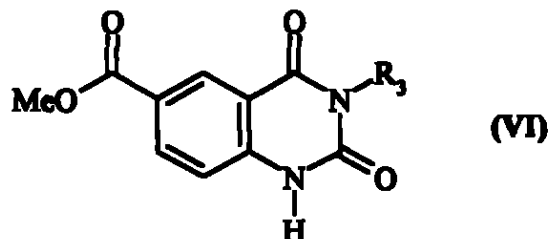


10

con piridina y el compuesto de la fórmula general (V)

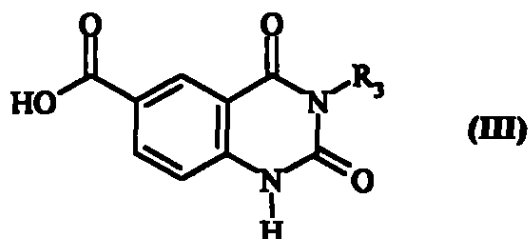


en donde R_3 es lo definido en el resumen de la invención, para
 dar el compuesto de la fórmula general (VI)

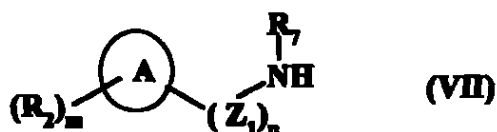


15

en donde R_3 es lo definido anteriormente,
seguido por la reacción del compuesto de la fórmula general
(VI) en la presencia de LiOH para dar el compuesto de la
fórmula general (III) en donde R_3 es lo definido en el resumen
5 de la invención



El proceso precedente también se caracteriza porque el
compuesto de la fórmula general (III) en donde R_3 es lo
10 definido para el compuesto de la fórmula general (I),
reacciona, en la presencia de un activador ácido tal como
TOTU, con el compuesto de la fórmula general (VII)



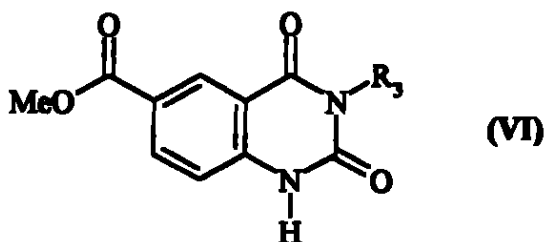
15

en donde R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6),
arilalquilo (de C_1-C_6), cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A,
 R_2 , Z_1 , m y n son lo definido anteriormente para el compuesto
de la fórmula general (I),

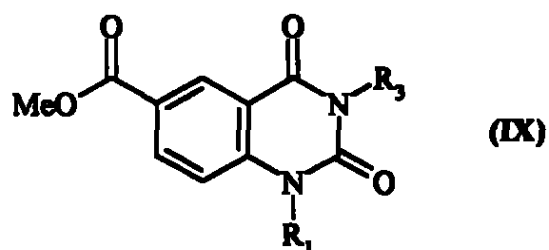
para dar el compuesto de la fórmula general (I) en donde R_1 represents H, X_1 , X_2 and X_3 are CH, Y is O, Z is N- R_7 , W is O, and A, R_2 , R_3 , Z_1 , m and n are as defined hereinbefore

La presente invención también se relaciona con un proceso para
5 fabricar un compuesto de la fórmula general (I) en donde R_1 , R_2 , R_3 , A, Z_1 , m y n son lo definido para el compuesto de la fórmula general (I), X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es N- R_7 ,

el proceso mencionado se caracteriza porque un compuesto de la
10 fórmula general (VI)

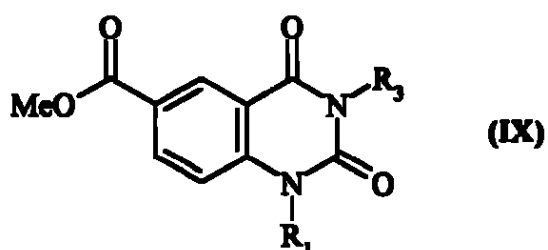


en donde R_3 es lo definido en el resumen de la invención,
reacciona, en la presencia de una base, con el compuesto
(VIII) de la fórmula general X- R_1 , en donde R_1 es lo definido
15 en el resumen de la invención y X es un grupo saliente tal
como halógeno, para dar el compuesto de la fórmula general
(IX)



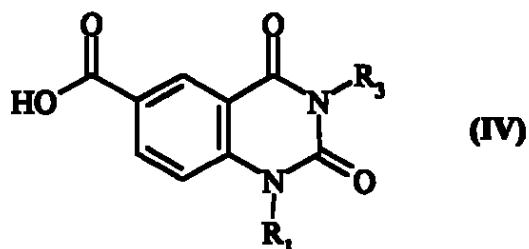
en donde R_1 y R_3 son lo definido anteriormente

El proceso precedente también se caracteriza porque el compuesto de la fórmula general (IX)



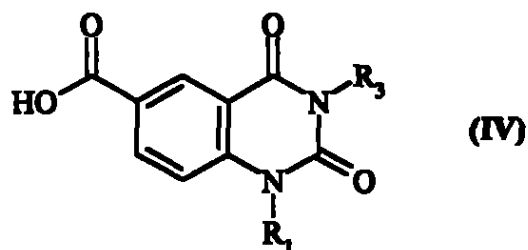
5

reacciona en la presencia de LiOH para dar el compuesto de la fórmula general (IV)



en donde R_1 y R_3 son lo definido anteriormente

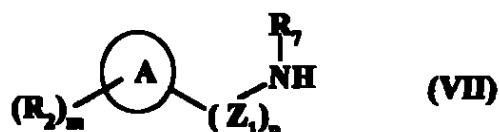
10 El proceso precedente también se caracteriza porque el compuesto de la fórmula general (IV)



en donde R_3 es lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),

reacciona, en la presencia de un activado ácido tal como TOTU,

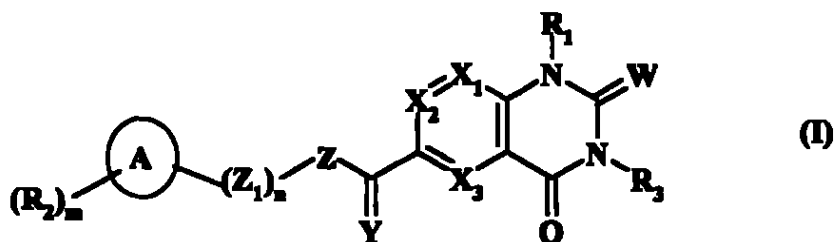
5 con el compuesto de la fórmula general (VII)



en donde R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), arilalquilo (de C_1-C_6), cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A,

R_2 , Z_1 , m y n son lo definido en el resumen de la invención,

10 para dar el compuesto de la fórmula general (I)

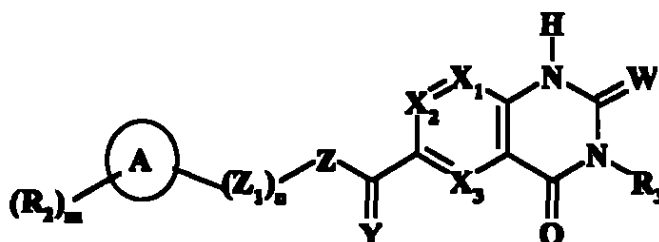


en donde R_1 , R_2 , R_3 , A, Z_1 , m y n son lo definido en el resumen de la invención, X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es N- R_7

Otro objeto de la presente invención es un proceso para

15 fabricar el compuesto de la fórmula general (I) en donde R_1 ,

R_2 , R_3 , W , X_1 , X_2 , X_3 , A , Z_1 , m y n son lo definido para el compuesto de la fórmula general (I), Y es O y Z es $N-R_7$, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general (I) en donde R_1 es H ,



5

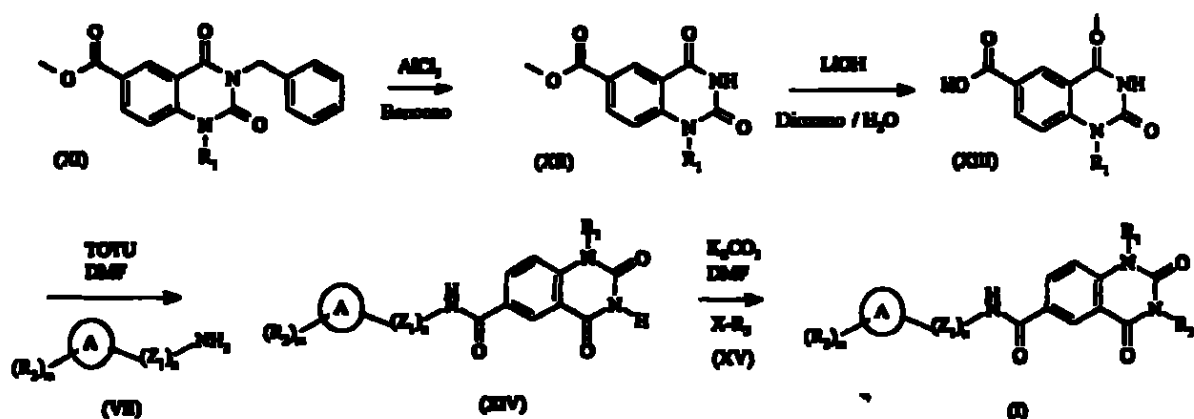
reacciona, en la presencia de una base, con un compuesto (VIII) de la fórmula general $X-R_1$, en donde R_1 es lo definido en el resumen de la invención y X es un grupo saliente tal como halógeno, para dar el compuesto de la fórmula general (I) en donde R_1 es lo definido en el resumen de la invención

10

C Proceso Sintético N° 2

Los compuestos de la presente invención también se pueden obtener mediante el método representado en el Esquema 7 siguiente

15

Esquema 7

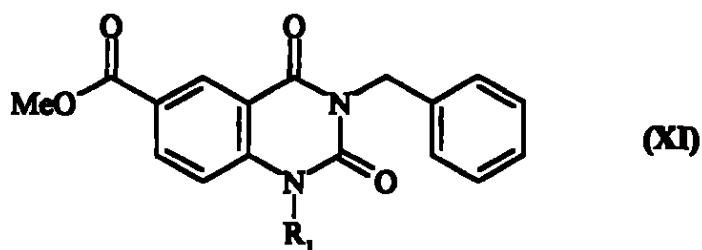
en donde cada uno de los sustituyentes genéricos es lo definido para el compuesto de la fórmula general (I)

5

La presente invención también se relaciona con un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I), en donde X₁, X₂ y X₃ son CH, W es O, Y es O, Z es N-R₇, R₁, R₃, A, R₂, Z₁, m y n son lo definido para el compuesto de la fórmula general (I)

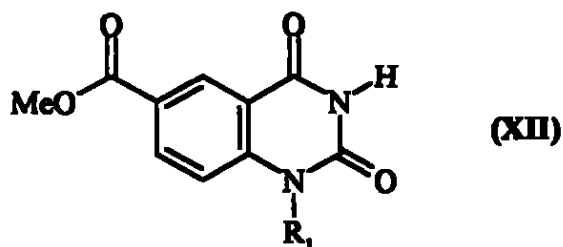
10

caracterizado porque el compuesto de la fórmula general (XI)



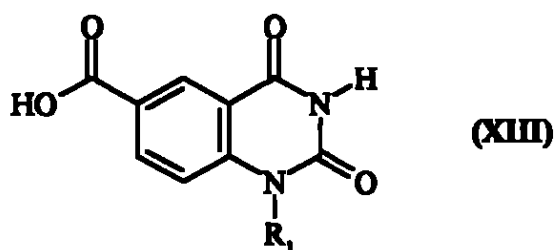
en donde R₁ es lo definido anteriormente,

reacciona con AlCl₃ en un solvente tal como benceno, para dar el compuesto de la fórmula general (XII)



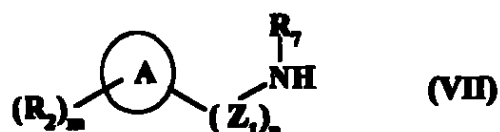
en donde R_1 es lo definido anteriormente

El proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) precedente también se caracteriza porque comprende un paso en el cual el compuesto de la fórmula general (XII) reacciona en la presencia de LiOH y una mezcla de dioxano/ H_2O para dar el compuesto de la fórmula general (XIII)



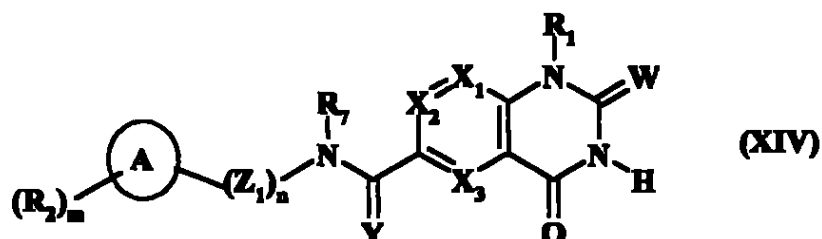
en donde R_1 es lo definido anteriormente

El proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) precedente también se caracteriza porque comprende un paso en el cual el compuesto de la fórmula general (XIII) reacciona, en la presencia de un activador ácido tal como TOTU con el compuesto de la fórmula general (VII)



en donde R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo (de C_1-C_6), arilalquilo (de C_1-C_6), cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son lo definido en el resumen de la invención,

5 para dar el compuesto de la fórmula general (XIV) en donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O, y R_7 , R_1 , A , R_2 , Z_1 , m y n son lo definido anteriormente



El proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general

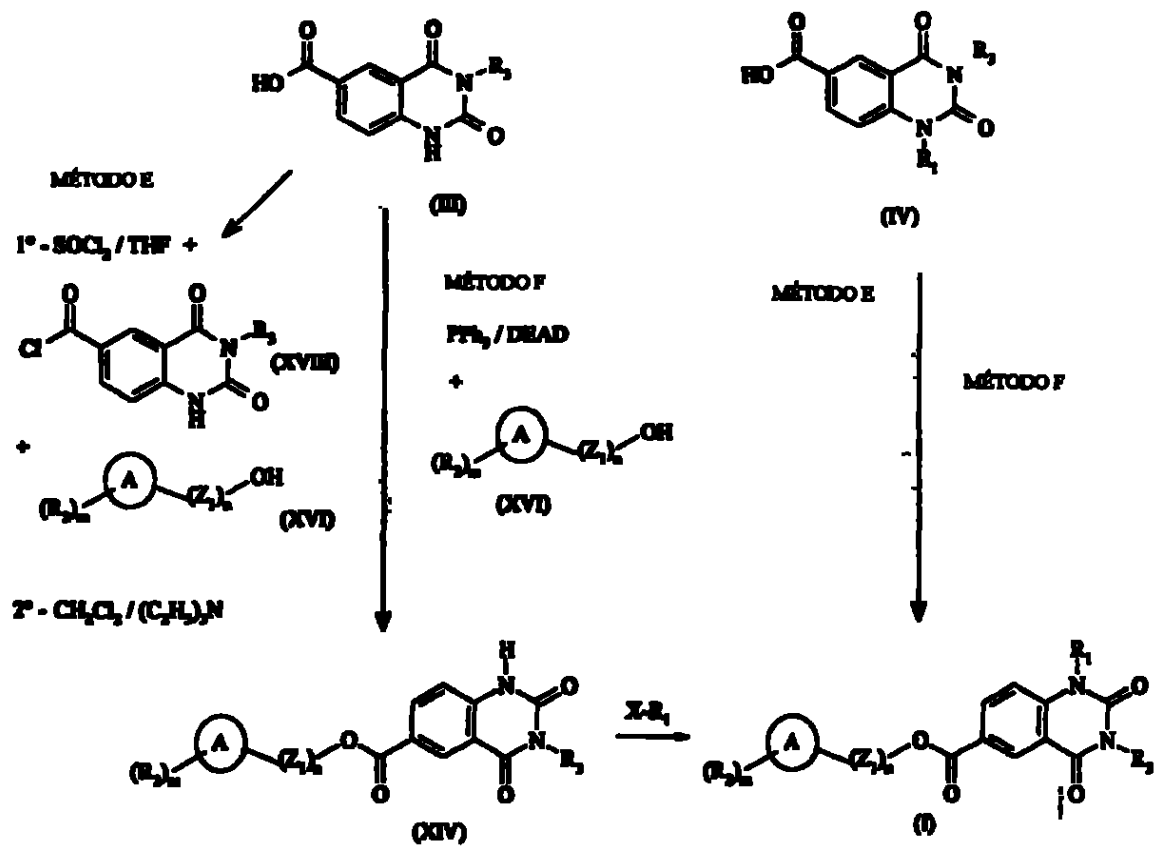
10 (I) precedente también se caracteriza porque comprende un paso en donde el compuesto de la fórmula general (XIV) reacciona con el compuesto (XV) de la fórmula general $X-R_3$, en donde R_3 es lo definido en el resumen de la invención y X es un grupo saliente tal como halógeno, para dar el compuesto de la

15 fórmula general (I) en donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O, Z es $N-R_7$, y R_7 , R_1 , A , R_2 , Z_1 , m y n son lo definido en el compuesto de la fórmula general (I)

D Proceso de Preparación N°3

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención se pueden obtener mediante el método representado en el Esquema 8 siguiente

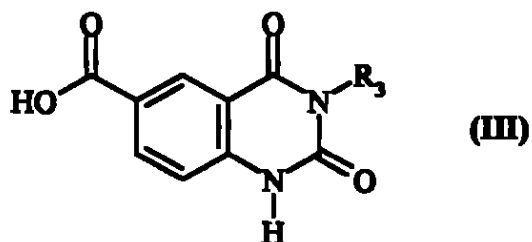
Esquema 8



En este esquema, cada sustituyente genérico es lo definido para el compuesto de la fórmula general (I) precedente

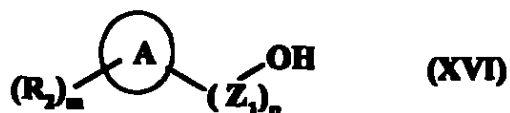
Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) definido anteriormente en donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es O, caracterizado porque el compuesto de la

5 fórmula general (III)



en donde R_3 es lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),

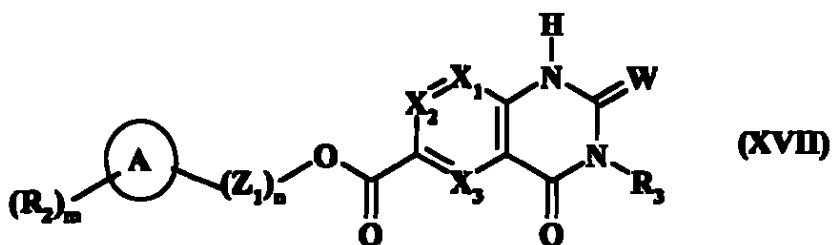
reacciona con un compuesto de la fórmula general (XVI)



10

en donde A, R_2 , Z_1 , m y n son lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),

para dar un compuesto de la fórmula general (XVII)



15 en donde A, R_2 , R_3 , Z_1 , m y n son lo definido en el resumen de la invención, X_1 , X_2 y X_3 son CH, y W es O

De acuerdo con el proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) precedente, el proceso mencionado también comprende un paso en el cual el compuesto de la fórmula (XVII) reacciona, en la presencia de una base, con el compuesto
5 (VIII) de la fórmula general $X-R_1$, en donde R_1 es lo definido en el resumen de la invención y X es un grupo saliente tal como halógeno, para dar el compuesto de la fórmula general (I) en donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O, Z es O, y A, R_2 , R_3 , R_1 , Z_1 , m y n son lo definido en el resumen de la
10 invención

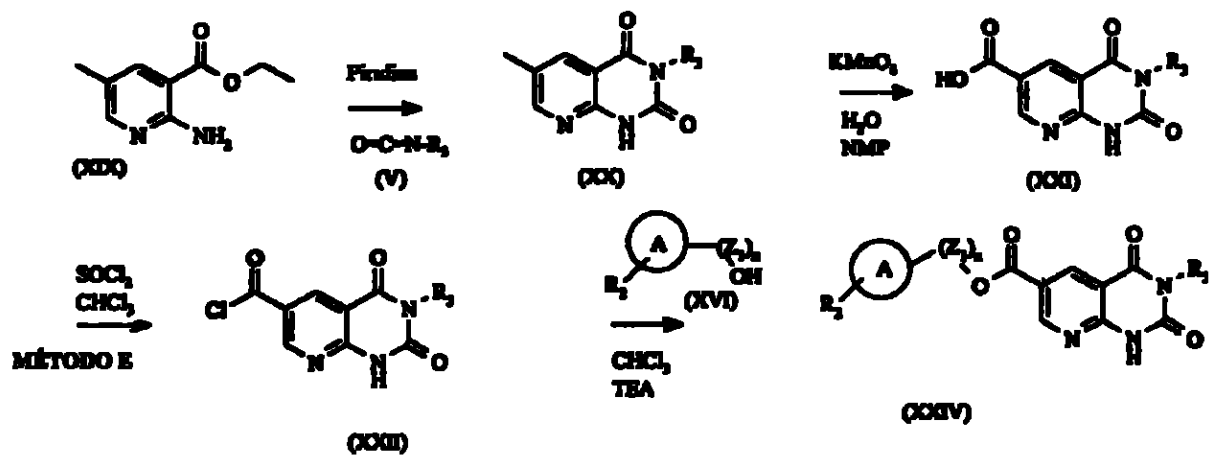
La presente invención también se relaciona con un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) definido anteriormente, caracterizado porque comprende un paso en el cual un compuesto de la fórmula general (IV) reacciona con un
15 compuesto de la fórmula general (XVI) para dar un compuesto de la fórmula general (I) en donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es O

E Proceso de Preparación N°4

Los compuestos de la presente invención, y más particularmente los compuestos de la invención que constituyen ésteres de piridina, se pueden obtener mediante el método representado en el Esquema 9 siguiente

5

Esquema 9

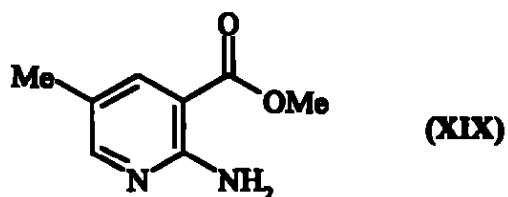


en donde cada uno de los sustituyentes genéricos en los compuestos intermedios tiene el mismo significado que para el compuesto de la fórmula general (I) definido en el resumen de la invención

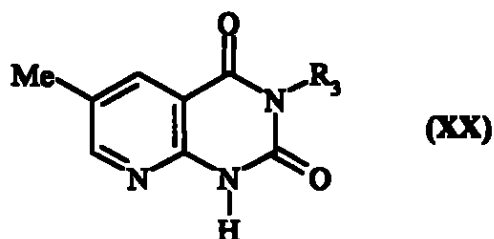
En consecuencia, un objeto de la presente invención es también un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) en donde X₂ y X₃ son CH, X₁ es N, Z es O y Y es O,

15

caracterizado porque el proceso mencionado comprende un paso en el cual el compuesto de la fórmula general (XIX)



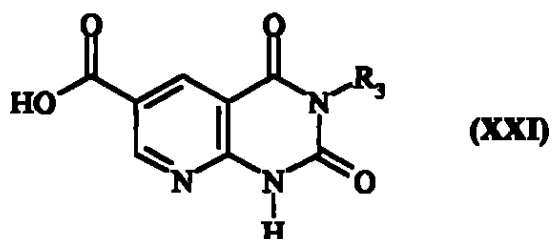
reacciona con piridina y un compuesto (V) de la fórmula
5 general $O=C=N-R_3$ en donde R_3 es lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),
para dar un compuesto de la fórmula general (XX)



en donde R_3 es lo definido anteriormente

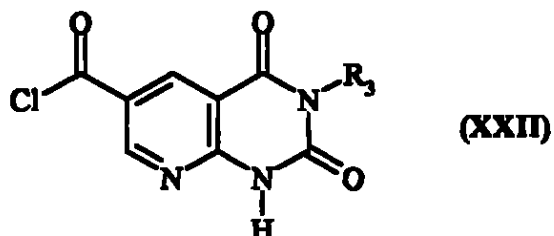
10

El proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) precedente también se caracteriza porque comprende un paso en el cual el compuesto de la fórmula general (XX) reacciona en la presencia de $KMnO_4$ para dar el compuesto de la fórmula
15 general (XXI)



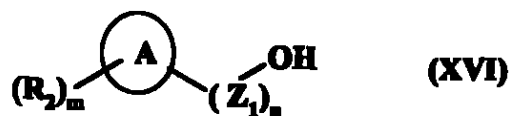
en donde R_3 es lo definido anteriormente

El proceso precedente también se caracteriza porque comprende un paso en el cual un compuesto de la fórmula general (XXI) reacciona en la presencia de SOCl_2 y CHCl_3 para dar el compuesto de la fórmula general (XXII)



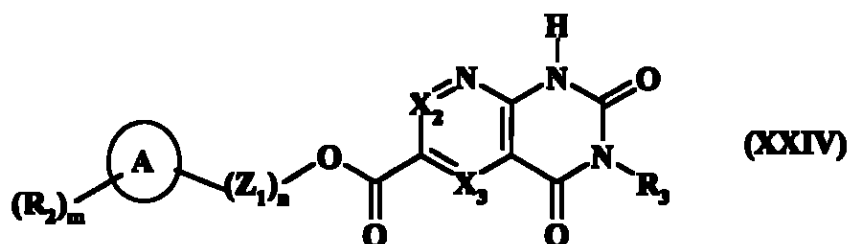
en donde R_3 es lo definido anteriormente

El proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención también se caracteriza porque comprende un paso en el cual el compuesto de la fórmula general (XXII) reacciona con el compuesto de la fórmula general (XVI)

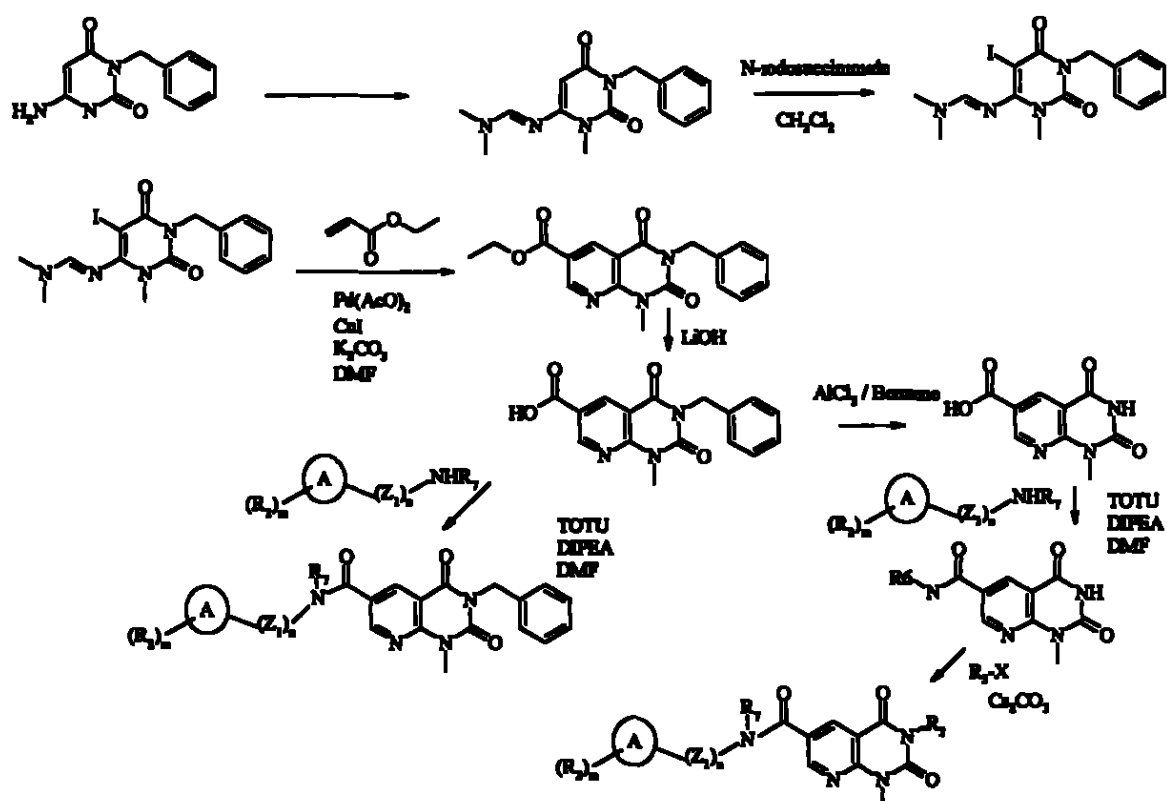


en donde A, R₂, Z₁, m y n son lo definido en el compuesto de la fórmula general (I),

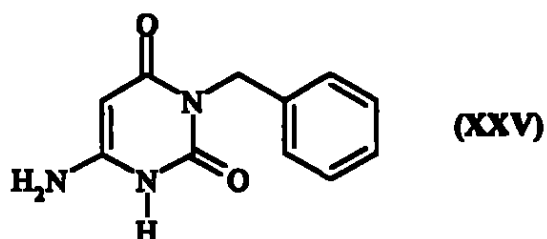
para dar el compuesto de la fórmula general (XXIV) en donde X₂ y X₃ son CH y A, n, m, Z₁, R₂ y R₃ son lo definido en el resumen de la invención



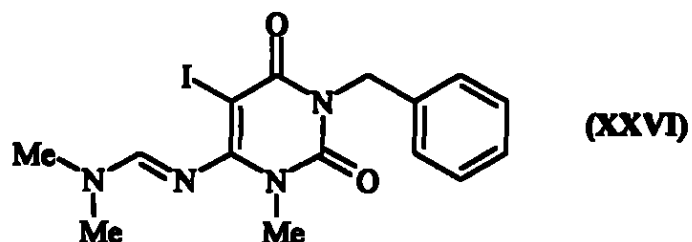
Los compuestos de la presente invención que constituyen piridinamida pueden también obtenerse mediante el método representado en el esquema 10 que aparece debajo

Esquema 10

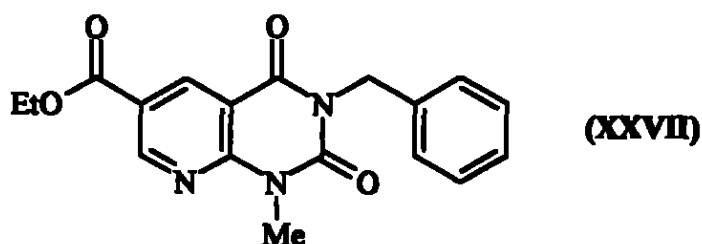
En consecuencia, un objeto de la presente invención es también un proceso para elaborar un compuesto de fórmula general (I) en el cual X_2 y X_3 son CH , X_1 es N , Z es $-\text{NR}_7$, en el cual R_7 es como se define en el compuesto de fórmula (I), W es O , e Y es O , caracterizado porque dicho proceso comprende un paso en el cual un compuesto de fórmula general (XXV)



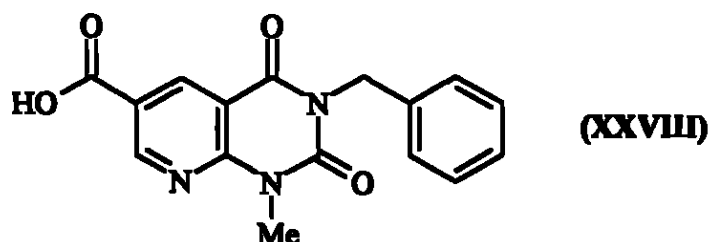
reacciona en un primer paso con N,N'-dimetilformamida dimetil acetal bajo reflujo de DMF, y en un segundo paso con N-yodosuccinimida, para dar un compuesto de fórmula (XXVI)



5 seguida por la reacción del compuesto de fórmula (XXVI) con etil acrilato en presencia de diacetato de paladio, CuI y una base, para dar el compuesto de fórmula general (XXVII)

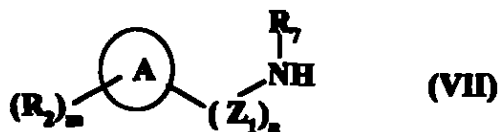


10 seguida por la reacción del compuesto de fórmula (XXVII) en presencia de LiOH para dar el compuesto de fórmula general (XXVIII)



dicho compuesto de fórmula (XXVIII)

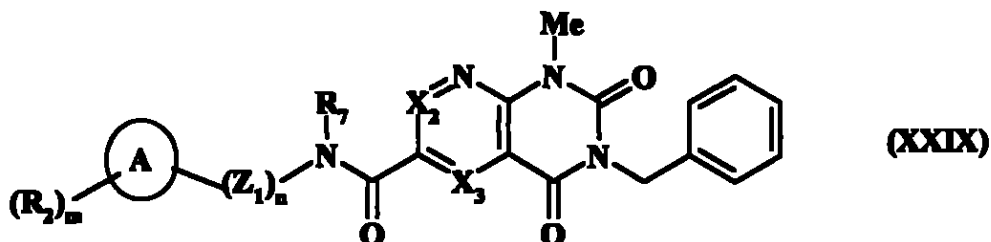
- reacciona, en presencia de un activador ácido tal como TOTU, con el compuesto de fórmula (VII)



5

en el cual R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo de (C_1-C_6) , cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como se definen en el resumen de la invención, para dar el compuesto de fórmula general (XXIX)

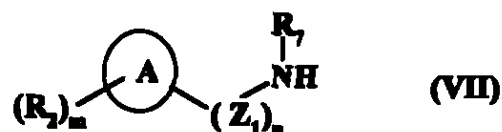
10



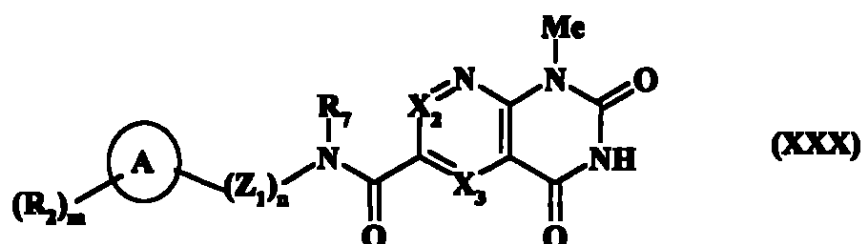
en el cual A , R_2 , R_7 , Z_1 , m y n son como se definieron aquí anteriormente, y X_2 y X_3 representan cada grupo $-CH$

15

- o reacciona, en un primer paso, con $AlCl_3$ en presencia de benceno y, en un segundo paso, en presencia de un activador ácido tal como TOTU, con el compuesto de fórmula (VII)



en el cual R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$,
 cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como
 5 se definen en el resumen de la invención, para dar el
 compuesto de fórmula general (XXX)

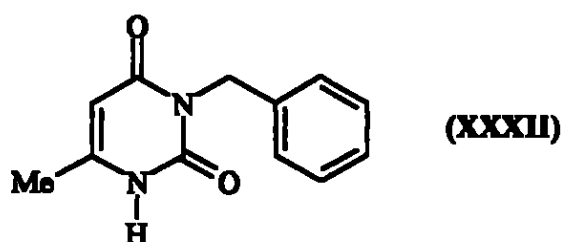


10 en el cual A , R_2 , R_7 , Z_1 , m y n son como se definieron aquí
 anteriormente, y X_2 y X_3 representan cada grupo $-\text{CH}$,

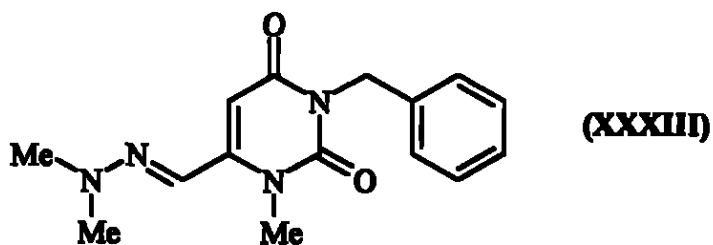
seguido por la reacción del compuesto de fórmula (XXX) con un
 compuesto de fórmula $\text{R}_3\text{-X}$, en el cual R_3 es como se define en
 15 el compuesto de fórmula general (I), en presencia de una base,
 para dar el compuesto de fórmula (XXXI)

(XXXI)

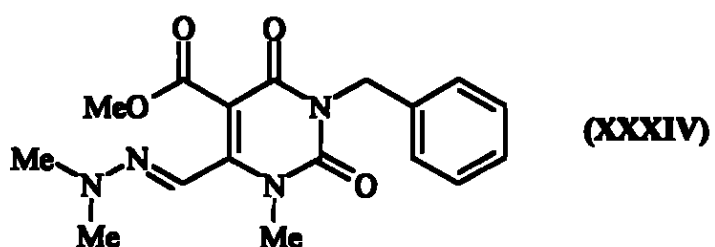
En consecuencia, un objeto de la presente invención es también un proceso para elaborar un compuesto de fórmula general (I) en el cual X_1 y X_3 son CH, X_2 es N, Z es $-NR_7$ en el cual R_7 es como se define en el compuesto de fórmula (I), W es
5 O, e Y es O, caracterizado porque dicho proceso comprende un paso en el cual un compuesto de fórmula general (XXXII)



reacciona en un primer paso con dióxido de selenio en presencia de ácido acético, en un segundo paso con
10 dimetilhidrazina, y en un tercer paso con dimetilacetal de N,N'-dimetilformamida bajo reflujo de DMF, para dar un compuesto de fórmula (XXXIII)

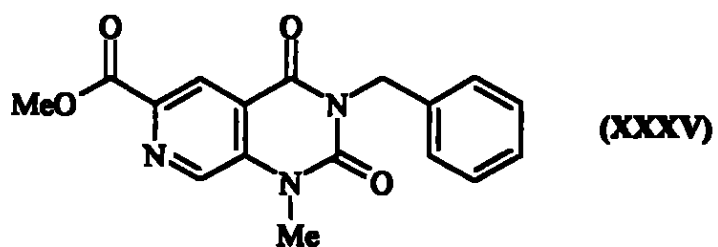


seguido por la reacción del compuesto de fórmula (XXXIII) con acrilato de metilo en presencia de diacetato de paladio, para dar el compuesto de fórmula general (XXXIV)



5

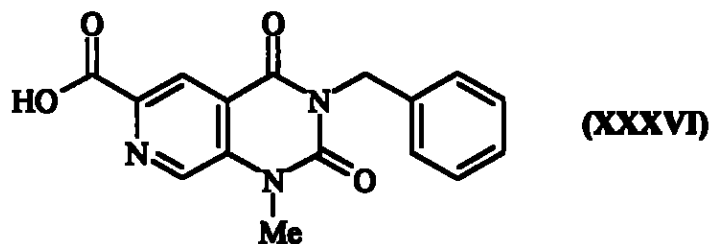
seguido por la reacción del compuesto de fórmula (XXXIV) con clorobenceno y ácido acético, para dar el compuesto de fórmula (XXXV)



10

seguido por la reacción del compuesto de fórmula (XXXV) en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula general (XXXVI)

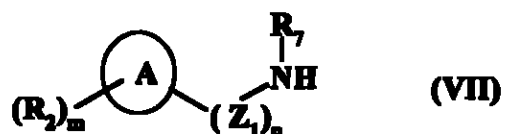
15



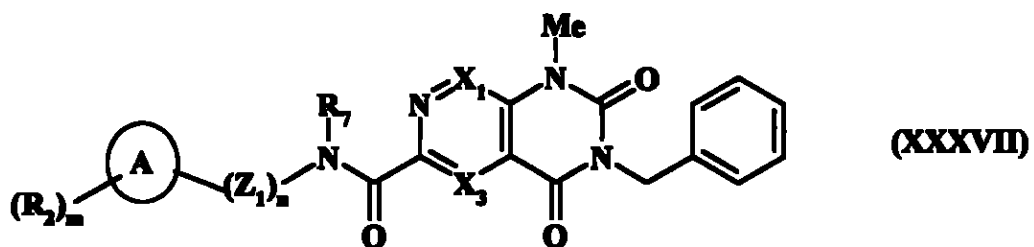
dicho compuesto de fórmula (XXXVI)

- reacciona, en presencia de un activador ácido tal como
- 5 TOTU, con un compuesto de fórmula (VII)

-

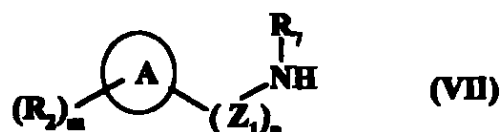


en el cual R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo de (C₁-C₆),
 10 aril alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y
 A, R₂, Z₁, m y n son como se definen en el resumen de la
 invención, para dar el compuesto de fórmula general (XXXVII)

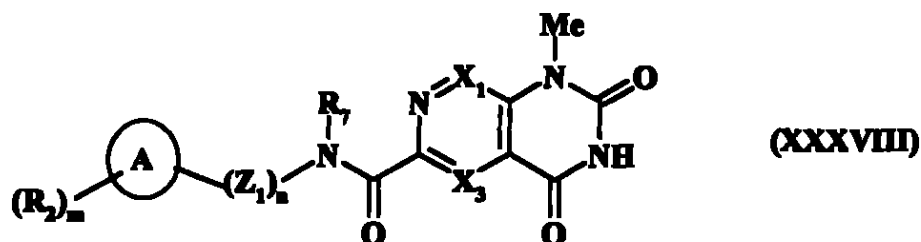


en el cual A, R₂, R₇, Z₁, m y n son como se definieron aquí anteriormente, y X₁ y X₃ representan cada grupo -CH,

5 - o reacciona, en un primer paso, con AlCl₃ en presencia de benceno y, en un segundo paso, en presencia de un activador ácido tal como TOTU, con un compuesto de fórmula (VII)



10 en el cual R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo de (C₁-C₆), aril alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A, R₂, Z₁, m y n son como se definen en el resumen de la invención, para dar el compuesto de fórmula general (XXXVIII)

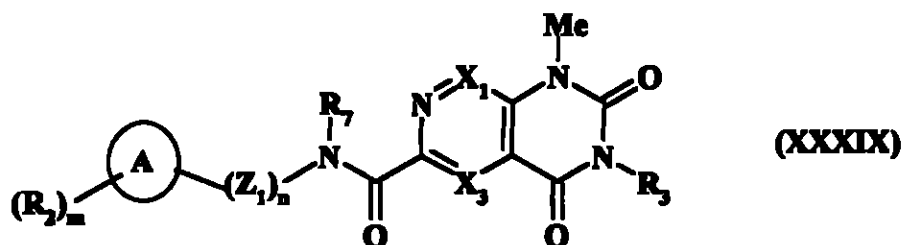


15

en el cual A, R₂, R₇, Z₁, m y n son como se definieron aquí anteriormente, y X₁ y X₃ representan cada grupo -CH,

seguido por la reacción del compuesto de fórmula (XXXVIII) con un compuesto de fórmula R_3-X en la cual R_3 es como se define en el compuesto de fórmula general (I), en presencia de una base, para dar el compuesto de fórmula (XXXIX)

5



La presente invención se ilustra también en los siguientes ejemplos, sin quedar su alcance limitado a ellos

10

EJEMPLOS

Preparación A dimetil 4-aminoisoftalato

Preparación según el Esquema 2

Paso 1-2 ácido 4-nitroisoftálico

25 g (138 micromoles) de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico se suspenden en 300 ml de agua 5 g (89,1 micromoles) de KOH se agregan para su disolución El medio se calienta hasta los 90°C y se agregan en porciones 158 g de $KMnO_4$ (414 micromoles),

20

enjuagando con H₂O. Después de 3 horas, el medio de reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se acidifica a un pH 1 con HCl concentrado. El precipitado que se obtiene se filtra y se seca bajo vacío.

5

Peso = 15,3 g, Rendimiento = 53%

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 5,62-5,70 (d,1H), 7,88 (d,1H), 8,16 (s,1H)

Paso 2-2 4-nitroisofталato de dimetilo

10 12,75 g (60,4 micromoles) de ácido 4-nitroisofталico del paso anterior, 13 ml de H₂SO₄, y 100 ml de metanol se mantienen en reflujo durante noche. Después de enfriarse, el metanol se remueve mediante vacío. El residuo se disuelve en 400 ml de EtOAc. Se lava la fase orgánica con 50 ml de H₂O y luego con 50
15 ml de una solución de NaHCO₃ al 5%.

El secado sobre MgSO₄ y la concentración bajo vacío da un residuo cristalino.

Peso = 12,17 g Rendimiento = 84%

**RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,86 (s,3H), 3,91 (s,3H), 8,16 (d,1H),
20 8,29-8,34 (m,2H)**

Paso 3-2 4-aminoisofталato de dimetilo

El compuesto del paso anterior se reduce con hidrógeno en presencia de paladio como catalizador

La filtración a través de Celite y la concentración da

Peso = 5,12 g Rendimiento = 70%

5 m p = 127-128°C

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,87 (s,3H), 3,88 (s,3H), 6,30 (brs,2H), 6,65 (d,1H), 7,89 (dd,1H), 8,57 (d,1H)

Preparación según el Esquema 3 - J Org Chem , 1997, 62 (12),

10 4088-4096

Paso 1-3 4-amino-1-hidroxiciclohexa-3,5-dien -1,3-dicarboxilato de dimetilo

526 ml de benceno y 250 ml de acrilato de metilo se introducen en un frasco de tres cuellos de 1 litro adaptado a un
15 condensador de reflujo, colocado en una atmósfera inerte y protegido de la humedad, seguido por 10 g (70 micromoles) de 5-amino-2-furan carboxilato de metilo La mezcla es llevada a reflujo y se mantiene durante 24 horas El medio de reacción se concentra a seco en un rotador de vapor a 50°C bajo vacío
20 de 20 mm de Hg El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de frasco usando diclorometano progresivamente enriquecido con acetato de etilo como solvente El producto se obtiene de la siguiente forma

Peso = 15 g de un precipitado amarillo **Rendimiento** = 93%

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 70/30 v/v R_f = 0,35

m p = 101,3°C

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 2,87 (d,1H), 2,93 (d,1H), 3,20 (s,1H),
5 3,71 (s,3H), 3,82 (s,3H), 6,02 (d,1H), 5,60-6,40 (brs,2H),
6,17 (d,1H)

Paso 2-3 4-aminoisofthalato de dimetilo

15 g (66 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 1-3 y
10 600 ml de benceno se introducen dentro de un frasco de tres
cuellos de 1 litro adaptado a un condensador de reflujo,
colocado en una atmósfera inerte y protegido de la humedad
13, 8 g (12 ml, 98 micromoles) de eterato BF_3 se agregan
mediante agitación La mezcla se deja en reflujo durante 2
15 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente y, después
del agregado de una solución de NaHCO_3 saturado (pH9), las
fases se separan mediante sedimentación La fase acuosa se re-
extrae dos veces con diclorometano Las fases orgánicas se
combinan y se secan sobre Na_2SO_4 Después de la remoción de los
20 solventes bajo vacío, los 13, 8 g de residuo se purifican
mediante cromatografía usando diclorometano como solvente de
elusión El producto se obtiene de la siguiente forma

Peso = 8,5 g de un residuo cristalino **Rendimiento** = 62%

TLC CH_2Cl_2 $R_f = 0.30$

m p = $130,1^\circ\text{C}$

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,30 (brs, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H)

5

Preparación B ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

Preparación según el Esquema 4

10 Paso 1-4 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

4 g (19,1 micromoles) del compuesto de la preparación A y 40 ml de piridina se introducen sucesivamente dentro de un frasco de tres cuellos de 50 ml adaptado a un condensador de reflujo y protegido de la humedad, seguido por el agregado de 3,2 g (24 micromoles) de isocianato de bencilo. La solución incolora se agita y se calienta a $95-100^\circ\text{C}$. Después de 6 horas a esta temperatura, se agrega 1 ml de isocianato de bencilo y luego se agita continuamente durante toda la noche a 100°C . Al día siguiente, el medio de reacción se enfría y se vierte dentro de una mezcla de 400 ml de agua + hielo, se deja en agitación durante por lo menos 30 minutos y luego se filtra el precipitado obtenido. El producto es re-mezclado en reflujo en

150 ml de etanol Después de enfriarse, el producto se filtra

El producto se obtiene de la siguiente forma

Peso = 3,7 g Rendimiento = 62%

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,75 (s,3H), 4,95 (s,2H), 7,1-7,2 (m,6H),
 5 8,05 (d,1H), 8,35 (s,1H), 11,8 (bs,1H)

Paso 2-4 acido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

1,5 g (4,84 micromoles) de 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
 10 tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo, 14 ml de dioxano
 y 48 ml de H_2O se introducen dentro de frasco de fondo redondo
 de 100 ml adaptado a un condensador de reflujo, 0,41 g (9,68
 micromoles) de hidróxido de litio hidratado se agregan a la
 suspensión mediante agitación La mezcla se lleva a reflujo y
 15 se mantiene durante 1 hora aproximadamente (solución) Después
 de enfriarse en un baño helado, el medio se acidifica a un pH1
 con ácido hidroclicórico concentrado El precipitado muy fino
 que se obtiene se filtra, para dar

Peso 1,3 g Rendimiento = 96%

20 **RMN DMSO ^1H δ (ppm)** 5,1 (s,2H), 7,2-7,35 (m,6H), 8,15 (d,1H),
 8,48 (s,1H), 11,85 (s,1H), 13,1 (bs,1H)

Preparación según el Esquema 5.

Paso 1-5. 4-(3-bencilureido)isofталato de dimetil

10 g (48 micromoles) del compuesto de la Preparación A, 200 ml de tolueno anhidrido, aproximadamente 100 mg de carbon animal y luego 12 g (40 micromoles) de trifósgeno se introducen
5 dentro de un frasco de un cuello de 1 litro adaptado a un condensador de reflujo y protegido de la humedad. La suspensión se agita y se mantiene en el punto de reflujo del tolueno durante 2 horas. El medio de reacción se filtra a través de tierra infusoria y luego se concentra en seco a 50°C
10 bajo un vacío de aproximadamente 20 mm Hg. El residuo que se obtiene se disuelve en 200 ml de tolueno anhidrido y se agita. 4,7 ml (43 micromoles) de bencilamina se agregan a esta solución durante unos pocos minutos. Inmediatamente se forma un precipitado. 200 ml de tolueno se agregan para facilitar la
15 agitación, y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, se filtra el precipitado y se lava sucesivamente con tolueno y éter. Después del secado bajo vacío, el producto se obtiene de la siguiente forma

20 **Peso 13,9 g Rendimiento = 84,6%**
TLC CH₂Cl₂/acetona 98/2 R_f = 0,35
m p = 181,9°C

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,8 (s,3H), 3,9 (s,3H), 4,3 (s,2H), 7,2-7,4 (m,5H), 8,0 (d,1H), 8,3 (s,1H), 8,5 (s,1H), 8,55 (d,1H), 10,2 (s,1H)

- 5 Paso 2-5 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo
- 13,7 g (40 micromoles) del compuesto que se obtiene en el Paso 1-5, 300 ml de metanol y luego 1,3 g (24 micromoles) de metoxido de sodio se introducen en un frasco de un cuello de 1
- 10 litro adaptado con un condensador de reflujo y protegido de la humedad La suspensión blanca se mantiene en reflujo durante 3 horas (la suspensión cambia de forma) La mitad del metanol se remueve en un rotador de vapor a 50°C bajo vacío La mezcla se enfría y se acidifica a pH4 con 2 ml de ácido clorhídrico
- 15 concentrado Se deja en agitación durante 15 minutos en frío y el residuo cristalino que se obtiene entonces se filtra
- Peso = 12 g Rendimiento = 96,7%
- TLC CH_2Cl_2 /acetona 98/2
- RF = 0,05-0,2
- 20 m p = 248,1°C
- RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,9 (s,3H), 5,1 (s,2H), 7,2-7,4 (m,6H), 8,15 (d,1H), 8,45 (s,1H), 11,9 (bs,1H)

Paso 3-5 ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B usando el compuesto que se obtiene en el Paso 2-5 precedente

Preparación según el Esquema 6

Paso 1-6 3-bencil-6-bromo-1H-quinazolin-2,4-diona

10 g (46,3 micromoles) de ácido 2-amino-5-bromobenzoico, 100 ml de piridina anhídrida y 6,16 g (46, 3 micromoles) de isocianato de bencilo se introducen en un frasco de un cuello de 250 ml adaptado con un condensador de reflujo y protegido de la humedad La solución se mantiene en reflujo con agitación durante 36 horas La mezcla de la reacción se enfría y se agrega H₂O hasta el comienzo de la precipitación La mezcla se deja luego cristalinizar durante aproximadamente 1 hora y el precipitado que se obtiene luego se filtra y se lava Los 8 g de producto crudo se purifican mezclándolos nuevamente en etanol en reflujo

Peso 3,4 g

RMN = DMSO ¹H δ (ppm) 4,9 (s,2H), 7,0 (d,1H), 7,03-7,2 (m,5H), 7,65 (d,1H), 7,85 (s,1H), 11,5 (s,1H)

Paso 2-6 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitrilo

2,5 g (7,5 micromoles) del compuesto del Paso 1-6, 1,215 g (13,6 micromoles) de cianuro de cobre y 22,5 ml de 1-metil-2-pirrolidona se introducen en un frasco de tres cuellos de 50 ml adaptado a un condensador de reflujo a una temperatura interior de 200°C durante 1 hora 30 minutos

El medio de reacción se concentra en seco a 80°C bajo un vacío de < 1 mm de Hg El residuo se toma en 300 ml de 2N NH₄OH y se extrae 3 veces con diclorometano Se nota la presencia de un material insoluble, este material se toma 2 veces en 20 ml de una mezcla 50/50 v/v de MeOH/CH₂Cl₂ Las fases orgánicas se combinan y se lavan con H₂O Después de secarse sobre Na₂SO₄ y de concentrarse bajo vacío, el residuo negro que se obtiene se cristaliza a partir de 10 ml de CH₂Cl₂ El producto se obtiene de la siguiente forma

Peso 1,2 g Rendimiento = 60%

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,82 (s,2H), 6,97-7,12 (m,6H), 7,80 (d,1h), 8,1 (s,1H), 11,75 (bs,1H)

Paso 3-6 ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

1,4 g (5,05 micromoles) del compuesto del Paso 2-6 y 35 ml de H₂O se introducen en un frasco de un cuello de 100 ml adaptado a un condensador de reflujo, seguido por el prudente agregado de 35 ml de H₂SO₄. La suspensión se mantiene en reflujo con
5 agitación durante 3 horas. Después de enfriarse, el precipitado de color beige se filtra y se lava hasta neutralizarlo con H₂O y luego con metanol.

Peso 1,5 g Rendimiento = 100%

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,10

10 m p = 360°C

Preparación C: ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

15 Paso 1 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

11,8 g (38,0 micromoles) de la Preparación B, 120 ml de dimetilformamida y 7,9 g (57 micromoles) de K₂CO₃ se introducen en un frasco de tres cuellos de 250 ml. La suspensión se agita
20 durante 15 minutos a temperatura ambiente. 27 g (12 ml, 190 micromoles) de yodometano se agregan durante 2 minutos. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 35 a 45 minutos. El solvente se remueve bajo vacío y el residuo se

toma en 500 ml de diclorometano y se lava 3 veces en 300 ml de agua. La fase orgánica se seca y el solvente se remueve. El producto se obtiene de la siguiente forma:

Peso 12 g Rendimiento = 97,4%

5 TLC CH₂Cl₂/acetona 98/2 R_f = 0,60

m p = 179,3°C

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,6 (s,3H), 3,90 (s,3H), 5,1 (s,2H), 7,2-7,4 (m,5H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H)

10 Paso 2: ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento del 100% según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B usando 9,5 g (29,3 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 1

15 TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,50

m p = 227,2°C

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 5,15 (s,2H), 7,2-7,4 (m,5H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H), 13,2 (bs,1H)

20 Preparación D ácido 1-metil-3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

Paso 1. 3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

5,5 g (26,3 micromoles) del compuesto de la Preparación A y 50 ml de piridina se introducen en un frasco de base redonda. Se
5 agregan 5,0 g (33,1 micromoles) de isocianato de 3-fluorobencilo

La mezcla se mantiene en reflujo durante 6 horas y se agregan 0,8 g (5,3 micromoles) de isocianato de 3-fluorobencilo en una porción. La mezcla se calienta durante toda la noche en
10 reflujo. La mezcla se enfría y el producto se precipita con el agregado de agua y se filtra. El producto se mezcla nuevamente en etanol caliente y se filtra para proporcionar 6,7 g (rendimiento 78%) del compuesto deseado.

MS m/z (APCI, AP+) 329,1 [M]⁺

15 **Análisis CHN (%)** Calculado C, 62,20, H, 3,99, N, 8,53
(%) Encontrado C, 62,09, H, 3,85, N, 8,42

Paso 2 1-metil-3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

20 1,8 g (5,5 micromoles) del producto del Paso 1 precedente se disuelven en 30 ml de dimetilformamida y se agregan 1,8 g (8,1 micromoles) de carbonato de cesio. La mezcla se agita 10 minutos antes de agregarle 1,1 g (8,1 micromoles) de

yodometano Se continúa agitando durante toda la noche a temperatura ambiente Se agregan 60 ml de agua y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 30 ml) Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (4 x 20 ml), y MgSO₄ seco El producto sólido se mezcla en acetato de etilo caliente y se filtra para obtener 1,7 g (rendimiento 90%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 343,1 [M]⁺

Análisis CHN (%) Calculado C, 63,16, H, 4,42, N, 8,18

(%) Encontrado C, 63,02, H, 4,26, N, 8,06

Paso 3 ácido 1-metil-3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

0,71 g del compuesto (rendimiento 76%) se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B usando el compuesto obtenido en el Paso 2 precedente

MS m/z (APCI, AP+) 329,0 [M]⁺

Análisis CHN (%) Calculado C, 62,20, H, 3,99, N, 8,53

(%) Encontrado C, 61,94, H, 3,78, N, 8,57

20

Preparación E. ácido 1-etil-3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

Paso 1 1-etil-3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

2,0 g (6,1 micromoles) del compuesto del Paso 1 de la Preparación D se disuelven en 30 ml de dimetilformamida y se
5 agregan 1,96 g (9,2 micromoles) de carbonato de cesio La mezcla se agita 10 minutos antes de agregar 1,4 g (9,2 micromoles) de yodoetano Se continúa agitando durante toda la noche a temperatura ambiente Se agrega 60 ml de agua y el producto se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml) Los
10 extractos orgánicos se combinan y se lavan con una solución acuosa de NaCl saturada (4 x 20 ml), y MgSO₄ seco El producto sólido se mezcla en acetato de etilo caliente y se filtra para obtener 1,4 g (rendimiento 67%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 357,1 [M]⁺

15 **Análisis CHN (%)** Calculado C, 64,04, H, 4,81, N, 7,86
(%) Encontrado C, 63,72, H, 4,68, N, 7,75

Paso 2 ácido 1-etil-3-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

20 1,1 g del compuesto (rendimiento 71%) se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B usando el compuesto obtenido en el Paso 1 precedente

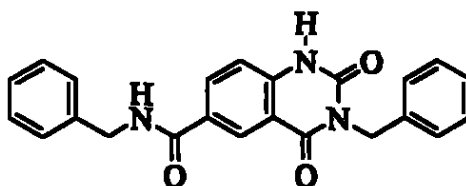
MS m/z (APCI, AP+) 343,0 [M]⁺

Analisis CHN (%) Calculado C, 63,16, H, 4,42, N, 8,18

(%)Encontrado C, 63,06, H, 4,41, N, 8,03

Los ejemplos 1 a 461 ilustran, sin limitar, la síntesis de
5 compuestos particularmente activos de fórmula (I) según la
invención

Ejemplo 1. bencilamida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahydroquinazolin-6-carboxílico



10

0,150 g (0,51 micromoles) del compuesto de la Preparación B y
8,0 ml de dimetilformamida anhídrido se introducen en un
frasco de un cuello de 25 ml de agitación protegido de la
humedad 0,054 g (56 µl, 0,51 micromoles) de bencilamina y 0,17
15 g (0,51 micromoles) de TOTU se agregan a esta solución La
solución se enfría en un baño a 0°C 0,132 g (0,18 ml, 1,02
micromoles) de N,N-disiopropiletilamina se agregan luego La
mezcla se entibia a temperatura ambiente y se agita durante
toda la noche. Después de monitorear por TLC (90/10
20 CH₂Cl₂/MeOH), el DMF se remueve bajo vacío El residuo
cristalino que se obtiene se toma en diclorometano con la

cantidad de metanol requerida para su disolución total La fase orgánica se lava sucesivamente con 40 ml de 1N HCl, 40 ml de H₂O, 40 ml de una solución de NaHCO₃ saturado y finalmente 40 ml de H₂O La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y los
5 solventes se remueven bajo vacío Se obtienen 0,140 g de producto, que se recristaliza a partir de 30 ml de acetonitrilo

Peso 0 110 g Rendimiento = 56%

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,65

10 RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,45 (d,2H), 5,1 (s,2H), 7,1-7,4 (m,11H), 8,1 (d,1H), 8,5 (s,1H), 9,15 (m,1H), 11,75 (bs,1H)

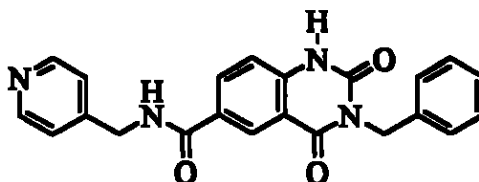
IR 3425,2364,1722,1640,1509,1442,1304,1261,1078,927,845 cm⁻¹

m p = 241,2°C

HPLC 98,3%

15

Ejemplo 2 (4-piridilmetil)amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico



El producto se obtiene con un rendimiento del 46% (0,090 g)
20 según el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-picolilamina, y

después de la recristalización a partir de una mezcla 50/50 de EtOAc/EtOH

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,60

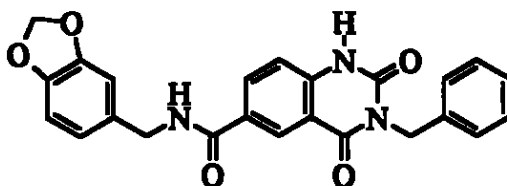
RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,5 (d,2H), 5,1 (s,2H), 7,2-7,4 (m,8H),
5 8,15 (d,1H), 8,5 (d,2H), 8,55 (s,1H), 9,25 (t,1H), 11,75
(s,1H)

IR 3250,1725,1669, 1642,1623,1450,1345,1301,1075,1006, 830 cm⁻¹

m p = 305,2°C

10 HPLC 95,1%

Ejemplo 3 (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetil)amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico



15 El producto se obtiene con un rendimiento del 64% (0,140 g) según el procedimiento del Ejemplo 1 usando piperonilamina, y después de la cristalización a partir de acetonitrilo

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,65

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,35 (d,2H), 5,1 (s,2H), 5,95 (s,2H), 6,7-
20 6,95 (m,3H), 7,15-7,4 (m,6H), 8,15 (d,1H), 8,5 (s,1H), 9,1
(t,1H), 11,7 (bs,1H)

IR 3200, 1727, 1636, 1493, 1444, 1299, 1261, 1041, 938, 841, 763, 726 cm^{-1}

1

m p = 256°C

HPLC 99%

5

Ejemplo 4 (2-tienilmetil)amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento del 40% (0,080 g) según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 2-tienilmetilamina, y después de una cristalización a partir de acetonitrilo

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 R_f = 0,65

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,35 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,7-6,85 (m, 2H), 6,95-7,2 (m, 7H), 7,9 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 11,55 (bs, 1H)

IR 1729, 1637, 1511, 1444, 1346, 1298, 1261, 1072, 845, 763 cm^{-1}

m p = 236,3°C

HPLC 98,7%

20 **Ejemplo 5 (3-piridilmetil)amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene con un rendimiento del 66% (0,130 g) según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 3-

(aminometil)-piridina, y después de una cristalización a partir de acetonitrilo

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 $R_f = 0,40$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,5 (d,2H), 5,15 (s,2H), 7,15-7,4 (m,7H),
 5 7,7 (d,1H), 8,15 (d,1H), 8,45 (d,1H), 8,55 (d,2H), 9,25
 (t,1H), 11,8 (s,1H)

IR 3345,1716,1670,1638,1621,1450,1433,1348,1298,1068,829,774 cm^{-1}

m p = 252,3°C

10 HPLC 97,4%

Ejemplo 6 4-metoxibencilamida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento del 47,2% (0,100 g)
 15 según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 4-metoxibencilamina, y después de una cristalización a partir de acetonitrilo

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 $R_f = 0,45$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,7 (s,3H), 4,4 (d,2H), 5,1 (s,2H), 6,9
 20 (d,2H), 7,2-7,4 (m,8H), 8,15 (d,1H), 8,5 (s,1H), 9,15 (t,1H),
 11,8 (bs,1H)

IR 3400,3210,1727,1638,1513,1441,1300,1253,1173,1040,843,
 760 cm^{-1}

m p = 269°C

HPLC 100%

5 **Ejemplo 7 4-clorobencilamida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene con un rendimiento del 19% (0,040 g) según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 4-clorobencilamina, y después de una cristalización a partir de acetonitrilo

10 **TLC** CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,45

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,5 (d,2H), 5,1 (s,2H), 7,2-7,45 (m,10 H), 8,15 (d,1H), 8,5 (s,1H), 9,25 (t,1H), 11,8 (bs,1H)

IR 3365,3200,1726,1638,1551,1512,1444,1305,1263,1012,844, 763 cm⁻¹

15 **m p** = 280,6°C

HPLC 98,1%

Ejemplo 8 4-metilbencilamida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

20 El producto se obtiene con un rendimiento del 19% (0,040 g) según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 4-metilbencilamina, y después de una cristalización a partir de acetonitrilo

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 $R_f = 0,40$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,3 (s,3H), 4,4 (d,2H), 5,1 (s,2H), 7,0-7,4 (m,10H), 8,15 (d,1H), 8,55 (s,1H), 9,1 (t,1H), 11,8 (bs,1H)

5 IR 3280,1720,1671,1640,1623,1550,1278,848,774,744 cm^{-1}

m p = 267,8°C

HPLC 98,7

Ejemplo 9 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-
10 bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

0,500 g (1,61 micromoles) del compuesto de la Preparación C en
25 ml de dimetilformamida anhidrida se introducen en un frasco
de un cuello de 50 ml protegido de la humedad 0,244 g (0,201
15 ml, 1,61 micromoles) de piperonilamina y 0,531 g (1,61
micromoles) de TOTU se agregan a esta solución La solución se
enfria en un baño frío a 0°C 0,415 g (0,564 ml, 3,22
micromoles) de N,N-diisopropiletilamina se agregan luego La
mezcla se entibia a temperatura ambiente y se agita durante
20 toda la noche

Después de monitorear por TLC (90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), el DMF se
remueve bajo vacío El residuo cristalino obtenido se toma en
diclorometano La fase orgánica se lava sucesivamente con 1N

HCl, H₂O, NaHCO₃ saturado y finalmente con H₂O La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se remueve bajo vacío 0, 540 g de producto, recristalizado a partir de 30 ml de acetonitrilo, se obtiene de la siguiente manera

5 **Peso** 0,390 g **Rendimiento** = 54,6%

TLC CH₂Cl₂/acetona 90/10 R_f = 0,40

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,35 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,0 (s,2H), 6,75-6,95 (m,3H), 7,2-7,4 (m,5H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

10 **IR** 3303,1703,1656,1637,1498,1444,1322,1254,1040,932,845 cm⁻¹

m p = 215,1°C

HPLC 99,5%

Ejemplo 10 **bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-**
15 **1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene con un rendimiento del 56,8% (0,110 g) según el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando bencilamina, y después de una cristalización a partir de acetonitrilo

TLC CH₂Cl₂/acetona 90/10 R_f = 0,55

20 **RMN** CDCl₃ ¹H δ (ppm) 3,65 (s,3H), 4,65 (d,2H), 5,3 (s,2H), 6,55 (m,1H), 7,2-7,6 (m,11H), 8,3 (d,1H), 8,5 (s,1H),

IR 1708,1655,1641,1616,1507,1478,1326,1246,930,750 cm⁻¹

m p = 198,9°C

HPLC 100%

Ejemplo 11 4-([1-(3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metanoil]amino)metil)benzoato de metilo

El producto se obtiene con un rendimiento de 61,5% (0,135 g) según el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando 4-(aminometil)benzoato hidrocioruro de metilo y 3,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de 95/5 de CH₂Cl₂/MeOH, seguido por una solidificación en éter.

TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,36

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,85 (s,3H), 4,55 (d,2H), 5,15 (s,2H), 7,2-7,35 (m,5H), 7,45 (d,2H), 7,6 (d,1H), 7,95 (d,2H), 8,3 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,35 (t,1H)

IR 1723,1706,1657,1642,1617,1506,1477,1284,1109,749 cm⁻¹

m p = 196°C

HPLC 100%

Ejemplo 12 4-hidroxi-3-metoxibencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento de 42% (0,090 g) según el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando hidrocioruro

de 4-hidroxí-3-metoxibencilamina y 3,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de 95/5 de CH₂Cl₂/MeOH, seguido por una solidificación en éter.

5 **TLC** CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,59

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,4 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,75 (s,2H), 6,95 (s,1H), 7,2-7,40 (m,6H), 7,55 (d,1H), 8,3 (d,1H), 8,65 (s,1H), 8,8 (s,1H), 9,15 (t,1H)

IR 1707,1655,1618,1502,1477,1277,704 cm⁻¹

10 **m p** = 183°C

HPLC 87,1%

Ejemplo 13 4-metoxibencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico

15 El producto se obtiene con un rendimiento de 77,7% (0,320 g) según el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando 4-metoxibencilamina. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre sílice, usando 97/3 CH₂Cl₂/MeOH como eluyente. Las fracciones deseadas se combinan y concentran. El
20 producto se solidifica en éter y luego se filtra.

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,8

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5,2 (s,2H), 6,9 (d,2H), 7,2-7,4 (m,7H), 7,6 (d,1H), 8,3
(d,1H), 8,65 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 1705,1660,1636,1505,1251,750 cm^{-1}

5 m p = 191°C

HPLC 97,3%

**Ejemplo 14 (4-piridilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-metil-
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

10 El producto se obtiene con un rendimiento de 67,7% (0,130 g)
según el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando 4-
picolilamina

El producto crudo se purifica por cromatografía sobre sílice,
usando 95/5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente Las fracciones deseadas
15 se combinan y concentran El producto se solidifica en éter y
luego se filtra

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 R_f = 0,18

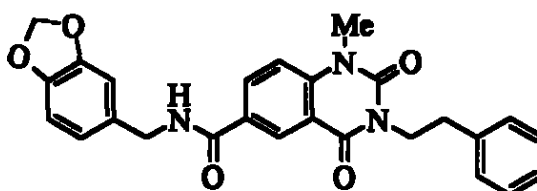
RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,55 (d,2H), 5,15 (s,2H),
7,2-7,4 (m,7H), 7,6 (d,1H), 8,3 (d,1H), 8,5 (d,2H), 8,65
20 (s,1H), 9,35 (t,1H)

IR 1705,1658,1634,1508,1332,831,749,705 cm^{-1}

m p = 172°C

HPLC 98,8%

Ejemplo 15 (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-fenetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico



5

Paso 1 2,4-dioxo-3-fenetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

0,750 g (3,6 micromoles) del compuesto de la Preparación A y 7,5 ml de piridina se introducen en un frasco de base redonda. Se agregan 0,530 g (0,5 ml, 3,6 micromoles) de isocianato de fenetilo. La mezcla se mantiene a 100°C durante toda la noche. Dado que la reacción es incompleta, se lleva a cabo un segundo agregado de isocianato de fenetilo, es decir 2 equivalentes. Después de la precipitación con H₂O, la filtración y la purificación mezclándolo nuevamente en etanol caliente, se obtiene el producto de la siguiente manera.

10

15

Peso 0,640 g Rendimiento = 54,9%

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,85-2,95 (m, 2H), 4,90 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 2H), 7,15-7,3 (m, 6H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,8 (bs, 1H)

20

Paso 2 ácido 2,4-dioxo-3-fenetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto del paso precedente se hidroliza al ácido según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B para
5 proporcionar 0,500 g del compuesto deseado (rendimiento 80%)

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,85-2,95 (m,2H), 4,05-4,15 (m,2H), 7,15-7,3 (m,6H), 8,15 (d,1H), 8,45 (s,1H), 11,75 (s,1H), 13,05 (bs,1H)

10 **Paso 3 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-dioxo-3-fenetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene con un rendimiento de 57,8% (0,205 g) según el procedimiento del Ejemplo 1, usando 250 mg (0,8Micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 2 precedente
15 y piperonilamina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,9 (t,2H), 4,1 (t,2H), 4,4 (d,2H), 5,95 (s,2H), 6,75-6,95 (m,3H), 7,15-7,35 (m,6H), 8,1 (d,1H), 8,5 (s,1H), 9,1 (t,1H), 11,65 (bs,1H)

IR 3249,1704,1658,1636,1488,1251,810,753 cm^{-1}

20 m p = 296°C

HPLC 99,5%

Paso 4 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-fenetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

0,190 g (0,46 micromoles) del producto del Paso 2 precedente,
5 2 ml de dimetilformamida y 0,095 g (0,68 micromoles) de K_2CO_3
se introducen en un frasco de base redonda de 25 ml La mezcla
se agitra durante 15 minutos a temperatura ambiente y 0,325 g
(0,15 ml, 2,29 micromoles) de yodometano se agregan luego La
agitación es continua durante 30 a 35 minutos El solvente se
10 remueve bajo vacío El residuo se toma en diclorometano y se
lava con H_2O La fase orgánica se separa después de asentarse y
se seca sobre Na_2SO_4 Después de la concentración bajo vacío,
el producto se purifica por cromatografía sobre sílice, usando
un gradiente de 98/2 $CH_2Cl_2/MeOH$, y luego se solidifica en éter
15 para proporcionar 0,080 g del producto deseado (rendimiento
76%)

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,9 (t,2H), 3,55 (s,3H), 4,15 (t,2H), 4,4
(d,2H), 5,95 (s,2H), 6,8-6,95 (m,3H), 7,15-7,35 (m,5H), 7,55
(d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H), 9,15 (t,1H)

20 **IR** 3272,1705,1664,1635,1501,1254,1041,751,698 cm^{-1}

m p = 183°C

HPLC 99,7%

Ejemplo 16 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

5 **Paso 1 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo**

El producto se obtiene con un rendimiento de 61,3% (0,750 g) según el procedimiento del Paso 1 del Ejemplo 15, pero usando isocianato de 4-metoxibencilo

10 **RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,7 (s,3H), 3,8 (s,3H), 5,0 (s,2H), 6,8-6,85 (m,2H), 7,2-7,3 (m,3H), 8,1-8,2 (m,1H), 8,5 (s,1H), 11,9 (bs,1H)**

15 **Paso 2 ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto del Paso 1 precedente se hidroliza al ácido según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B para proporcionar 0,680 g del compuesto deseado (rendimiento 94,8%)

20 **RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,7 (s,3H), 5,0 (s,2H), 6,8-7,9 (m,2H), 7,2-7,3 (m,3H), 8,1-8,2 (m,1H), 8,5 (s,1H), 11,8 (s,1H), 13,1 (bs,1H)**

Paso 3 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento de 79,9% (0,220 g)
5 según el procedimiento del Ejemplo 9, usando 200 mg (0,6 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 2 precedente y piperonilamina. El producto crudo se solidifica en diclorometano.

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,7 (s, 3H), 4,35 (d, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,95
10 (s, 2H), 6,75-6,9 (m, 5H), 7,2-7,3 (m, 3H), 8,1 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,1 (t, 1H), 11,75 (s, 1H)

IR 1720, 1648, 1634, 1504, 1442, 1300, 1250, 1036, 766 cm^{-1}

m.p = 252°C

HPLC 96,2%

15

Ejemplo 17 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

La alquilación con yoduro de metilo del producto obtenido en
20 el Ejemplo 16 se lleva a cabo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Paso 4. Después de la cristalización a partir del éter, se obtienen 0,080 g de producto (rendimiento 70,4%).

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,4 (d,2H), 5,05 (s,2H), 5,95 (s,2H), 6,8-6,95 (m,5H), 7,3 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3265,1704,1662,1634,1504,1443,1320,1248,1040,771 cm^{-1}

5 m p = 178°C

HPLC 99,2%

Ejemplo 18 4-metoxibencilamida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

10

Paso 1 (4-metoxibencil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento de 82% (0,270 g) según el procedimiento del Ejemplo 9, usando 240 mg (0,74 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 16 y 4-metoxibencilamina

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,7 (2s,6H), 4,4 (d,2H), 5,0 (s,2H), 6,8-6,95 (m,4H), 7,2-7,35 (m,5H), 8,15 (d,2H), 8,5 (s,1H), 9,15 (t,1H), 11,75 (bs,1H)

20

Paso 2 4-metoxibencilamida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento de 94,4% (0,260 g) según el procedimiento del Ejemplo 15 Paso 4, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 precedente

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,6 (s,3H), 3,7 (dd,6H), 4,45 (d,2H), 5,1
5 (s,2H), 6,8-6,95 (m,4H), 7,25-7,40 (m,4H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 1705,1655,1641,1614,1510,1247,1175,1033 cm^{-1}

m p = 195°C

HPLC 99,5%

10

Ejemplo 19 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(1-nafta-1-iletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

El producto se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 16,
15 Paso 1 a 3, usando 1-(1-naftil)etil isocianato en el Paso 1

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,95 (d,3H), 4,35 (d,2H), 6,0 (s,2H),
6,7-6,8 (m,2H), 6,8-6,9 (m,2H), 7,2 (d,1H), 7,4-7,5 (m,2H),
7,6 (t,1H), 7,85-8,0 (m,5H), 8,10 (d,1H), 8,45 (s,1H), 9,10 (t,1H), 11,6 (bs,1H)

20

Ejemplo 20. (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-dioxo-3-(pirid-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

Paso 1 4-(3-pirid-4-ilmetilureido)isofталato de dimetil

El producto se obtiene con un rendimiento de 94,2% según el procedimiento del Paso 1-5 de la Preparación B, usando el
5 compuesto obtenido en la Preparación A y 4-piridin meilamina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,8 (s,3H), 3,9 (s,3H), 4,3 (d,2H), 7,30-7,35 (m,2H), 8,0-8,1 (m,1H), 8,4 (t,1H), 8,5-8,6 (m,4H), 10,3 (s,1H)

10 **Paso 2 2,4-dioxo-3-(pirid-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonato de metilo**

El producto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-5 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 precedente

15 **RMN** DMSO ^1H δ (ppm) 3,85 (s,3H), 5,1 (s,2H), 7,20-7,30 (m,3H), 8,2 (d,1H), 8,4-8,5 (m,3H), 11,95 (bs,1H)

Paso 3· ácido 2,4-dioxo-3-(pirid-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico

20 El producto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido del Paso 2 precedente

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 5,1 (s,2H), 7,20-7,30 (m,3H), 8,2 (d,1H),
8,4-8,5 (m,3H), 11,9 (s,1H), 13,1 (bs,1H)

Paso 4. (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-
5 **dioxo-3-(pirid-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-**
carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento de 26,7% (0,850 g)
según el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto
obtenido en el Paso 3 precedente y piperonilamina Después de
10 filtra un material insoluble, la dimetilformamida se remueve
bajo vacío El residuo se solidifica en diclorometano

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,40

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,40 (d,2H), 5,0 (s,2H), 5,95 (s,2H),
6,80-6,9 (m,3H), 7,20-7,30 (m,3H), 8,1-8,2 (m,1H), 8,4-8,5
15 (m,3H), 9,1 (t,1H), 11,8 (s,1H)

IR 3267,1713,1645,1626,1444,1313,1040,920,769 cm^{-1}

m p = 291,2°C

HPLC 87,7%

20 **Ejemplo 21 bencilamida del ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-**
ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

Paso 1 N-bencil-6-(3-tien-2-ilmetilureido)isofталato de metilo

El producto se obtiene según el procedimiento del Paso 1-5 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en la
5 Preparación A y 2-tiofeno metilamina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,8 (s,3H), 3,9 (s,3H), 4,5 (d,2H), 6,9-7,0 (m,2H), 7,4 (m,1H), 8,0-8,05 (m,1H), 8,4 (t,1H), 8,5 (s,1H), 8,6-8,65 (m,1H), 10,15 (s,1H)

10 **Paso 2 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquazolin-6carboxilato de metilo**

El producto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-5 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 precedente

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,8 (s,3H), 5,25 (s,2H), 6,9 (d,1H), 7,1 (s,1H), 7,25 (d,1H), 7,4 (d,1H), 8,1-8,15 (m,1H), 8,5 (s,1H), 11,9 (bs,1H)

20 **Paso 3 ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Paso 2 precedente

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 5,25 (s,2H), 6,95 (d,1H), 7,15 (d,1H),
7,2-7,3 (m,1H), 7,4 (d,1H), 8,1-8,2 (m,1H), 8,5 (s,1H), 11,9
(s,1H), 13,1 (bs,1H)

5 **Paso 4 bencilamida del ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene con un rendimiento de 61,9% (0,160 g)
según el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto
obtenido en el Paso 3 precedente y bencilamina

10 **TLC** $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,8

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,50 (d,2H), 5,2 (s,2H), 6,90-7,4 (m,9H),
8,15 (d,1H), 8,6 (s,1H), 9,2 (t,1H), 11,8 (s,1H)

IR 3185,1730,1646,1633,1512,1446,1292,1260,845,763 cm^{-1}

m p = 264,8°C

15 **HPLC** 99,5%

Ejemplo 22 bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

20 El producto se obtiene con un rendimiento de 87% (0,090 g)
según el procedimiento del Paso 4 del Ejemplo 15, usando el
compuesto obtenido en el Ejemplo 21

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,8

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,6 (s,3H), 4,50 (d,2H), 5,3 (s,2H),
6,90-7,0 (m,1H), 7,2-7,5 (m,7H), 7,55 (d,1H), 8,3 (d,1H), 8,7
(s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 3257,1704,1657,1637,1513,1480,1325,1251,829,787 cm^{-1}

5 m p = 223,7°C

HPLC 99,9%

Ejemplo 23 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-
dioxo-3-(tlen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-
10 carboxílico

El producto se obtiene con un rendimiento de 59% (0,170 g)
según el procedimiento del ejemplo 1, usando el compuesto
obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 21 y piperonilamina El
15 producto crudo se solidifica en diclorometano

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,4

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,40 (d,2H), 5,25 (s,2H), 6,0 (s,2H),
6,75-7,0 (m,4H), 7,1 (s,1H), 7,25 (d,1H), 7,40 (d,1H), 8,2
(d,1H), 8,55 (s,1H), 9,20 (t,1H), 11,8 (s,1H)

20 IR 3185,1727,1632,1502,1445,1300,1259,1040,936,846,765 cm^{-1}

m p = 270,1°C

HPLC 95,2%

Ejemplo 24 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

5 El producto se obtiene con un rendimiento de 79,7% (0,085 g) según el procedimiento del Paso 4 del Ejemplo 15, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 23

TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,8

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,6 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,30 (s,2H), 6,0
10 (s,2H), 6,8-7,0 (m,4H), 7,2 (d,1H), 7,40 (d,1H), 7,5-7,6 (m,1H), 8,2-8,30 (m,1H), 8,6 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3251,1705,1659,1635,1501,1446,1328,1253,1041,926,784 cm⁻¹

m p = 224,2°C

HPLC 99,8%

15

Ejemplo 25 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

20 El producto se obtiene con un rendimiento del 67,8% (0,170 g) según el procedimiento del Ejemplo 15 Pasos 1 a 3, usando en el primer paso el compuesto obtenido en la Preparación A e

isocianato de 4-clorobencilo El producto se obtiene después de la solidificación en diclorometano

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,35 (t,2H), 5,1 (s,2H), 5,95 (s,2H),
6,75-6,9 (m,3H), 7,25 (d,1H), 7,35 (s,4H), 8,15 (d,1H), 8,5
5 (s,1H), 9,15 (t,1H), 11,8 (bs,1H)

IR 3265,1734,1653,1633,1504,1440,1254,1041,811,761 cm^{-1}

m p. = 290°C

HPLC 99,2%

10 **Ejemplo 26 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El producto se obtiene con un rendimiento de 88,9% (0,085 g)
15 según el procedimiento del Ejemplo 15 Paso 4, usando el compuesto que se obtiene en el Ejemplo 25 El producto se aísla después de la cristalización en éter

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,40 (t,2H), 5,15 (s,2H),
5,95 (s,2H), 6,75-6,9 (m,3H), 7,35 (s,4H), 7,55 (d,1H), 8,25
20 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3249,1704,1658,1636,1488,1251,810,753 cm^{-1}

m p = 231°C

HPLC 99,6%

Ejemplo 27 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

- 5 El producto se obtiene (0,035 g) según el procedimiento del Ejemplo 20 Pasos 1 a 4, usando en el primer paso el compuesto obtenido en la Preparación A y monometilamina, y en el Paso 4, piperonilamina para la amidación

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 $R_f = 0,50$

- 10 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,35 (s,3H), 3,55 (s,3H), 4,40 (d,2H), 6,0 (s,2H), 6,75-6,95 (m,3H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 1703,1649,1501,1486,1256,1037,923 cm^{-1}

m p = 279°C

- 15 HPLC 97,3%

Ejemplo 28 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

- 20 El producto se obtiene con un rendimiento de 36% (0,040 g) según el procedimiento del Ejemplo 20 Pasos 1 a 4, usando en el primer paso el compuesto obtenido en la Preparación A y

piperonilamina, y en el Paso 4, piperonilamina para la amidación

5 Paso 1 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilureido)is ftalato de dimetilo

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 3,9 (s,6H), 4,4 (s,2H), 5,1 (t,1H), 6,70-6,85 (m,3H), 6,95 (s,2H), 8,1-8,2 (m,1H), 8,6-8,7 (m,2H), 10,6 (bs,1H)

10 Paso 2 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,8 (s,3H), 5,0 (s,2H), 5,9 (s,2H), 6,8 (s,2H), 6,9 (s,1H), 7,25 (d,1H), 8,15 (d,1H), 8,5 (s,1H), 11,8 (bs,1H)

15

Paso 3 ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 5,0 (s,2H), 6,0 (s,2H), 6,8 (s,2H), 6,9 (s,1H), 7,3 (d,1H), 8,2 (d,1H), 8,5 (s,1H), 11,85 (s,1H),
20 13,05 (bs,1H)

Paso 4 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5

5 **R_f** = 0,70

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,40 (s,2H), 5,0 (s,2H), 5,9 (s,4H), 6,75-6,95 (m,6H), 7,20-7,30 (m,1H), 8,05-8,15 (m,1H), 8,45-8,55 (m,1H), 9,1 (m,1H), 10,3 (m,1H)

IR 3271,1739,1649,1630,1503,1440,1250,1041,926,759 cm⁻¹

10 **m p** = 245,2°C

HPLC 81,5%

Ejemplo 29 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

15

El producto se obtiene con un rendimiento de 40,5% (0,050 g) según el procedimiento del Ejemplo 15 Paso 4, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 28

20 **TLC** CH₂Cl₂/MeOH 90/10 **R_f** = 0,80

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,35 (s,2H), 5,0 (s,2H), 6,0 (s,4H), 6,80-7,0 (m,6H), 7,5 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H), 9,15-9,2 (m,1H)

IR 3302, 1703, 1663, 1630, 1490, 1247, 1041, 929, 807, 785 cm^{-1}

m p = 197,5°C

HPLC 100%

5

Ejemplo 30 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

10 0,150 g (0,35 micromoles) del compuesto del Ejemplo 2, y luego
3 ml de DMF anhidrido se introducen en un frasco de agitación
de base redonda protegido de la humedad 0,075 g (0,525
micromoles) de K_2CO_3 se agregan a la solución agitada La
mezcla se agita durante 15 minutos y se agregan luego 0,273 g
15 (0,14 ml, 1,75 micromoles) de yodoetano Se continúa la
agitación durante 1 hora aproximadamente Después de remover
el solvente bajo vacío, el residuo se disuelve en 50 ml de
diclorometano y se lava con 2 x 50 ml de H_2O Después de
secarse sobre Na_2SO_4 y concentrarse bajo vacío, el producto se
20 cristaliza a partir de 8 ml de acetonitrilo El producto se
obtiene de la siguiente manera

Peso 0,070 g **Rendimiento** = 43,7%

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,70

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,25 (t,3H), 4,2 (q,2H), 4,4 (d,2H), 5,15 (s,2H), 5,95 (s,2H), 6,75-6,95 (m,3H), 7,2-7,4 (m,5H), 7,65 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,15 (t,1H)

IR 1701,1658,1633,1506,1488,1458,1246,1217,1038,926,803 cm^{-1}

5 m.p. = 176,5°C

HPLC 99%

Ejemplo 31 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-ciclopropilmetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

10

El producto se obtiene con un rendimiento de 76,8% (0,130 g) según el procedimiento del Ejemplo 30, usando bromuro de ciclopropilmetilo. El producto se obtiene después de solidificación en éter de diisopropilo

15

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,70

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 0,4-0,55 (m,4H), 1,25 (m,1H), 4,1 (d,2H), 4,35 (d,2H), 5,15 (s,2H), 5,95 (s,2H), 6,85 (m,3H), 7,3 (m,5H), 7,7 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

20 IR 1703,1656,1641,1504,1467,1307,1261,1241,1043,936,845,748 cm^{-1}

m.p. = 184,4°C

HPLC 97,2%

Ejemplo 32 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-isobutil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

5

El producto se obtiene con un rendimiento de 35,3% (0,060 g) según el procedimiento del Ejemplo 30, usando bromuro de isobutilo

TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,65

10 **RMN** CDCl₃ ¹H δ (ppm) 1,0 (d,6H), 2,15 (m,1H), 4,0 (d,2H), 4,5 (d,2H), 4,25 (s,2H), 5,95 (s,2H), 6,55 (m,1H), 6,8 (m,3H), 7,25 (m,4H), 7,45 (d,2H), 8,25 (t,1H), 8,45 (s,1H)

IR 1705,1660,1643,1548,1502,1456,1303,1260,1245,1043,923 cm⁻¹

m p = 146,0°C

15 **HPLC** 96,8%

Ejemplo 33 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

20 **Paso 1. 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de metilo**

0,870 g (2,7 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 1 de la Preparación C, 20 ml de benceno y 2,1 g (16,1

micromoles) de AlCl_3 se mantienen a 50°C durante 7 horas. Después de enfriarse, el medio se precipita sobre una mezcla agua/hielo. El material insoluble se disuelve en diclorometano y se purifica por cromatografía flash, lavando con un
5 gradiente de CH_2Cl_2 /acetona. Se obtienen 0,510 g del compuesto deseado.

Paso 2 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

10 La saponificación del compuesto obtenido en el paso 1 precedente se lleva a cabo con LiOH en una mezcla de dioxano/ H_2O como en los ejemplos precedentes. La amidación con piperonilamina da 0,160 g del producto deseado.

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 $R_f = 0,45$

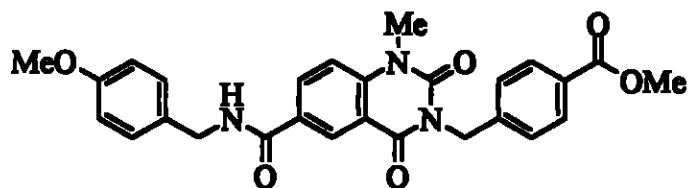
15 **^1H RMN** DMSO δ (ppm) 3,45 (s, 3H), 4,4 (d, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,75-6,95 (m, 3H), 7,5 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,2 (t, 1H), 11,7 (s, 1H).

IR 3290, 1697, 1635, 1503, 1484, 1324, 1258, 1040, 844 cm^{-1}

m p = 279°C

20 **HPLC** 98,7%

Ejemplo 34 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo



Paso 1 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico

5 La preparación es igual a la del Ejemplo 33, usando ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxílico
(RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 7,5 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,50 (s,1H), 11,75 (bs,1H), 13,1 (bs,1H)) y 4 metoxi-bencilamina en DMF con TOTU y DIPEA. El producto se obtiene de
10 la siguiente manera

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,55 (s,1H), 9,20 (t,1H), 11,65 (bs,1H),

15 **Paso 2 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo**

0,8 g (2,36 micromoles) del producto obtenido en el Paso 1 precedente y 8 ml de DMF anhídrido se agitan con 1,15 g (3,54 micromoles) de carbonato de cesio. Se continua agitando
20 durante 15 minutos y luego se agregan 0,81 g (3,54 micromoles) de metil-4-(bromometil)benzoato. La mezcla se mantiene a 90°C

durante 1 hora 15 minutos y luego se agita durante toda la noche. Se agregan 15 ml de agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y se concentra a seco sobre un rotador de vapor. El producto
5 obtenido se purifica con cromatografía flash lavando con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 0,220 g del producto deseado.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,85

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 3,85 (s,3H), 4,4
10 (d,2H), 5,25 (s,2 H), 6,9 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,45 (d,2H),
7,55 (d,1H), 7,9 (d,2H), 8,25 (dd,1H), 8,6 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3387,1709,1658,1642,1508,1286,1248,1110,1032,835,750 cm⁻¹

m.p = 189,2 °C

HPLC 96,5 %

15

Ejemplo 35 ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H]-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

0,16 g (3,3 micromoles) del producto obtenido en el Ejemplo 43
20 se hidrolizan en una mezcla de 1,2 ml de dioxano y 4,2 ml de agua con 28 mg de monohidrato de LiOH. La mezcla se mantiene en reflujo durante 10 minutos para completar la reacción. Después de la acidificación a un pH 1 con HCl concentrado, el

precipitado se filtra para proporcionar 0,120 g del compuesto deseado

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,4 (d,2H),
 5 5,20 (s,2 H), 6,9 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,40 (d,2H), 7,60
 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,25 (dd,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)
 12,9 (bs,1H)

IR 3378,1702,1658,1645,1616,1506,1297,1248,1125,839,788,751
 cm⁻¹

10 **m p** = 262,5 °C

HPLC 100 %

Ejemplo 36 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-
 metil-2,4-dioxo-3-((E)-3-fenilalil)-1,2,3,4-
 15 **tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

0,100 g (0,28 micromoles) del compuesto del Ejemplo 33 y 1 ml
 de DMF anhidrido se agitan con 0,060 g (0,42 micromoles) de
 K₂CO₃. La mezcla se mantiene durante 15 minutos, seguido por el
 20 agregado de 0,085 g (0,42 micromoles) de bromuro de cinamilo.
 La mezcla se mantiene a 70°C durante 2 horas. Después de la
 concentración bajo vacío, el residuo se toma en diclorometano,
 se lava con H₂O y luego se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se

remueve y el producto se purifica por cromatografía flash, lavando con un gradiente de 95/5 CH₂Cl₂/MeOH. Una solidificación en éter proporciona 0,070 g (rendimiento = 51%) del compuesto deseado.

5 TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,46

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,4 (d,2H), 4,75 (d,2H), 6,0 (s,2H), 6,3-6,4 (m,1H), 6,6 (d,1H), 6,80-6,95 (m,3H), 7,2-7,35 (m,3H), 7,4 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,25 (t,1H)

10 IR 1659,1643,1503,1477,1246,754 cm⁻¹

m p = 174°C

HPLC 98,4%

15 **Ejemplo 37 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de bencilo**

Una mezcla de 0,5 g (1,7 micromoles) del compuesto de la Preparación B, 0,44 g (1,7 micromoles) de trifenilfosfina y 0,44 g (4,3 micromoles) de alcohol bencilo se agitan en 20 ml de THF. Una solución de 0,27 ml (1,7 micromoles) de DEAD en 10 ml de THF se agrega por goteo con agitación. Se continúa agitando durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se filtra a través de Celite y el

filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con H₂O y luego con una solución de NaCl saturado. Después de secarse sobre MgSO₄ y de concentrarse bajo vacío, el producto crudo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre sílice, lavando con una mezcla 50/50 de hexano/EtOAc. Las fracciones deseadas se combinan y el solvente se remueve bajo vacío para proporcionar 0,190 g (rendimiento = 29%) del producto cristalino deseado.

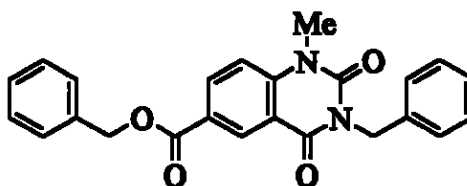
MS m/z 387,2 (M+H)⁺

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 5,06 (s,2H), 5,34 (s,2H), 7,22-7,46 (m,10H), 8,20 (d,1H), 8,48 (s,1H), 11,89 (s,1H)

CHN (C₂₃H₁₈N₂O₄) (%) Calculado C = 71,49, H = 4,70, N = 7,25

(%) Hallado C = 71,28, H = 4,94, N = 7,11

Ejemplo 38. 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de bencilo



0,084 g (0,217 micromoles) del producto del Ejemplo 37 se agitan con THF anhidrido en un aparato protegido de la humedad y bajo una atmósfera inerte. Se introducen 0,14 ml de BuLi 1,6M en hexano (0,224 micromoles). La mezcla se agita durante

10 minutos, seguido por el agregado de 0,04 ml (0,642 micromoles) de yoduro de metilo. El THF se remueve bajo vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con H₂O y luego con una solución de NaCl saturado. Después de secarse sobre MgSO₄ y de concentrarse bajo vacío, el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre sílice, lavando con una mezcla 50/50 de hexano/EtOAc. Las fracciones deseadas se combinan y el solvente se remueve bajo vacío. El producto amarillo pálido se solidifica en éter.

10 **Peso** 0,049 g **Rendimiento** = 56% **MS** m/z 401 2 (M+H)⁺
RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,31 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,21-7,60 (m, 11H), 8,28 (d, 1H), 8,58 (s, 1H)
CHN (C₂₄H₂₀N₂O₄) (%) **Calculado** C = 71,99, H = 5,03, N = 7,00
(%) **Hallado** C = 71,71, H = 5,25, N = 6,87

15

Ejemplo 39 4-piridilmetil-3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 37, pero usando diclorometano como solvente, el producto se obtiene de la siguiente forma

20 **MS** m/z 388 2 (M+H)⁺

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 5,07 (s,2H), 5,41 (s,2H), 7,20-7,32 (m,6H), 7,43 (d,2H), 8,26 (d,1H), 8,53-8,58 (m,3H), 11,93 (s,1H)

CHN ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ 0,3 H_2O) (%) Calculado C = 67,27, H = 4,52,

5 N = 10,70

(%) Hallado C = 67,32, H = 4,40, N = 10,47

Ejemplo 40 4-piridilmetil-3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato

10

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 37, pero usando el compuesto de la Preparación C y 4-piridilcarbinol

MS m/z 402,3 (M+H)+

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 5,14 (s,2H), 5,42 (s,2H), 7,23-7,33 (m,5H), 7,43-7,45 (m,2H), 7,60 (d,1H), 8,32-8,36 (m,1H), 8,57-8,64 (m,3H)

CHN ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 0,14 H_2O) (%) Calculado C = 68,39, H = 4,81, N = 10,40

20 (%) Hallado C = 68,40, H = 4,71, N = 10,38

Ejemplo 41. (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato

- 0 100 g (0,337 micromoles) del compuesto de la Preparación B y
1 ml de THF anhidrido se colocan en un frasco de base redonda
protegido de la humedad La suspensión se agita y se agregan
5 0,24 g (0,150 ml, 2,025 micromoles) de cloruro de tionilo La
mezcla se deja en refuljo durante 1 hora 30 minutos Después
de enfriarse, la solución se concentra a seco sobre un rotador
de vapor Los 0,110 g de ácido clorhídrico que se obtienen se
usan en la etapa siguiente sin mayor purificación
- 10 0,080 g (0,51 micromoles) de alcohol piperonilo, 1 ml de
diclorometano y 0,051 g (0,070 ml, 0,51 micromoles) de
triethylamina se introducen en un frasco de base redonda
protegido de la humedad La solución se enfría a 0°C
El ácido clorhídrico de arriba suspendido en 2,5 ml de
15 diclorometano se agrega a la solución La mezcla se agita a
temperatura ambiente durante 48 horas El precipitado obtenido
se filtra Los 0,050 g se purifican por recristalización a
partir de acetonitrilo
- Peso** 0,025 g **Rendimiento** = 17%
- 20 **TLC** CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,85
- RMN** DMSO ¹H δ (ppm) 5,1 (s,2H), 5,25 (s,2H), 6,05 (s,2H),
6,9-7,4 (m,9H), 8,2 (d,1H), 8,5 (s,1H), 11,9 (bs,1H)
- IR** 1715,1650,1624,1446,1285,1262,1080,928,865,764 cm⁻¹

m p = 238,5°C

HPLC 99,7%

Ejemplo 42 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato

El compuesto se obtiene (0,140 g) según el procedimiento del Ejemplo 41, pero usando el compuesto de la Preparación C y alcohol piperonilo

10 **TLC** CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,85

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 5,15 (s,2H), 5,30 (s,2H), 6,05 (s,2H), 6,9-7,4 (m,8H), 7,6 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H)

IR 1716,1703,1659,1618,1447,1294,1227,1103, 935,813,763 cm⁻¹

15 **m p** = 199,5°C

HPLC 98,8%

Ejemplo 43 1-bencil-2,4-dioxo-3-pirid-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato de bencilo

20

Se agitan 0,5 g (1,7 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 20 en 15 ml de THF anhidrido y se agregan 0,2 ml (1,7 micromoles) de cloruro de bencilo y 1,2 g (8,7

micromoles) de K_2CO_3 La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y se trata como es usual para proporcionar el compuesto deseado

MS m/z 478,2 (M+H)+

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 5,19 (s,2H), 5,35 (s,2H), 5,39 (s,2H), 7,25-7,45 (m,13H), 8,19 (d,1H), 8,47-8,49 (m,2H), 8,62 (s,1H)

CHN ($C_{29}H_{23}N_3O_4$) (%) Calculado C = 72,94, H = 4,85, N = 8,80

(%) Hallado C = 72,58, H = 4,79, N = 8,57

10 **Ejemplo 44 4-piridilmetil-2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxilato**

0,69 g (2,3 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 21 se tratan según el procedimiento del Ejemplo 15 37, usando 4-piridilcarbinol El producto se obtiene de la siguiente forma

MS m/z 394,2 (M+H)+

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 5,21 (s,2H), 5,40 (s,2H), 6,93 (d,1H), 7,11 (m,1H), 7,28 (d,1H), 7,40 (d,1H), 7,40 (m,2H), 8,24 20 (d,1H), 8,49-8,59 (m,3H)

CHN ($C_{20}H_{15}N_3O_4S$ 0,13 CH_2Cl_2 0,03 (eter))

(%) Calculado C = 59,81 H = 3,86, N = 10,33,

(%) Hallado C = 59,79, H = 3,82, N = 10,32

Ejemplo 45. 4-piridilmetil-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carboxilato

5 El compuesto se obtiene (0,040 g) según el procedimiento del Ejemplo 37, pero usando el compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 28 y 4-piridilcarbinol. El producto se cristaliza a partir de metanol.

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 $R_f = 0,70$

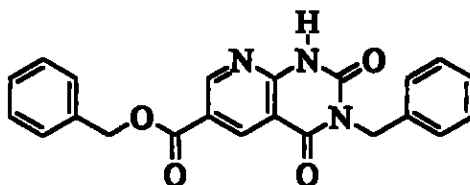
10 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 5,0 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,95-8,05 (m, 2H), 8,3-8,35 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,8-8,95 (m, 2H), 12,0 (m, 1H)

IR 1710, 1670, 1622, 1501, 1440, 1279, 1236, 1041, 923, 764 cm^{-1}

m p = 204,4°C

15 HPLC 92,4%

Ejemplo 46. 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Paso 1. 3-bencil-6-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona

20 g (111 micromoles) de 2-amino-5-metilnicotinato de etilo y 200 ml de piridina se llevan a reflujo. Se agregan 13,7 ml (111 micromoles) de isocianato de bencilo. Se continúa el reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, el precipitado se filtra y se lava con 2 x 100 ml de etanol y 2 x 100 ml de éter.

Peso 10 g en dos cultivos **Rendimiento** = 34%

10 **TLC** CH₂Cl₂/MeOH 90/10 R_f = 0,5

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,2 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 7,15-7,35 (m, 5H), 8,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

m p = 279°C

HPLC 97%

15

Paso 2 ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

3,0 g (11,2 micromoles) del producto del Paso 1 precedente, 100 ml de H₂O, 7,1 g (44,9 micromoles) de KMnO₄ y 10 ml de NMP se introducen en un frasco de base redonda. El medio de reacción se deja en reflujo durante toda la noche. El medio se filtra mientras está caliente. El filtrado cristaliza después de enfriarse. Después de filtrar el nuevo precipitado, el

filtrado se trata con 40 ml de resina Amberlite IR 120 (+) La
mezcal de resina y ácido se filtra y el ácido se extrae
lavando con una mezcla 70/30 de CH₂Cl₂/MeOH El solvente se
remueve bajo vacío para proporcionar 0,32 g de sólido blanco
5 (rendimiento = 10%)

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 5,0 (s,2H), 7,15-7,25 (m,5H), 8,65
(s,1H), 9,1 (s,1H), 12,4 (s,1H)

Paso 3 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-
10 d]pirimidin-6-carboxilato de bencilo

La esterificación del compuesto del Paso 2 precedente se lleva
a cabo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 37,
usando alcohol bencilo

Después de la solidificación en metanol, se obtienen 0,040 g
15 del producto deseado (rendimiento = 31%)

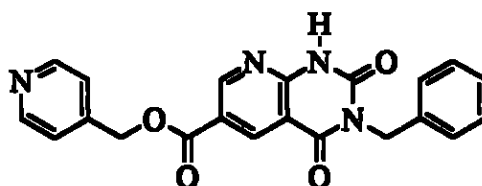
TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,8

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 5,2 (s,2H), 5,4 (s,2H), 7,2-7,6 (m,10H),
9,05 (s,1H), 9,3 (s,1H), 10,9 (s,1H)

m p = 223°C

20 HPLC 93,1%

Ejemplo 47 4-piridilmetil-3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato



El compuesto se obtiene con un rendimiento de 20% (0,050 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, pero usando el compuesto obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 46 y 4-
5 piridilcarbinol

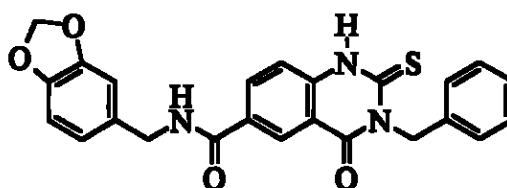
TLC EtOAc/NH₄OH 99/1 R_f = 0,6

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 5,05 (s,2H), 5,4 (s,2H), 7,15-7,41 (m,5H), 7,45 (d,2H), 8,55 (d,2H), 8,7 (s,1H), 9,15 (s,1H), 12,55 (s,1H)

10 m p = 280°C

HPLC 97%

Ejemplo 48 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-
15 carboxílico



La síntesis se lleva a cabo según el Esquema de Síntesis 1, usando isotiocianato de bencilo durante la ciclización a 4-oxo-2-tioxoquinazolina. Después de la saponificación y la

amidación con piperonilamina, se obtiene el compuesto esperado

Peso 0,100 g TLC CH₂Cl₂/MeOH 95/5 R_f = 0,64

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 4,4 (d,2H), 5,65 (s,2H), 5,95 (s,2H),
5 6,75-6,95 (m,3H), 7,2-7,4 (m,5H), 7,45 (d,1H), 8,2 (d,1H),
8,55 (s,1H), 9,2 (t,1H), 13,2 (bs,1H)

IR 1698,1636,1619,1528,1446,1194,1037,768

m p = 249°C

HPLC 97,2%

10

Ejemplo 49 ácido 4-[6-(4-hidroxibencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

En un frasco de agitación de base redonda protegido de la
15 humedad, se introducen 0,7 g (1,44 micromoles) del compuesto del Ejemplo 34 y 70 ml de diclorometano anhidrido. La mezcla se agita y se agregan por goteo 1,4 ml (14,4 micromoles) de BBr₃ en 7 ml de diclorometano. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente la reacción se ha completado. Después
20 de un tratamiento usual, se obtienen 0,280 g del producto deseado (rendimiento = 42%)

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,15

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,35 (d,2H), 5,2 (s,2H),
6,65 (d,2H), 7,10 (d,2H), 7,40 (d,2H), 7,55 (d,1H), 7,85
(d,2H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,15 (t,1H), 9,2 (s,1H),
12,8 (bs,1H)

5 IR 3403, 2553, 1697, 1658, 1615, 1507, 1482, 1423, 1247,
1109, 829, 752 cm^{-1}

M P = 174,0 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 97,06 %

10 **Ejemplo 50 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

0,3 g (0,64 micromoles) del compuesto del ejemplo 35 se tratan
15 con 2M solución de dimetilamina en THF según el procedimiento
descrito en el Ejemplo 1 El producto crudo se purifica por
cromatografía sobre gel de sílice y se concretiza en éter para
proporcionar 0,160 g del compuesto deseado (rendimiento =
49,9%)

20 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,70

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 2,90 (s,3H), 3,05 (s,3H), 3,60 (s,3H),
3,80 (s,3H), 4,60 (d,2H), 5,25 (s,2H), 6,60 (t,1H), 6,85
(d,2H), 7,3 (m,5H), 7,45 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,50 (s,1H)

IR 3378, 1710, 1654, 1641, 1618, 1508, 1476, 1246, 752 cm^{-1}

M P = 189 °C

HPLC 97 %

5 **Ejemplo 51 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilcarbamoyl-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 50
10 pero usando metilamina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,55

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,75 (d,3H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,85 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,35
(d,2H), 7,55 (d,1H), 7,75 (d,2H), 8,25 (q,1H), 8,35 (d,1H),
15 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036,
825, 751 cm^{-1}

M P = 255,1 °C

HPLC 97,0 %

20

Ejemplo 52 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-allyl-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y bromuro de 3-alilo

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,8 (s,3H), 4,4 (d,2H), 4,55
5 (d,2H), 5,10-5,20 (m,2H), 5,80-5,95 (m,1H), 6,9 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,6 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 1703, 1642, 1615, 1508, 1477, 1246, 765 cm^{-1}

M P = 207 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 98,9 %

10

Ejemplo 53 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(2-pirol-1-il-etil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

15 El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 1(2-bromoetil)pirol

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,15 (m,2H),
4,25 (m,2H), 4,40 (d,2H), 5,90 (s,2H), 6,7 (s,2H), 6,90
20 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,55 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3338, 1708, 1655, 1640, 1508, 1478, 1251, 117, 1032, 835, 734 cm^{-1}

M P = 147 °C

HPLC 96,6 %

5 **Ejemplo 54 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(prop-2-inil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y bromuro de prop-2-inilo

10 **RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,15 (s,1H), 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,40 (d,2H), 4,70 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)**

IR 3265, 1710, 1667, 1635, 1501, 1326, 1249, 1036, 825, 783, 752 cm⁻¹

15 **M P = 206 °C**

HPLC 97,7 %

Ejemplo 55 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

20

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 1-bromo-3-metil-but-2-eno

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,65 (s,3H), 1,75 (s,3H), 3,50 (s,3H),
 3,7 (s,3H), 4,40 (d,2H), 4,55 (d,2H), 5,20 (t,1H), 6,90
 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H),
 9,25 (t,1H)

5 IR 3282, 1705, 1659, 1634, 1500, 1314, 1246, 826 cm^{-1}

M P = 187 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 96,9 %

Ejemplo 56 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-
 10 3-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-
 carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en
 15 el Paso 1 del Ejemplo 34 y 2-(bromometil)piridina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,40 (d,2H),
 5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (m,3H), 7,35 (d,1H), 7,60
 (d,1H), 7,70 (m,1H), 8,25 (d,1H), 8,40 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,
 2 (t,1H)

20 IR 1702, 1658, 1643, 1618, 1508, 1476, 1331, 1248, 751 cm^{-1}

M P = 156 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 99,5 %

Ejemplo 57 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-carbamoylmetil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
5 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 2-cloroacetamida

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,40 (d,2H),
4,50 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,20 (s,1H), 7,25 (d,2H), 7,55
(d,1H), 7,65 (s,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)
10 IR 1655,1531,1508,1477,1303,1249,752 cm^{-1}
M P = 269 $^{\circ}\text{C}$
HPLC 99,2 %

**Ejemplo 58 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-
15 3-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en
20 el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-(bromometil)piridina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,40 (d,2H),
5,20 (s,2H), 6,85 (d,2H), 7,20-7,40 (m,3H), 7,55 (d,1H), 7,75
(d,1H), 8,25 (m,1H), 8,45 (d,1H), 8,60 (m,2H), 9,20 (t,1H)

IR 1699, 1660, 1615, 1500, 1479, 1249, 1032, 752, 712 cm^{-1}

M P = 140 °C

HPLC 89,6 %

5 **Ejemplo 59 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
10 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-bromometil-1-metil-piperidina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 0,85-1,00 (m,1H), 1,30-1,45 (m,1H), 1,55-
2,05 (m,5H), 2,10 (s,3H), 2,60 (m,2H), 3,55 (s,3H), 3,75
(s,3H), 3,85 (d,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H),
15 7,50 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 2926, 1655, 1641, 1508, 1247, 788 cm^{-1}

M P = 174 °C

HPLC 99,3 %

20 **Ejemplo 60 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-(bromometil)benzonitrilo

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,40 (d,2H),
5 5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,45-7,60 (m,3H), 7,75 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3411, 2216, 1708, 1649, 1616, 1251, 839, 765 cm^{-1}

M P = 222 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 97,2 %

10

Ejemplo 61 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
15 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-(bromometil)-benzonitrilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,80

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,45 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5,15 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55 (m,2H), 7,70
20 (m,2H), 7,80 (s,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 1708, 1660, 1618, 1503, 1477, 1335, 1247, 1160, 952, 760, 718 cm^{-1}

M.P = 201 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 97,1 %

Ejemplo 62 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

5

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 1-bromo-2-metoxi-etano

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,25 (s,3H), 3,55 (m,5H), 3,70 (s,3H),
10 4,15 (t,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3274, 1709, 1660, 1633, 1514, 1249, 1030, 823 cm^{-1}

M P = 200 °C

HPLC 99,2 %

15

Ejemplo 63 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

20 El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-(bromometil)-1-metoxifenilo

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,6H), 4,40 (d,2H),
5,10 (s,2H), 6,75-6,90 (m,5H), 7,15-7,30 (m,3H), 7,55 (d,1H),
8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3387, 1704, 1657, 1640, 1616, 1509, 1250, 766 cm^{-1}

5 M P = 154 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 99,4 %

Ejemplo 64 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-ciclopropilmetil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

10 El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y bromometilciclopropil

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 0,40 (m,4H), 1,2 (m,1H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,85 (d,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H),

15 7,55 (d,1H), 8,25 (m,1H), 8,60 (d,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3282,1703, 1657, 1634, 1502, 1258, 1028, 829, 752 cm^{-1}

M P = 209 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 98,2 %

20 **Ejemplo 65 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-(2-bromoetil)morfolina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,40 (m,4H), 2,55 (m,2H), 3,50 (m,7H),
5 3,75 (s,3H), 4,10 (t,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25
(d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3419, 1707, 1656, 1612, 1506, 1475, 1246, 1111, 752 cm^{-1}

M P = 135°C

HPLC 98,5 %

10

Ejemplo 66 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-ciclohexilmetil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
15 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y (bromometil)ciclohexano

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 0,9-1,20 (m,5H), 1,5-1,85 (m,6H), 3,55
(s,3H), 3,70 (s,3H), 3,80 (d,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H),
7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,20
20 (t,1H)

IR 3378, 2918, 1703, 1654, 1640, 1508, 1478, 1329, 1244,
789, 767 cm^{-1}

M P = 183°C

HPLC 99,0 %

Ejemplo 67 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(3-fenil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

5

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y bromuro de 3-fenilpropil

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,90 (m,2H), 2,65 (t,2H), 3,50 (s,3H),
10 3,70 (s,3H), 4,0 (t,2H), 4,40 (d,2H), 6,85 (d,2H), 7,10-7,30
(m,7H), 7,50 (d,1H), 8,20 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3395, 1704, 1641, 1615, 1509, 1477, 1327, 1245, 1032, 749
 cm^{-1}

M P = 167°C

15 HPLC 98,8%

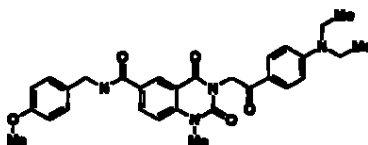
Ejemplo 68 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

20

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-(bromometil)-fluorobenceno

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H),
 5,1 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,10 (t,2H), 7,25 (d,2H), 7,40
 (m,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)
 IR 3395, 1704, 1641, 1615, 1509, 1477, 1327, 1245, 1032, 749
 5 cm^{-1}
 M P = 180°C
 HPLC 99,4%

Ejemplo 69 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-[2-(4-dietilamin -
 10 fenil)-2-oxo-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
 quinazolin-6-carboxílico



El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en
 15 el Paso 1 del Ejemplo 34 y 2-cloro-1-(4-dietilamino-
 fenil)etan-1-ona

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,15 (t,6H), 3,30-3,50 (m,4H),
 3,60 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,45 (d,2H), 5,35 (s,2H), 6,75
 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,30 (d,2H), 7,65 (d,1H), 7,90 (d,2H),
 20 8,30 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)
 IR 3370, 1670, 1655, 1596, 1504, 1258, 1242, 1190, 808 cm^{-1}

M P = 237°C

HPLC 97,0%

**Ejemplo 70 [6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-
5 1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-acetato de etilo**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en
el Paso 1 del ejemplo 34 y 2-cloro-acetato de etilo

10 RMN DMSO ¹H δ (ppm) 1,20 (t,3H), 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H),
4,15 (q,2H), 4,40 (d,2H), 4,70 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25
(d,2H), 7,60 (d,1H), 8,30 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 1711, 1668, 1637, 1508, 1247, 1212, 1032, 835, 752 cm⁻¹

M P = 170°C

15 HPLC 97,7%

**Ejemplo 71 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(2-hidroxi-etil)-
1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazo-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
20 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en
el Paso 1 del Ejemplo 34 y 2-bromoetan-1-ol

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50-3,65 (s,5H), 3,70 (s,3H), 4,05 (t,2H), 4,40 (d,2H), 4,80 (t,1H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (s,1H), 8,25 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 3290, 1702, 1654, 1639, 1619, 1509, 1327, 1240, 1071,
5 835, 753 cm^{-1}

M P = 168°C

HPLC 96,7%

Ejemplo 72. 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-
10 1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-propionato de metilo

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-bromo-propionato de metilo

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,60 (t,2H), 3,50 (s,3H), 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,20 (t,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (dd,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 3411, 2361, 1704, 1656, 1644, 1618, 1508, 1478, 1328, 1244, 853, 766 cm^{-1}

20 M P = 154,8°C

HPLC 95,1%

Ejemplo 73 ácido 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-propionico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Ejemplo 72

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,25

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,50 (t,2H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,15 (t,2H), 4,40 (d,2H), 6,85 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (dd,1H), 8,55 (s,1H), 9,15 (t,1H), 12,3 (bs,1H)

IR 3395, 2353, 1701, 1656, 1639, 1508, 1478, 1244, 1040, 839, 799, 754 cm^{-1}

M P = 201,5°C

HPLC 96,4%

15

Ejemplo 74 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-butirato de etilo

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-bromobutirato de etilo

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,10 (t,3H), 1,90 (q,2H), 2,30 (t,2H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,00 (bs,4H), 4,45 (d,2H), 6,90

20

(d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,20 (dd,1H), 8,60 (s,1H),
9,15 (t,1H)

IR 3378, 2943, 1704, 1657, 1647, 1617, 1509, 1477, 1246,
1178, 1030, 751 cm^{-1}

5 M P = 138,9°C

HPLC 99,1%

Ejemplo 75 ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-butírico

10

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Ejemplo 74

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0,50

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,80 (q,2H), 2,25 (t,2H), 3,50 (s,3H),
3,70 (s,3H), 4,0 (t,2H), 4,40 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,25
(d,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (dd,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H),
12,0 (bs,1H)

IR 3346, 1691, 1651, 1637, 1512, 1234, 1248, 1178, 1024,

20 835, 752 cm^{-1}

M P = 165,6°C

HPLC 99,1%

Ejemplo 76 {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-acetato de metil

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
5 Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-(bromometil)-fenil acetato de metilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,80

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,60 (s,3H), 3,65 (s,2H),
10 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,10-7,35 (m,6H), 7,55 (d,1H), 8,25 (dd,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3370, 2951, 1707, 1655, 1639, 1616, 1509, 1328, 1251, 1157, 1036, 766 cm⁻¹

M P = 173,2°C

15 **HPLC** 99,0%

Ejemplo 77 ácido {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-acético

20 El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Ejemplo 76

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,2H), 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H),
 4,40 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,10-7,35 (m,6H), 7,55
 (d,1H), 8,25 (dd,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H), 12,3 (bs,1H)
 IR 3378, 1706, 1653, 1640, 1616, 1508, 1330, 1249, 1149,
 5 1032, 823, 766 cm^{-1}
 M P = 165°C
 HPLC 96,7%

Ejemplo 78 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-
 10 dimetilcarbamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
 quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene a partir del compuesto obtenido en el
 Ejemplo 77, el cual se transforma *in situ* en derivado de
 15 cloruro ácido por acción de cloruro de oxilalo y luego se
 trata una solución 2M de dimetilamina en THF

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,80 (s,3H); 3,0 (s,3H), 3,55 (s,3H),
 3,60 (s,2H), 3,75 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,90
 20 (d,2H), 7,15 (d,2H), 7,25 (d,4H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H),
 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3308, 2926, 1706, 1665, 1640, 1504, 1474, 1320, 1250,
 1133, 1036, 834 cm^{-1}

M P = 183°C

HPLC 93,2%

Ejemplo 79 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-
5 3-[(E)-3-(piridin-3-il)-alil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-
carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
Ejemplo 34 pero usando como substratos el compuesto obtenido
10 en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-[(E)-3-(cloro-propenil)-
piridina

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,63

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,40 (d,2H),
4,75 (d,2H), 6,40-6,50 (m,1H), 6,50-6,60 (d,1H), 6,90 (d,2H),
15 7,20-7,35 (m,3H), 7,55 (d,1H), 7,85 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,40
(s,1H), 8,60 (d,2H), 9,20 (t,1H)

IR 3395, 1703, 1643, 1509, 1479, 1254, 761 cm⁻¹

M.P = 200,0°C

HPLC 98,7%

20

Ejemplo 80 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-
3-[(E)-3-(piridin-4-il)-alil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-
carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
Ejemplo 34 pero usando como substratos el compuesto obtenido
en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-[(E)-3-(cloro-propenil)-
5 piridina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,43$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,45 (d,2H),
4,80 (d,2H), 6,55 (d,1H), 6,60-6,70 (m,1H), 6,90 (d,2H), 7,25
(d,2H), 7,35 (d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (dd,1H), 8,45 (d,2H),
10 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3395, 1704, 1643, 1509, 1479, 1332, 1254, 980, 765 cm^{-1}

M P = 241°C

HPLC 98,1%

15 **Ejemplo 81 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-
3-(4-sulfamoyl-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-
carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
20 Ejemplo 34 pero usando como substratos el compuesto obtenido
en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-bromometil-bencensulfonamida

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,48$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H),
5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,30 (s,2H), 7,50
(d,2H), 7,55 (d,1H), 7,75 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H),
9,2 (t,1H)

5 IR 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036,
825, 751 cm^{-1}

M P = 219,0°C

HPLC 94,9%

10 Ejemplo 82 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-
metanosulfonil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el Paso 1-5 a 2-5 de la
15 preparación B usando ácido 3-(4-metanosulfonil-bencil)-1-
metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carboxílico

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,20 (s,3H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,15 (d,2H), 7,50-7,60
(m,3H), 7,85 (d,2H), 8,30 (dd,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

20 IR 3370, 1707, 1658, 1641, 1303, 1148, 783 cm^{-1}

M P = 210°C

HPLC 97,9%

Ejemplo 83 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilsulfamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico

5 **Paso 1 3-(4-clorosulfonil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxilato de metilo**

Dentro de un frasco de agitación de base redonda protegido de la humedad, se introducen 3,2 ml (47,5 micromoles) de ácido clorosulfónico. La mezcla se enfría con un baño helado y se
10 agregan lentamente 2,2 g (6,80 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 1 de la Preparación C. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vierte en una mezcla de agua y hielo. El precipitado se filtra y se seca para proporcionar 1,8 g del producto deseado.

15 **¹H RMN DMSO δ (ppm)** 3,55 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 8,25 (dd, 1H), ,60 (s, 1H)

Paso 2 3-(4-dimetilsulfamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxilato de metilo

20 A una solución agitada de 0,4 g (0,84 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 1 precedente en 25 ml de diclorometano se agregan 3,3 ml (66 micromoles) de dimetilamina 2M en THF. Después de 1 hora, la mezcla de la

reacción se concentra bajo vacío. Una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetona 98/2) proporciona 0,370 g (rendimiento 91%) del producto deseado.

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,6 (s, 6H), 3,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 5,25 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H)

Paso 3 ácido 3-(4-dimetilsulfamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando como substrato el compuesto obtenido en el Paso 2 precedente.

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,60 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 13,20 (bs, 1H)

15

Paso 4 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilsulfamoyl-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-carboxílico

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 4-metoxibencilamina. El compuesto deseado cristaliza en una mezcla de diclorometano/eter.

20

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,48

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,55 (s,6H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55-7,60
(m,3H), 7,60-7,70 (m,2H), 8,30 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20
(t,1H)

5 IR 1708, 1660, 1618, 1503, 1477, 1335, 1247, 1160, 952, 760,
718 cm^{-1}

M P = 112°C

HPLC 94,8%

10 **Ejemplo 84 4-metoxi-bencilamida del acido 3-[4-(2-
dimetilamino-etilsulfamoyl)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahydroquinazolin-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene según el procedimiento de los Pasos 1
15 a 4 del Ejemplo 83 usando *N,N'*-dimetilen diamina en el Paso 2
El compuesto deseado cristaliza en una mezcla de
diclorometano/eter

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,47

20 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,0-2,15 (m,6H), 2,20-2,35 (m,2H), 2,75-
2,85 (m,2H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,20
(s,2H), 6,85 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,45-7,65 (m,4H), 7,65-7,80
(m,2H), 8,25 (d,1H), 8,60 (m,1H), 9,20 (m,1H)

IR 1707, 1656, 1618, 1508, 1477, 1326, 1249, 1155 cm^{-1}

M P = 114°C

HPLC 90,9%

Ejemplo 85 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoyl-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

Paso 1. 1-metil-3-(4-metilsulfamoyl-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxilato de metilo

El compuesto se obtiene según el procedimiento de los Pasos 1 a 3 del Ejemplo 83 usando metilamina en el Paso 2

Paso 2 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoyl-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-carboxílico

0,2 g (0,5 micromoles) del compuesto obtenido en el Paso 1 precedente se disuelven en 10 ml de diclorometano. La solución se enfria y se agregan 3,2 ml (6,4 micromoles) de trimetilaluminio 2M en tolueno y 0,875 g (6,4 micromoles) de 4-metoxi-bencilamina. La mezcla de la solución se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y luego durante 24 horas a 60°C. La solución se evapora bajo vacío y una

cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/eter)
proporciona 0,085 g (rendimiento 32%) del producto deseado

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,60$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,40 (d,3H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H),
5 4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,85 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,40
(q,1H), 7,50 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,70 (d,2H), 8,25 (d,1H),
8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036,
825, 751 cm^{-1}

10 M P = 217,0°C

HPLC 95,0%

Ejemplo 86 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-
1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato

15

El compuesto se obtiene según el procedimiento del Paso 2 del
Ejemplo 34 pero usando como substratos el compuesto obtenido
en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-(bromometil)benzoato de
metilo

20 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,80$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,80 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,2 (s,2H), 6,80-6,90 (m,2H), 7,2- 7,3 (m,2H),

7,4-7,5 (m,1H), 7,5-7,6 (m,1H), 7,6-7,7 (m,1H), 7,8-7,9 (m,1H), 7,95 (s,1H), 8,30 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3254, 1729, 1705, 1659, 1637, 1502, 1299, 1249, 749 cm^{-1}

M P = 193,5°C

5 HPLC 100%

Ejemplo 87: Ácido 3-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando como sustrato el compuesto del Ejemplo 86

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,70

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,45 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,40-7,45 (m,1H), 7,5-7,65 (m,2H), 7,80 (d,1H), 7,95 (s,1H), 8,20 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H), 12,95 (s,1H)

IR 3400, 3190, 1705, 1659, 1646, 1616, 1510, 1247, 1197, 750 cm^{-1}

M P = 182 °C

20 HPLC 98,8 %

Ejemplo 88 (E) Metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-

2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-but-

2-

enoato

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
 5 Paso 2 del Ejemplo 34, pero usando como sustratos el compuesto
 obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4- bromocrotonato de
 metilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,75

10 **RMN** DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H),
 4,45 (d,2H), 4,75 (d,2H), 5,9 (d,1H), 6,80-6,90 (m,2H), 6,9-
 6,95 (m,1H), 7,2-7,3 (m,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3408, 1708, 1644, 1617, 1507, 1477, 1280, 1248, 1036, 765
 15 cm⁻¹

M P = 107,9 °C

HPLC 96,2 %

Ejemplo 89 Ácido 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-
 dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-but-2-

20 **enoico.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B usando como sustrato el compuesto del Ejemplo 88

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,50$

- 5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,30 (d,2H), 4,70 (d,2H), 5,70-5,80 (m,1H), 6,70-6,85 (m,1H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,20-8,25 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H), 12,3 (bs,1H)
- IR 3409, 1700, 1644, 1617, 1506, 1304, 1248, 767 cm^{-1}
- 10 M P = 245,5 $^{\circ}\text{C}$
- HPLC 91,3 %

Ejemplo 90 5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-furán-2-carboxilato de metilo

- 15 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 5 (clorometil) 2-furoato de metilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,60$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,75 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,55 (d,1H), 6,85 (d,2H), 7,25
(m,3H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3249,1711, 1664, 1636, 1503, 1446, 1299, 1250, 1148,
5 1023, 824, 765 cm^{-1}

M P = 195,5 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 99,2 %

Ejemplo 91 Ácido 5-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-
2,4-

10 dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-furán-

2-

carboxílico

El compuesto se obtiene por hidrólisis, ante la presencia de
 K_2CO_3 en una mezcla de dioxano/ agua, del compuesto del Ejemplo

15 90

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,10

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (s,2H),
5,20 (s,2H), 6,50 (s,1H), 6,90 (d,2H), 7,10 (s,1H), 7,25
(d,2H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H),

20 13,05 (bs,1H)

IR 1711, 1661, 1618, 1505, 1477, 1326, 1248, 1141, 1024,
968, 824, 787 cm^{-1}

M P = 198 °C

HPLC 100,0 %

- 5 **Ejemplo 92** 5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-
dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
tiofeno-
2-carboxilato de metilo

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
10 Paso 2 del Ejemplo 34 pero usando como sustratos el compuesto
obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 5-bromometil-tiofeno-2-
carboxilato de metilo Este compuesto se obtiene de acuerdo
con el procedimiento descrito en *J Med Chem*, 1998, 41 (1),
74-95

15 **TLC** CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0,20

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 3,80 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,30 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,15 (d,1H), 7,25
(d,2H), 7,55 (d,1H), 7,60 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H),
9,2 (t,1H)

20 **IR** 3249, 1707, 1660, 1635, 1515, 1326, 1294, 1092, 1036,
625, 749 cm^{-1}

M P = 200,5°C

HPLC 91,5 %

Ejemplo 93 . Ácido 5-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-

5 **dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-**

tiofeno-

2-carboxílico

El compuesto se obtiene por hidrólisis ante la presencia de
10 K₂CO₃ en una mezcla de dioxano/agua, del compuesto del Ejemplo
92

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,25

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (,3H), 4,40 (d,2H),
5,30 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,15 (d,1H), 7,25 (d,2H), 7,55
15 (m,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H), 13,0 (m,1H)

IR 3241, 1705, 1662, 1632, 1541, 1325, 1246, 1032, 921, 826,
783 cm⁻¹

M P = 198,5 °C

HPLC 92,2 %

Ejemplo 94 4- metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-3-(4-nitro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-carboxílico.

- 5 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, pero usando como sustratos el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y bromuro de 4-nitrobencil
- TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,47
- 10 RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50-7,65 (m,3H), 8,15 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)
- IR 1706,1661, 1618, 1513, 1477, 1345, 1248, 752 cm⁻¹
- M P = 129,0 °C
- 15 HPLC 100 %

Ejemplo 95 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Amino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-carboxílico

1 g (2,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 94 está hidrogenado con Pd/C en una mezcla de diclorometano/metanol 80/20 v/v. Luego de 2 horas de revolver bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtra la mezcla de la reacción. Se saca el solvente al vacío y el producto crudo se sintetiza a partir de una mezcla de diclorometano/éter para proporcionar 0,8000 g del compuesto deseado (rendimiento 85,8%)

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,19$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,45 (d,2H), 4,90-5,05 (m,4H), 6,45 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,05 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 3387, 1701, 1647, 1615, 1511, 1478, 1245, 789 cm^{-1}

M P = 167 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 99,0 %

Ejemplo 96. 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Dimetilamino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

A un frasco de fondo circular protegido de la humedad se agregan sucesivamente 0,220 g (0,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 95 en 5 ml de CH_3CN , y revolviendo, 0,150 g (5 mmol) del polvo de paraformaldeído, 0,095 g (1,5 mmol) de NaBH_3CN y 100

ul de ácido acético Luego de dos horas a temperatura ambiente 1h30 bajo reflujo, la mezcla de reacción se levanta en diclorometano y se lava con una solución de NaOH 1M La fase orgánica se decanta, lava, seca y luego se concentra al vacío El producto se recristaliza desde el acetonitrilo para proporcionar 0,130 g (rendimiento 55%) del compuesto deseado

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,42

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,80 (s,6H), 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,00 (s,2H), 6,60 (d,2H), 6,90 (d,2H), 7,15-7,25 (m,4H), 7,50 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 1699, 1654, 1640, 1616, 1508, 1324, 1324 cm^{-1}

M P = 205,0°C

HPLC 98,9 %

Ejemplo 97 :4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Acetilamino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

A un fondo circular protegido de la humedad se agregan 0,190 g (0,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 95 en 10 ml de diclorometano Se revuelve la solución y se agrega 36 ul (40 mg, 0,51 mmol) de cloruro de acetilo y 72 ul de trietilamina Luego de una hora a temperatura ambiente se agrega 36 ul de

cloruro de acetilo y 72 ul de trietilamina. Luego de una hora, la fase orgánica se lava con una solución de HCl 1M y se seca. Una cromatografía sobre gel sílice (diclorometano/éter) proporciona 0,120 g (rendimiento 57%) del producto deseado.

5 TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,17

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,0 (s,3H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,05 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,20-7,30 (m,4H), 7,45 (d,2H), 7,50 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H), 9,85 (s,1H)

10 IR 3330, 1661, 1617, 1511, 1475, 1322, 1244, 825, 752 cm⁻¹

M P = 251,0 °C

HPLC 100,0 %

Ejemplo 98 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(N,N-metilsulfonilamino)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6- carboxílico

15

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 97 usando como sustratos el compuesto obtenido en el Ejemplo 95 y cloruro de metasulfonilo.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,40

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,6H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,40-7,50
(m,4H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 1655, 1639, 1507, 1376, 1252, 1157, 905, 761 cm^{-1}

5 M P = 198 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 100,0 %

**Ejemplo 99 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(Benzofurazán-5-
ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico**

10 EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso
1 del Ejemplo 34 y 5- bromometil benzofurazán

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,80

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H),
5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,60 (m,2H), 7,90
(s,1H), 8,0 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

IR 2370, 1701, 1653, 1617, 1499, 1477, 1326, 1243, 1181,
1028, 881, 781 cm^{-1}

M P = 140,5 $^{\circ}\text{C}$

20 HPLC 100,0 %

**Ejemplo 100 .4-metoxi-bencilamida del ácido 3-[2-(4-
Fluorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidro-quinazolina-6- carboxílico.**

- 5 EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso
1 del Ejemplo 34 y 4- bromuro de fluorfenoxietil
- TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,60$
- RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,20 (d,2H),
10 4,3-4,4 (m,2H), 4,4-4,50 (m,2H), 6,80-7,0 (m,4H), 7,0-7,1
(m,2H), 7,2-7,30 (m,2H), 7,4-7,5 (m,1H), 8,20-8,30 (m,1H),
8,60-8,70 (m,1H), 9,2 (t,1H)
- IR 1707, 1656, 1641, 1520, 1475, 1247, 1209, 1034, 828, 752
 cm^{-1}
- 15 M P = 159,6 °C
- HPLC 99,7 %

- Ejemplo 101 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(2-
Bencenosulfonil-etil)-1-metil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-
20 tetrahidro-quinazolina-6- carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 2-cloroetil fenil sulfona

5 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,55

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,6-3,70 (m,2H), 3,75 (s,3H), 4,3 (d,2H), 4,4-4,50 (m,2H), 6,90 (d,2H), 7,30 (d,2H), 7,4-7,7 (m,4H), 7,9 (d,2H), 8,20 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

10 **IR** 3274, 1708, 1663, 1638, 1514, 1499, 1249, 1147, 1034, 825, 746 cm⁻¹

M P = 192,9°C

HPLC 96,0 %

15 **Ejemplo 102 :4-metoxi bencilamina del ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-clorometil-2-fluoro-1-metoxi-benceno

20 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,80

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 3,80 (s,3H),
4,4 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,20 (m,5H), 7,55
(d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,2 (t,1H)

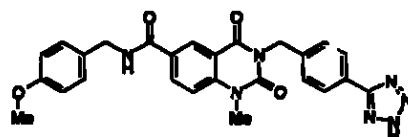
IR 3411, 2362, 1705, 1644, 1617, 1513, 1325, 1275, 1246,
5 1028, 827, 786 cm^{-1}

M P = 136 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 100,0 %

**Ejemplo 103: 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2, 4-
dioxo-3-**

10 **[4-(2H-tetrazol-5-yl)-bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico**



15 Una solución de 3 g (6,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 60 en
100 ml de tolueno, 1,3 g (19,8 mmol) de NaN_3 y 2,72 g (19,8
mmol) de clorhidrato de trietilamina se calientan a 80 $^{\circ}\text{C}$ bajo
una atmósfera inerte. Luego de cinco horas se agregan 10 ml
de DMF y el reflujo se mantiene durante la noche. Luego de
20 enfriarse, el precipitado se filtra y se lava sucesivamente
con AcOEt, MeOH y HCl 3N. El sólido obtenido es tratado y

filtrado bajo el reflujo por una mezcla de AcOEt/MeOH Una cromatografía sobre gel de sílice (DMF con NH₄OH 10%) proporciona 1,2 g del compuesto deseado (rendimiento 36%)

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 80/20 R_f = 0,30

5 RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (bs,1H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,4 (m,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (m,2H), 7,25 (m,2H), 7,50 (m,3H), 8,0 (m,2H), 8,3 (m,1H), 8,70 (s,1H), 9,2 (m,1H)

M P = 286°C

HPLC 96,7 %

10 **Ejemplo 104 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 3-(4-clorometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (la cual se obtiene en cuatro pasos a partir de 4-hidroximetil-benzonitrilo)

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,50

20 RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 2,60 (s,3H), 3,60 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,55 (m,2H), 5,25 (s,2H), 6,60 (s,1H), 6,85 (m,2H), 7,30 (m,3H), 7,55 (m,2H), 7,90 (m,2H), 8,3 (m,1H), 8,50 (s,1H)

M P = 235,0°C

HPLC 95,1 %

Ejemplo 105 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

A un fondo circular que contiene cedazos moleculares 4Å, se introduce 5 ml de DMF, 76 mg (1,02 mmol) de N-hidroxi-acetamidina y 25 mg (1,02 mmol) de NaH. Se revuelve la mezcla durante 15 minutos y se agrega 0,5 g (1,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 34. Se calienta la reacción a 65°C durante 4 horas y luego se filtra sobre Celita. Lo filtrado se vierte en 100 ml de agua. Se filtra el precipitado obtenido, sucesivamente se lava con etanol, agua y éter, y se seca para proporcionar 0,210 g (rendimiento 40%) del compuesto deseado.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,3 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 8,0 (d, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,2 (m, 1H)

M P = 226,0°C

HPLC 98,6 %

Ejemplo 106. 2-cloro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo

5 EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 2-cloro-4-clorometil-benzoato de metilo

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (m,2H), 7,25 (m,3H), 7,60 (d,1H), 7,75 (d,1H), 7,95 (s,1H), 8,3 (m,1H), 8,70 (s,1H), 9,2 (m,1H)

10

M P = 229,0°C

HPLC 98,8 %

Ejemplo 107 Ácido 2-Cloro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

15

El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del Ejemplo 106 con una solución de metanol acuoso y K_2CO_3

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0,30

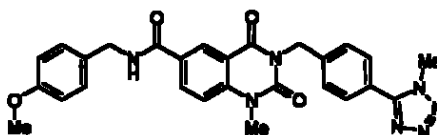
20 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (m,2H), 5,20 (s,2H), 6,85 (m,2H), 7,20 (m,3H), 7,60 (m,1H), 7,70

(m,1H), 7,95 (m,1H), 8,3 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (m,1H), 13,2 (s,1H)

M P = 216,0°C

HPLC 96,5 %

- 5 **Ejemplo 108 :4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-3-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**



10

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 5-(4-clorometil-fenil)-1-metil-1H-tetrazol

15 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,40

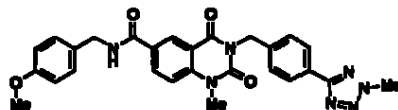
RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,10 (s,3H), 4,40 (m,2H), 5,20 (s,2H), 6,80 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (m,3H), 7,80 (m,2H), 8,2 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (s,1H)

M P = 143,0°C

20 **HPLC** 100 %

Ejemplo 109 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-3-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico

5



EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 5-(4-clorometil-fenil)-2-metil-2H-tetrazol

10 TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (m,5H), 5,20 (s,2H), 6,90 (m,2H), 7,25 (m,2H), 7,50 (m,3H), 8,0 (m,2H), 8,3 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (m,1H)

15 M P = 226,0°C

HPLC 98,2 %

Ejemplo 110 . 2-metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-bromometil-2-metoxi-benzoato de metilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,60$

5 RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,80 (s,3H), 3,85 (s,3H), 3,90 (s,3H), 4,55 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,45 (m,1H), 6,80 (d,2H), 7,05 (d,1H), 7,20 (m,4H), 7,70 (d,1H), 8,3 (d,1H), 8,50 (s,1H)

M P = 170,0°C

10 HPLC 98,6 %

Ejemplo 111 Ácido 2-Metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico.

15 El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del Ejemplo 110 usando como reactivo K_2CO_3 en una mezcla de metanol y agua. Luego de la acidificación de la mezcla de la reacción, el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado.

20 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $f = 0,50$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,40 (s,2H), 5,15 (s,2H), 6,90 (m,3H), 7,10 (s,1H), 7,30

(m,2H), 7,60 (m,2H), 8,3 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (m,1H), 12,5 (bs,1H)

M P = 189°C

HPLC 100,0 %

5 **Ejemplo 112. 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo.**

A una solución mezclada de 1 g (1,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 111 en 15 ml de diclorometano, mantenido a 0°C, se
10 agrega por goteo, bajo atmósfera inerte, 7,7 ml (7,7 mmol) de BCl₃ 1M/l en diclorometano. Luego de 15 minutos de revolver a 0°C y de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo y es extraída por acetato de etilo. La fase orgánica se seca y concentra al vacío. El
15 precipitado obtenido es purificado por la cromatografía sobre el gel de sílice (diclorometano/metanol 99/1) para proporcionar 0,460 g (rendimiento 47%) del producto deseado.
TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,60

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,85 (s,3H),
20 4,40 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,85 (m,4H), 7,25 (d,2H), 7,55

(d,1H), 7,70 (d,1H), 8,3 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (m,1H), 10,5 (s,1H)

M P = 205,0 °C

HPLC 100,0 %

5 **Ejemplo 113 ·Ácido 2-Hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-**

metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico.

10 El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del Ejemplo 112 usando como K₂CO₃ en una mezcla de metanol y agua. Luego de la acidificación de la mezcla de la reacción, el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado.

15 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,60

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,80 (m,4H), 7,25 (m,2H), 7,55 (m,1H), 7,70 (d,1H), 8,3 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (m,1H), 11,3 (bs,1H), 13,8 (s,1H)

20 **M P** = 262,0 °C

HPLC 98,2 %

Ejemplo 114 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 34 y 4-bromometil 2- metil benzoato de metilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,80

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,5 (s,3H), 3,50 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,40 (s,2H), 5,10 (s,2H), 6,90 (m,2H), 7,25 (m,4H), 7,50 (d,1H), 7,70 (d,1H), 8,2 (m,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (s,1H)

M P = 167,0°C

HPLC 100,0 %

Ejemplo 115:Ácido 2-Metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del Ejemplo 114 usando en primer lugar como reactivo K₂CO₃ en una mezcla de metanol y agua, y en segundo lugar, LiOH en reflujo durante dos horas. Luego de la acidificación de la mezcla de

la reacción, el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el compuesto deseado

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,5 (s,3H), 3,55 (s,3H), 3,80 (s,3H),
5 4,40 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,80 (d,2H), 7,25-7,1 (m,4H), 7,55
(m,1H), 7,75 (m,1H), 8,2 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,2 (t,1H), 12,7
(s,1H)

M P = 179,0 °C

HPLC 95,6 %

10 **Ejemplo 116 : (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida del ácido**

**1-Metil-2,4-dioxo-3-(piridín-4-metil)-1,2,3,4-
tetrahidro-quinazolina-carboxílico.**

Paso 1 2,4-dioxo-1-metil-3-(piridina-4-ilmetil)-

**1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxilato de
15 metilo**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 4 del Ejemplo 15, usando el compuesto obtenido en el Paso
2 del Ejemplo 20

20 **Paso 2 Ácido 2,4-Dioxo-1-metil-3-(piridina-4-ilmetil)-**

1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Paso 1

Paso 3 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-3-(piridín-4-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

A una solución mezclada 0,2 g (0,65 mmol) del compuesto obtenido en el anterior Paso 2 en 7 ml de diclorometano se agregan 0,113 g (0,65 mmol) de EDCI, 0,080 g (0,65 mmol) de HOBT y 0,064 g (0,060 ml, 0,65 mmol) de 3,4-metilenodioxibencilamina. Luego de revolver durante 20 horas a temperatura ambiente y con un tratamiento usual, se obtiene 0,140 g (rendimiento 48%) del producto deseado.

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,80

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 8,25-8,35 (m, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,20 (t, 1H)

IR 3265, 1707, 1663, 1618, 1501, 1490, 1254, 1037, 925 cm^{-1}

M P = 161,7°C

HPLC 94,6 %

**Ejemplo 117 :4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-
3-(piridín-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
5 quinazolina, carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 3 del Ejemplo 116 usando el compuesto obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 116 y 4-metoxi-bencilamina 0,280 g (rendimiento 25%) del producto deseado se separa luego de una
10 cromatografía sobre gel de sílice

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,70

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,15 (s,2H), 6,80 (d,2H), 7,2-7,3 (m,4H), 7,55-7,60 (m,1H), 8,25-8,30 (m,1H), 8,45 (d,2H), 8,60 (s,1H), 9,20 (m,1H)

15 IR 3231, 1706, 1657, 1625, 1505, 1324, 1248, 1039, 827 cm⁻¹

M P = 180,7 °C

HPLC 94,3 %

Ejemplo 118 .4-hidroxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-

20 **3-(piridín-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro**

quinazolina-6-carboxílico.

A una solución mezclada de 0,280 g (0,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 117 en 20 ml de diclorometano, mantenido a 0°C, se agregan, bajo una atmósfera inerte, 1,7 g (0,63 ml, 6,7 mmol) de BBr₃ en 2 ml de diclorometano. Luego de 20 minutos de revolver a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de la reacción sobre una solución saturada de NaHCO₃, decantada, y extractada. La fase orgánica se seca y se concentra al vacío para proporcionar 0,150 g (rendimiento 53,4%) del producto deseado.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,60

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (d, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,20 (m, 1H), 9,30 (s, 1H)

IR 3388, 1701, 1656, 1639, 1615, 1508, 1251, 830, 772, 751 cm⁻¹

M P = 137,7°C

HPLC 91,1 %

Ejemplo 119 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo

Paso 1 3-(4-metoxicarbonil-bencil)-2,4-dioxo-

**1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina -6-carboxilato de
bencilo**

5 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 1-5 al Paso 2-5 de la Preparación B usando en el Paso 1-5, 1-benciléster 3-metil éster del ácido 4-amino-isoftálico y metil 4-aminometil benzoato de metilo El producto deseado es purificado por el reflujo en metanol

10 TC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,65

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,8 (s, 3H), 5,10 (s,2H), 5,35 (s,2H), 7,20-7,80 (m,8H), 7,80-7,90 (m,2H), 8,20-8,30 (m,1H), 8,50 (s,1H), 11,90 (s,1H)

HPLC 97,0 %

15 **Paso 2 3-(4-metoxicarbonil-bencil)-1-metil-2,4-**

**dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxilato
de
bencilo**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 4 del Ejemplo 15 usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,65

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,80 (s,3H), 5,20 (s,2H), 5,35 (s,2H), 7,30-7,60 (m,8H), 7,80-7,90 (m,2H), 8,20-8,30 (m,1H), 8,60 (s,1H)

HPLC 97,0 %

10 Paso 3 Ácido 3-(4-Metoxicarbonil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

A una solución mezclada de 10,8 g (23,6 mmol) del compuesto obtenido en el anterior Paso 2 en 120 ml de diclorometano y
15 80 ml de metanol, se agrega 3,2 g de Pd/C al 10%. Se revuelve la mezcla de la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora a temperatura ambiente, seguida por una filtración sobre Celita. El filtrado se concentra al vacío para dar una primera masa cristalizada. La parte insoluble es
20 extractada tres veces por una mezcla de una solución saturada de metanol/agua/ y de NaHCO_3 . Se unen y se acidifican las fases orgánicas a pH 1 por una solución concentrada de ácido

clorhídrico, para dar una segunda maza correspondiente al producto deseado. Se junta a las dos mazas y se secan al vacío para proporcionar 6,9 g del producto deseado (rendimiento 79%).

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,80 (s,3H), 5,20 (s,2H), 7,40 (dd,2H), 7,60 (dd,1H), 7,90 (dd,2H), 8,30 (dd,1H), 8,60 (s,1H), 13,20 (bs,1H)
HPLC > 97,0 %

Paso 4 .4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-
10 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
benzoato de metilo

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 3
15 y 3-metoxi-bencilamina.

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,70
RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,45 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,80 (d,1H), 6,90 (m,2H), 7,25 (m,1H), 7,45 (d,2H), 7,55 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,25 (d,1H),
20 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H)
IR 3435, 2361, 1716, 1703, 1666, 1617, 1498, 1455, 1282, 1125, 839, 749, cm^{-1}

M P = 199,0°C

HPLC 98,6 %

Ejemplo 120 .Ácido 4-[6-(3-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-

5 dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]benzoico.

El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del
Ejemplo 119 usando como reactivos K_2CO_3 en una mezcla de
metanol y agua bajo reflujo durante 8 horas. Luego de la
10 acidificación de la mezcla de la reacción, el precipitado
obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado.

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,40

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5,20 (s,2H), 6,80 (d,1H), 6,90 (m,2H), 7,25 (t,1H), 7,45
15 (d,2H), 7,55 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H),
9,25 (t,1H), 12,85 (bs,1H)

IR 3395, 2345, 1719, 1647, 1616, 1501, 1310, 1238, 1052,
839, 781, 751 cm^{-1}

M P = 279,0°C

20 HPLC 97,4 %

**Ejemplo 121 4-[1-metil-6-(4-metilsulfanil
bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
5 Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en el Paso 3 del
Ejemplo 119 y 4-metiltio-bencilamina

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,80

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,45 (s,3H), 3,55 (s,3H), 3,80 (s,3H),
4,45 (d,2H), 5,20 (s,2H), 7,20 (m,4H), 7,45 (d,2H), 7,55
10 (s,1H), 7,90 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3395, 1708, 1656, 1641, 1508, 1479, 1330, 1280, 1254,
1117, 783, 749, cm⁻¹

M P = 172 °C

HPLC 99,2 %

15 **Ejemplo 122 :Ácido 4-[1-Metil-6-(4-metilsulfanil
bencilcarbamoil) -2,4-dioxo-1,4 dihidro-
2H quinazolin-3-ilmetil]-benzoico**

El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del
Ejemplo 121 usando como reactivo K₂CO₃ en una mezcla de metanol
20 y agua bajo el reflujo durante 48 horas Luego de la

acidificación de la mezcla de la reacción, el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,35$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,45 (s,3H), 3,55 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5 5,20 (s,2H), 7,25 (m,4H), 7,40 (d,2H), 7,55 (d,1H), 7,85
(d,2H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,25 (t,1H), 12,85 (bs,1H),

IR 1705, 1656, 1642, 1616, 1479, 1330, 1247, 1101, 1020,
760, 751 cm^{-1}

M P = 171 $^{\circ}\text{C}$

10 HPLC 98,0 %

Ejemplo 123 : 4-[1-metil-2,4-dioxo-6-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil) -1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo.

15 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en el Paso 3 del
Ejemplo 119 y 4-trifluorometoxi-bencilamina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 $R_f = 0,35$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,50 (d,2H),
20 5,20 (s,2H), 7,30 (d,2H), 7,35-7,50 (m,4H), 7,55 (d,1H), 7,90
(d,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,30 (t,1H)

IR 1712, 1656, 1639, 1506, 1274, 1156, 1104, 751 cm^{-1}

M P = 212 °C

HPLC 99,6 %

Ejemplo 124 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-
dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
5 benzoato
de metilo.

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 3
y 4-fluorobencilamina

10 TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,45

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5,20 (s,2H), 7,10-7,20 (m,2H), 7,30-7,40 (m,2H), 7,40-7,50
(d,2H), 7,55 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H),
9,25 (t,1H)

15 IR 1709, 1657, 1618, 1499, 1264, 768, 749, 716 cm⁻¹

M P = 198 °C

HPLC 98,2 %

Ejemplo 125 :Ácido 4-[6-(4-Fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-
2,4-
20 dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-

221
222**benzoico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 124

5 **TLC** CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,25

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,45 (d,2H), 5,20 (s,2H),
7,10-7,20 (m,2H), 7,30-7,40 (m,2H), 7,45 (d,2H), 7,55 (d,1H),
7,90 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,25 (t,1H), 12,90
(bs,1H)

10 **IR** 3661, 2765, 1710, 1649, 1617, 1505, 1224, 829, 752 cm^{-1}

M P = 272 °C

HPLC 98,0 %

**Ejemplo 126 : 4-{6-[(benzofurazán-5-ilmetil)-carbamoil]-1-
metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-
ilmetil)-benzoato de metilo.**

15

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 119 y C-benzofurazán-5-il-metilamina, el cual se
20 obtiene de 5-bromometil-benzofurazán por reacción en el primer paso con sodio diformilamida en acetonitrilo a 70°C

durante la noche, y en el segundo paso por un tratamiento de dos horas bajo reflujo a una solución de etanol/HCl 5%

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,70

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,85 (s,3H), 4,65 (d,2H),
5 5,25 (s,2H), 7,45 (d,2H), 7,60 (d,2H), 7,90 (m,3H), 8,00
(d,1H), 8,30 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,40 (t,1H)

IR 3257, 1731, 1702, 1659, 1619, 1506, 1419, 1281, 1109,
877, 769, 751 cm⁻¹

M P = 234 °C

10 HPLC 98,6 %

**Ejemplo 127. Ácido 4-{6-[(Benzofurazán-5-ilmetil)-carbamoyl]-
1-**

**metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-
ilmetil}-benzoico**

15 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 126. Luego de la acidificación, se filtra el precipitado.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,35

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,60 (d,2H), 5,20 (s,2H),
7,40 (d,2H), 7,60 (d,2H), 7,85 (d,3H), 8,00 (d,1H), 8,25
(d,1H), 8,65 (s,1H), 9,40 (t,1H), 12,9 (bs,1H)
IR 3249, 1708, 1662, 1617, 1479, 1427, 1322, 1250, 1008,
5 879, 790, 754 cm^{-1}
M P = 276 $^{\circ}\text{C}$
HPLC 97,6 %

10 **Ejemplo 128 4-[6-(4-metoxi-benzilcarbamoil)-2,4-
dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
benzoato de metilo**

Paso 1 3-metil éster del ácido 4-Amino- del isoftálico

15 El compuesto se obtiene se acuerdo con el procedimiento del
Paso 3 del Ejemplo 119 1-benciléster 3-metil ester del ácido
4-amino-isoftálico

**Paso 2 metil éster del ácido 6-Amino-N-(4-metoxi-bencil)-
isofthalámico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en anterior Paso 1 y
4-metoxi-bencilamina

Paso 3 **4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-**
5 **1,4-dihidro-2H-quinazolín-3-ilmetil]-benzoato de**
 metilo

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 1-5 y 2-5 de la Preparación B, usando en el Paso 1-5 el
10 compuesto obtenido en el anterior Paso 2 y 4-aminometil
benzoato de metilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,55$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,70 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,40 (d,2H),
5,15 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,20 (m,3H), 7,45 (d,2H), 7,90
15 (d,2H), 8,15 (d,1H), 8,50 (s,1H), 9,15 (t,1H), 11,8 (s,1H)

IR 3265, 2935, 2553, 1719, 1665, 1637, 1514, 1459, 1275,
1105, 827, 751 cm^{-1}

M P = 287,5 °C

HPLC 98,3 %

20 **Ejemplo 129** **4-[1-etil-6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-**

425
25

dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
benzoato
de metilo

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
5 Paso 4 del Ejemplo 15 usando el compuesto obtenido en el
Ejemplo 128 y iodometano en DMF con K₂CO₃. El compuesto deseado
se cristaliza en una mezcla de diclorometano/éter

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,55

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 1,25 (t,3H), 3,75 (s,3H), 3,85 (s,3H),
10 4,20 (d,2H), 4,40 (d,2H), 5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25
(d,2H), 7,45 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,90 (d,2H), 8,25 (d,1H),
8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3403, 2361, 1708, 1659, 1646, 1615, 1508, 1273, 1251,
1113, 847, 758 cm⁻¹

15 M P = 190 °C

HPLC 96,9 %

Ejemplo 130 Ácido 4-[1-Etil-6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-
dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
benzoico

El compuesto se obtiene por hidrólisis del compuesto del
Ejemplo 112 usando como reactivos K_2CO_3 en una mezcla de
metanol y agua bajo reflujo durante 3 horas. Luego de la
acidificación de la mezcla de la reacción, el precipitado
5 obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado.

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,45

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,25 (t,3H), 3,70 (s,3H), 4,20 (q,2H),
4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,40
(d,2H), 7,60 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H),
10 9,20 (t,1H), 12,85 (bs,1H)

IR 2361, 1708, 1655, 1616, 1501, 1466, 1322, 1250, 1177,
1032, 823, 754 cm^{-1}

M P = 160 °C

HPLC 98,2 %

15 **Ejemplo 131 : (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido**

**3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico.**

Paso 1 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-

**1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxilato de
20 metilo**

227

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 4 del Ejemplo 15, usando el compuesto del Paso 1 del Ejemplo 16

5 **Paso 2 Ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1

10 **Paso 3· (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Metoxi-
bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
quinazolina-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene(0,160 g, rendimiento 63%) de acuerdo con el Paso 3 del Ejemplo 116 usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 2 y 4-(aminometil)piridina

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,70

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,5 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,80-6,90 (m,2H), 7,30-7,35 (m,4H), 7,55-7,60 (m,1H),
20 8,25-8,30 (m,1H), 8,38-8,42 (m,2H), 8,70 (s,1H), 9,35 (t,1H)

223

IR 3269, 1705, 1659, 1644, 1615, 1510, 1245, 1180, 842, 785
cm⁻¹

M P = 213,9 °C

HPLC 97,8 %

5 **Ejemplo 132 (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Hidroxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

A una solución mezclada de 0,630 g (1,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 131 en 50 ml de diclorometano se agregan, bajo una atmósfera inerte 3,7 g (1,3 ml, 14,6 mmol) de BBr₃ en 5 ml de diclorometano. Luego de una hora de mezclar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se enfría y se vierte en 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃. El precipitado obtenido es purificado por la cromatografía sobre gel de sílice (derivado de metanol en diclorometano) y es solidificado en diclorometano para proporcionar el compuesto deseado.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,45 (s,3H), 4,45 (d,2H), 5,0 (s,2H), 6,60 (d,2H), 7,1 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,5 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,40 (d,2H), 8,60 (s,1H), 9,20 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3048, 1705, 1659, 1642, 1507, 1479, 1328, 1244, 831 cm^{-1}

M P = 262,0 °C

HPLC 94,8 %

5 **Ejemplo 133. (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Ciano-
bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico**

10 **Paso 1. (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 1-Metil-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 33, usando el mismo sustrato y 4-picolilamina en el
paso de la amidificación

15 **TLC** CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,25

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,45 (s, 3H), 4,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,55
(d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,5 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,35 (t, 1H), 11,7
(s, 1H)

IR 3185, 1686, 1618, 1479, 1417, 1326, 782 cm^{-1}

20 **M P** = 292 °C

HPLC 96,4 %

**Paso 2 (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Ciano-
bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico**

5 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso
1 y α -bromo-para-toluenitrilo

TLC AcOEt Rf = 0,55

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,60 (d,2H), 5,30 (s,2H),
10 7,3 (m,3H), 7,60 (s,4H), 8,40 (m,1H), 8,45 (m,2H), 8,65
(m,1H), 8,80 (s,1H)

M P = 258°C

HPLC 98,9 %

**Ejemplo 134 (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 1-Metil-2,4-
15 dioxo-3-(3-piridín-4-il-allyl)-1,2,3,4-
tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso
20 1 del Ejemplo 133 4-(3-cloro-propenil)- clorhidrido de
piridina

231

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,50 (m,2H), 4,80 (m,2H),
6,50 (m,1H), 6,65 (m,1H), 7,3 (m,2H), 7,40 (m,2H), 7,60
(d,1H), 8,25 (d,1H), 8,50 (m,4H), 8,65 (s,1H), 9,35 (m,1H)

5 M P = 117°C

HPLC 99,5 %

**Ejemplo 135 4-(1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-
carbamoyl]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil)-
benzoato de metilo**

10 EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso
1 del Ejemplo 133 y metil-4-(bromometil)-benzoato

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,45

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,80 (s,3H), 4,5 (d,2H),
5,20 (s,2H), 7,3 (m,2H), 7,45 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,90
(m,2H), 8,25 (d,1H), 8,5 (m,2H), 8,65 (s,1H), 9,35 (t,1H)

IR 3265, 1718, 1704, 1663, 1641, 1318, 1289, 1113, 751 cm^{-1}

M P = 236 °C

HPLC 97,5 %

**Ejemplo 136 :Ácido 4-{1-Metil-2,4-dioxo-6-[(piridín-4-ilmetil)-
ilmetil]-
carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-
ilmetil)-
benzoico.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 135. El correspondiente clorhidrido se obtiene luego de la disolución del compuesto en una solución caliente de isopropanol/ HCl 0,1 M El compuesto deseado se purifica por la cristalización desde acetonitrilo

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 2,4-4,40 (m,1H), 3,60 (s,3H), 4,15 (t,2H), 5,20 (s,2H), 7,40 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,90 (m,4H), 8,30 (d,1H), 8,70 (s,1H), 8,80 (d,1H), 9,65 (t,1H), 12,9 (bs,1H)

IR 3265, 1718, 1704, 1663, 1641, 1318, 1289, 1113, 751 cm⁻¹

M P = 268 °C

HPLC 97,9 %

**Ejemplo 137 : (4-1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridín-4-ilmetil)-
carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil)-
fenil)-acetato de metilo**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 133 y 4-(bromometil-fenil) acetato de metilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,45$

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,50-3,60 (s,6H), 3,65 (s,2H), 4,5 (t,2H), 5,15 (s,2H), 7,20 (m,2H), 7,20-7,35 (m,4H), 7,55 (d,1H), 8,25 (d,1H), 8,5 (d,2H), 8,65 (s,1H), 9,35 (t,1H)

IR 3298, 1736, 1707, 1663, 1631, 1505, 1473, 1320, 1157, 751 cm^{-1}

10 M P = 141 °C

HPLC 96,4 %

Ejemplo 138 Ácido (4-{1-Metil-2,4-dioxo-6-[(piridín-4-ilmetil)-carbamóil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-

15 ilmetil)-fenil)-acético

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 137 El correspondiente clorhidrido se obtiene luego de la disolución del compuesto en una solución caliente

de isopropanol/ HCl 0,1 M El compuesto deseado es purificado por la cristalización desde acetonitrilo

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,50-5,50 (bs, HCl+OH), 3,45-3,60 (2s, 5H),
4,70 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,55
5 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,75 (d, 2H),
9,55 (t, 1H)

IR $\cdot$ 3298, 1736, 1707, 1663, 1631, 1505, 1473, 1320, 1157, 751
 cm^{-1}

M P = 241 $^{\circ}\text{C}$

10 HPLC 97,5 %

Ejemplo 139 : 4-{[1-metil-2,4-dioxo-6-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-carbamoyl]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato de metilo

15 A una suspensión mezclada de 0,500 g (1,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 135 en 20 ml de diclorometano, mantenido a -20°C , se agregan 0,250 g (1,10 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico en 5 ml de diclorometano. Luego de mezclar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción es lavada
20 sucesivamente con una solución saturada Na_2CO_3 y agua. La fase orgánica se seca y se concentra al vacío. Una cromatografía sobre gel de sílice (derivado de metanol en diclorometano)

235

seguida por la solidificación en diclorometano/éter
proporciona 0,300 g (rendimiento 57%) del producto deseado

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,28

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,85 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5 5,25 (s,2H), 7,3 (d,2H), 7,45 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,90
(d,2H), 8,15 (d,2H), 8,30 (s,1H), 8,65 (s,1H), 9,35 (t,1H)

IR 1705, 1655, 1617, 1478, 1283, 750, 711 cm⁻¹

M P = 218 °C

HPLC 99,1 %

10 **Ejemplo 140 ·Ácido 4-{1-Metil-2,4-dioxo-6-[(1-oxi-piridín-4-
ilmetil)-carbamoyl]-1,4-dihidro-2H-quinaz lin-3-
ilmetil)-benzoico.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en
15 el Ejemplo 139

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,55 (d,2H), 5,20 (s,2H),
7,30-7,50 (m,4H), 7,60 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,25 (d,2H), 8,30
(d,1H), 8,65 (s,1H), 9,35 (t,1H), 12,9 (bs,1H)

IR 1702, 1655, 1617, 1479, 1245, 753 cm⁻¹

20 M P = 192 °C

HPLC 98,4 %

Bb

Ejemplo 141 (6-[(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-3-bencil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-1-il)-
acetato de metilo

5 El compuesto se obtiene por alquilación del compuesto del Ejemplo 3, usando K_2CO_3 y metilbromoacetato en DMF

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0 70

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,05 (s,2H),
5,15 (s,2H), 6,0 (s,2H), 6,85 (m,3H), 7,30 (m,5H), 7,55
10 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR . 3282, 2361, 1736, 1669, 1632, 1464, 1370, 1236, 1040,
833, 776, 758 cm^{-1}

M P = 194 0 °C

HPLC . 97,6 %

15 **Ejemplo 142** :Ácido(6-[(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-3-bencil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-il)-
acético.

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 141

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,70

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 4,35 (d,2H), 4,90 (s,2H), 5,15 (s,2H), 5,95 (s,2H), 6,80 (m,3H), 7,30 (m,5H), 7,50 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H), 13,25 (bs,1H)

IR 3346, 2935, 1709, 1668, 1612, 1499, 1467, 1305, 1250, 1117, 1036, 873 cm^{-1}

10 M P = 163,0 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 99,6 %

Ejemplo 143 : 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoyl]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato de metilo

15 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 37 y 4-(bromometil)-benzoato de metilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,80

20 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,90 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H), 6,0 (s,2H), 6,80-6,95 (m,3H), 7,45 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,85 (d,2H), 8,30 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3418, 1713, 1666, 1657, 1617, 1497, 1477, 1280, 1252,
1038, 770, 749 cm^{-1}

M P = 233,5 °C

HPLC 99,6 %

5

**Ejemplo 144 · Ácido 4-{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-
carbamoil]-**

**1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-
ilmetil)-benzoico.**

- 10 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto obtenido en
el Ejemplo 143

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,40

- RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H),
15 5,95 (s,2H), 6,80-6,95 (m,3H), 7,40 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,85
(d,2H), 8,30 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H), 12,85 (s,1H)

IR 3377, 3233, 1717, 1698, 1665, 1649, 1502, 1481, 1236, 751
 cm^{-1}

M P = 295,7 °C

- 20 HPLC 97,9 %

Ejemplo 145 4-sulfamoil-bencilamida del ácido 3-Bencil-1-

239

metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
5 Ejemplo 9, usando el compuesto obtenido en la Preparación C y
4-hidrato del clorhidrato 4-aminometil benceno sulfonamida
TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,37
RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,55 (d,2H), 5,15 (s,2H),
7,2- 7,35 (m,7H), 7,50 (d,2H), 7,60 (d,1H), 7,80 (d,2H), 8,30
10 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,35 (t,1H)
IR 3290, 1709, 1652, 1618, 1503, 1321, 1154, 702 cm⁻¹
M P = 266 °C
HPLC 97,5 %

15 **Ejemplo 146 . [3-(piridín-4-ilsulfanil)-propil]-amida del ácido**

3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 9, usando el compuesto obtenido en la Preparación C,
20 3-(piridín-4-ilsulfanil)-propilamina y diclorometano como

solvente (El reactivo 3-(piridin-4-ilsulfamilo)-propilamina se obtiene de acuerdo con el método descrito en *Bioorg Med Chem*, 1996, 4, 557-562)

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,70$

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,8-1,90 (m, 2H), 3,1-3,20 (m, 2H), 3,4-3,50 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,2-7,40 (m, 7H), 7,50-7,55 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30-8,40 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,80 (t, 1H)

10 IR 3308, 1705, 1662, 1636, 1578, 1509, 1447, 1321, 804, 712 cm^{-1}

M P = 130,7 °C

HPLC 99,2 %

Ejemplo 147 (4-morfolino-4-il-butilo)-amida del ácido 3-Benzil-
1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
15 quinazolina-
6-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 3 del Ejemplo 116, usando el compuesto obtenido en la Preparación C, 4-morfolino-4-il-butilamina, y diclorometano
20 como solvente (El reactivo 4-morfolino-4-il-butilamina se

obtiene de acuerdo con el método descrito en *J Med Chem*, 1997, 40, 3915-3925)

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,60

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 1,4-1,60 (m,4H), 2,2-2,35 (m,6H), 3,20-3,35 (m,2H), 3,55 (s,3H), 3,5-3,60 (m,4H), 5,20 (s,2H), 7,2-7,35 (m,5H), 7,50 (d,1H), 8,20-8,25 (m,1H), 8,60 (s,1H), 8,70 (t,1H)

IR 3402, 2942, 1707, 1645, 1476, 1327, 1118, 763 cm⁻¹

M P = 170,6 °C

HPLC 99,3 %

Ejemplo 148 : (1-bencil-piperidín-4-il)-amida del ácido 3-

Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico.

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, usando el compuesto obtenido en la Preparación C, 4-amino-1-bencilpiperidina, y diclorometano como solvente. El compuesto deseado se cristaliza desde una mezcla de diclorometano y éter.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 1,60 (m,2H), 1,75 (m,2H), 2,0 (t,2H), 2,8 (d,2H), 3,45 (s,2H), 3,55 (s,3H), 3,75 (m,1H), 5,15 (s,2H),

7,30 (m,10H), 7,55 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,50 (d,1H),
8,60 (s,1H)

IR 3257, 2943, 2749, 1709, 1656, 1633, 1511, 1332, 1242,
1077, 829, 750 cm^{-1}

5 MP = 219,4 °C

HPLC 98,6 %

**Ejemplo 149 4-hidroxi-bencilamida del ácido 3-Bencil-1-metil-
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
carboxílico**

10 A una base circular protegida de la humedad y bajo una
atmósfera inerte se introducen 1,9 g (4,4 mmol) del compuesto
del Ejemplo 13 en 200 ml de diclorometano A la solución
mezclada se agrega por goteo 4,2 ml (11,1 g, 44 mmol) de BBr_3
en 17 ml de diclorometano Luego de 30 minutos a temperatura
15 ambiente, se vierte la mezcla de la reacción a 500 ml de una
solución saturada 500 de NaHCO_3 , extraída con diclorometano,
secada y concentrada al vacío Una cristalización del producto
crudo en metanol/ éter proporciona 1,35 g (rendimiento 74%)
del compuesto deseado

20 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,55

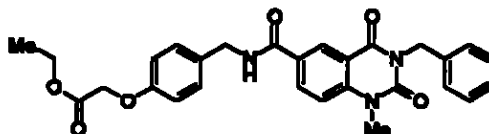
RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,20 (s,2H),
6,7-6,75 (m,2H), 7,10-7,20 (m,2H), 7,2-7,40 (m,5H), 7,55
(d,1H), 8,25 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H), 9,0-9,3 (bs,1H)
IR · 3314, 1698, 1635, 1622, 1500, 1480, 1453, 1255, 826, 748

5 cm^{-1}

M P = 191,8 °C

HPLC 96,4 %

Ejemplo 150 : (4-([(3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidro-quinazolina-6-carbonil)-amino]-
10 metil)-
fenoxi)-acetato de etilo



15 A una base circular protegida de la humedad y bajo una
atmósfera inerte se introducen 0,45 g (1,08 mmol) del
compuesto del Ejemplo 149 en 13,5 ml de DMF A la solución
mezclada se agregan 0,3 g de K_2CO_3 (2,16 mmol) y 0,24 ml
(2,016 mmol) de bromoacetato de etilo Luego de una hora a
20 60°C la mezcla de la reacción se concentra al vacío El
producto crudo se levanta en diclorometano, se lava con agua,

se seca y concentra al vacío para proporcionar 0,410 g (rendimiento 75,8%) del compuesto deseado

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,70$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,2 (t,3H), 3,60 (s,3H), 4,15 (q,2H),
5 4,45 (d,2H), 4,80 (s,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,2-7,40 (m,7H), 7,5 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,60 (s,1H), 9,20 (t,1H)

IR 3407, 1755, 1705, 1642, 1508, 1324, 1210, 750 cm^{-1}

M P = 172,6 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 97,8 %

10 **Ejemplo 151 Ácido (4-[[[(3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carbonil)-amino]-metil]-fenoxi)-acético.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
15 Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto del Ejemplo 150

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,70$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,40 (d,2H), 4,65 (s,2H),
5,15 (s,2H), 6,85 (d,2H), 7,2-7,40 (m,7H), 7,55 (d,1H), 8,25
20 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,20 (t,1H), 12,95 (bs,1H)

IR 3407, 1755, 1705, 1642, 1508, 1324, 1210, 750 cm^{-1}

M P = 195,6 °C

HPLC 98,3 %

**Ejemplo 152 : 4-dimetilcarbamoilmetoxi-bencilamida del ácido
3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
5 quinazolina-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 1, usando el compuesto del Ejemplo 151 y dimetilamina
2M en solución THF

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,70

10 **RMN** DMSO ¹H δ (ppm) 2,80 (s,3H), 3,0 (s,3H), 3,55 (s,3H),
4,40 (d,2H), 4,80 (s,2H), 5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,2-7,40
(m,7H), 7,50 (d,1H), 8,20 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 3276, 1704, 1659, 1635, 1499, 1317, 1240, 1066, 750 cm⁻¹

M P = 152,7 °C

15 **HPLC** 96,5 %

**Ejemplo 153: (3-fenil-allyl)-amida del ácido 3-Bencil-1-metil-
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
carboxílico.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, usando el compuesto de la Preparación C y 3-fenil-clorhidrido de alilamina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,80$

5 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,10 (m,2H), 5,20 (s,2H), 6,35 (m,1H), 6,60 (m,1H), 7,20-7,35 (m,8H), 7,40 (m,2H), 7,55 (d,1H), 8,30 (d,1H), 8,70 (s,1H), 9,00 (m,1H)

M P = 193,0 °C

HPLC 99,7 %

10 **Ejemplo 154 4-ciano-bencilamida del ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, usando el compuesto de la Preparación C y 4-amino-bencil benzonitrilo El producto deseado se solidifica en una
15 mezcla diclorometano/éter

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,46$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,60 (d,2H), 5,15 (s,2H),
7,20-7,40 (m,5H), 7,45-7,60 (m,3H), 7,80 (d,2H), 8,25 (d,1H),
20 8,65 (s,1H), 9,40 (t,1H)

IR 3305, 2224, 1708, 1664, 1638, 1507, 1318, 751 cm^{-1}

M P = 245,0 °C

HPLC 96,2 %

Ejemplo 155 .Ácido 4-[[(3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidro-quinazolina-6-carbonil)-amino]-

5 **metil)-**

benzoico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
 Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto del Ejemplo

10 11

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,30

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 4,55 (d,2H), 5,15 (s,2H),
 7,25 (m,5H), 7,40 (d,2H), 7,55 (d,1H), 7,90 (d,2H), 8,25
 (d,1H), 8,65 (s,1H), 9,30 (t,1H), 12,90 (bs,1H)

15 IR 3395, 1707, 1698, 1642, 1618, 1501, 1431, 1291, 1242,
 938, 829, 759 cm⁻¹

M P = 228,5 °C

HPLC 96,9 %

Ejemplo 156 .4-dimetilcarbamoil-bencilamida del ácido 3-

20 **Bencil-**

1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-
6-carboxílico.

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
5 Ejemplo 1, usando el compuesto del Ejemplo 155 y dimetilamina
en solución 2M en THF

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,70

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,0 (m, 6H), 3,55 (s, 3H), 4,55 (d, 2H),
5,15 (s, 2H), 7,30 (m, 9H), 7,60 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,65
10 (s, 1H), 9,30 (t, 1H)

IR 3249, 2361, 1705, 1657, 1609, 1504, 1452, 1254, 1069,
1020, 839, 750 cm⁻¹

M P = 194,7 °C

HPLC 96,8 %

15 **Ejemplo 157** **4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-**
Dimetilamino-
bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-
carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el Paso 1-5 a 3-5 de la preparación B, usando en el Paso 1-5 4-dimetilamino-bencil isocianato, y luego de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior paso y

5 4-metoxi-bencilamina

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,80 (s,6H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 4,95 (s,2H), 6,60 (d,2H), 6,85 (d,2H), 7,15-7,25 (m,5H), 8,10 (dd,1H), 8,50 (s,1H), 9,10 (t,1H), 1,7 (s,1H)

IR 3177, 1729, 1630, 1512, 1445, 1249, 765 cm^{-1}

10 M P = 267 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 98,5%

Ejemplo 158 · 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(N-metilsulfonilamino)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

15

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 97, usando como sustratos el compuesto obtenido en el Ejemplo 95 y 2,5 equivalentes de clorhidrido de metanosulfonil

20 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0 22

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 2,90 (s,3H), 3,55 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,10 (d,2H), 7,25

(d,2H), 7,30 (d,2H), 7,55 (s,1H), 8,25 (d,1H), 8,60 (s,1H),
9,2 (t,1H), 9,70 (s,1H)

IR 1655, 1615, 1513, 1500, 1325, 1248, 1148 cm^{-1}

M P = 224 °C

5 HPLC 98,8 %

Ejemplo 159: {5-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-piridín-2-il}-carbamato de ter-butilo.

10

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 1 de del Ejemplo 34 y (5-bromometil-piridín-2-il)-carbamato de ter-butilo

15 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,80

~~RMN~~ DMSO ^1H δ (ppm) 1,45 (s,9H), 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H),
4,40 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,55
(d,1H), 7,70 m,2H), 8,25-8,30 (m,2H), 8,65 (s,1H), 9,2
(t,1H), 9,70 (s,1H)

20 IR 1711, 1654, 1614, 1508, 1478, 1302, 1243, 1159 cm^{-1}

M P = 204 °C

HPLC 99,3 %

**Ejemplo 160: 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(6-Amino-
piridin-**

**3-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico**

5

El compuesto se obtiene por desprotección del compuesto del
Ejemplo 159 usando ácido trifluoroacético en diclorometano

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,40

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,40 (d,2H),
10 4,95 (s,2H), 5,80 (bs,2H), 6,35 (d,1H), 6,90 (d,2H), 7,25
(d,2H), 7,40 (dd,1H), 7,50 (d,1H), 7,95 (s,1H), 8,25 (dd,1H),
8 60 (s,1H), 9,2 (t,1H)

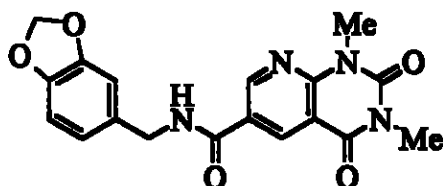
IR 1704, 1648, 1615, 1509, 1477, 1245 cm⁻¹

M P = 155°C

15 HPLC 99,5 %

**Ejemplo 161 : (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido
1,3-**

**Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-
d]pirimidina-6-carboxílico**



**Paso 1 Ácido 1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4tetrahidro-
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico**

5

El compuesto se obtiene por hidrólisis en una mezcla de dioxan/ agua 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (*Heterocycles* 1998, 48(12),2521-2528) en presencia de LiOH

10 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,10

R M N DMSO ¹H δ (ppm) 3,30 (s,3H) , 3,60 (s,3H) , 8,70
(s,1H) , 9,15 (s,1H) , 13,5 (bs,1H)

**Paso 2 (1,3-benzodioxol-5-ylmetil)-amida del ácido1,3-
Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-
d]pirimidina-6-carboxílico**

15

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1 y piperonilamina

20 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,90

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,35 (s,3H), 3,6 (s,3H), 4,40 (d,2H),
6,0 (s,2H), 6,75-6,85 (m,2H), 6,90 (s,1H), 8,80 (s,1H), 9,15
(s,1H), 9,30 (t,1H)

IR 3227, 1705, 1663, 1632, 1608, 1498, 1299, 1250, 1040, 794
5 cm^{-1}

M P = 218,4°C

HPLC 94,6 %

Ejemplo 162. (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido
1,3-

10 Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[3,4-
d]pirimidina-6-carboxílico.

Paso 1 Ácido 1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico

15

El compuesto se obtiene por hidrólisis en una mezcla de
dioxan/ agua 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Heterocycles
1994, 37(1), 563-570) en presencia de LiOH

20 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0,01

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,30 (s,3H), 3,60 (s,3H), 8,40 (s,1H),
9,00 (s,1H), 13,3 (bs,1H)

Paso 2 (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido
1,3-

5 Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-
d]pirimidina-6-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1
10 y piperonilamina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,90

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,35 (s,3H), 3,65 (s,3H), 4,45 (d,2H),
6,0 (s,2H), 6,80-6,90 (m,2H), 6,95 (s,1H), 8,50 (s,1H), 8,95
(s,1H), 9,25 (t,1H)

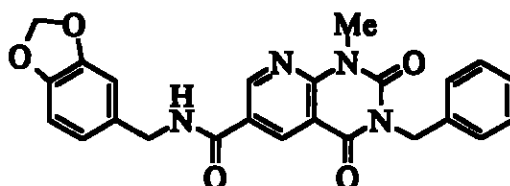
15 IR 3379, 1713, 1662, 1478, 1253, 1238, 924, 750 cm^{-1}

M P = 288,7°C

HPLC . 96,3 %

Ejemplo 163. (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico

5



Paso 1 N'-(1-Bencil-3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidín-4-il)- N,N-dimetil-formamida

10

0,56 g (2,5 mmol) de 6-amino-3-bencil-1H-pirimidina-2,4-diona (Tetrahedron Letters, 1991, 32(45), 6534-6540) en 20 ml de DMF se mezclan bajo una atmósfera inerte 1 ml (7,5 mmol) de N,N'-
 15 dimetilformamida dimetil acetal se agrega a esta solución y la mezcla se calienta al reflujo durante 20 minutos. Luego del enfriamiento y de la concentración al vacío el residuo se levanta en diclorometano, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío hasta un
 20 volumen bajo. Luego el producto crudo se precipita al

agregarse éter. Luego de la filtración se obtiene 0,680g (rendimiento 72,6%) del compuesto deseado

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 $R_f = 0,80$

RMN .DMSO ^1H δ (ppm) 3,0 (s,3H), 3,15 (s,3H), 3,30 (s,3H),
5 4,90 (s,2H), 5,20 (s,1H), 7,2-7,35 (m,5H) , 8,10 (s,1H)

Paso 2. *N'*-(1-Bencil-5-iodo-3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetil-formamidina

10 A una solución mezclada de 0,68 g (2,38 mmol) del compuesto obtenido en el anterior Paso 1 en 24 ml de anhídrido diclorometano se agrega 0,64 g (2,85 mmol) de N-iodosuccinimida. Luego de 30 minutos de reflujo, se enfría la mezcla de la reacción y la fase orgánica es lavada con agua,
15 secada sobre Na_2SO_4 , y concentrada al vacío. Se precipita el producto crudo en éter para obtener 0,680 g (rendimiento 69,3%) del compuesto deseado.

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,05 (s,3H) , 3,15 (s,3H) , 3,40 (s,3H) , 5,20 (s,2H) , 7,2-7,30 (m,3H) , 7,5-7,55 (m,2H) , 7,7
20 (s,1H)

M P = 186,3°C

**Paso 3 etil éster del ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-
carboxílico**

A una solución mezclada de 0,68 g (1,65 mmol) del compuesto
5 obtenido en el anterior Paso 2 en 45 ml de anhídrido DMF se
agregan sucesivamente are 18 mg Pd(OAc)₂, 8 mg de CuI, 330 mg
de K₂CO₃, y 0 22 ml de acrilato de etilo Luego de 30 minutos
al reflujo, la mezcla de la reacción se concentra al vacío El
residuo se levanta en diclorometano La fase orgánica se
10 filtra, se lava dos veces con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y
luego se concentra al vacío El producto crudo es purificado
por la cromatografía sobre gel de sílice
(diclorometano/metanol 97/3) y luego se cristaliza desde el
éter para proveer 0,320 g (rendimiento 57%) del compuesto
15 deseado

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 97,5/2,5 R_f = 0,50

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 1,40 (t,3H) , 3,70 (s,3H) , 4,40
(q,2H) , 5,30 (s,2H) , 7,2-7,30 (m,3H) , 7,5-7,55 (m,2H) , 9,0
(s,1H) , 9,2 (s,1H)

20 **Paso 4 Ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidina -6-
carboxílico**

El compuesto se obtiene por hidrólisis, en una mezcla de dioxan/ agua ante la presencia de LiOH, del compuesto obtenido en el anterior Paso 3

5 TLC CH₂Cl₂ / MeCH 90 / 10 Rf = 0,10

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H) , 5,20 (s,2H) , 7,2-7,40 (m,5H) , 8,75 (s,1H) , 9,2 (s,1H) , 13,5 (bs,1H)

HPLC = 100%

10 Paso 5 (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-
Bencil-1-
metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-
d]pirimidina -6-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
15 Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 4
y piperonilamina

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 Rf = 0,60

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,2 (s,2H),
5,95 (s,2H), 6,75-6,95 (m,3H), 7,2-7,40 (m,5H), 8,85 (s,1H),
20 9,2 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 3271, 1709, 1665, 1630, 1614, 1488, 1248, 1042, 937, 795
cm⁻¹

M P = 174,9°C

HPLC 97,5 %

Ejemplo 164: Ácido 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-
2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-

5 3-

ilmetil]-benzoico.

Paso 1 Ácido 1-Metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

10 Una solución de 1,3 g (4,17 mmol) del compuesto obtenido en el
Paso 4 del Ejemplo 163 3,1 g (23 mmol) de AlCl₃ en 44 ml de
benzeno es mezclada dos horas a temperatura ambiente. Luego de
agregar una mezcla de agua/ hielo, la mezcla se extrae
sucesivamente con acetato de etilo y diclorometano. La capa
15 acuosa se acidifica a pH 1 al agregarse HCl concentrado. El
precipitado obtenido se filtra y se lava con 10 ml of metanol
y 10 ml de diclorometano para proporcionar el compuesto
deseado (rendimiento 62,9%)

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (s,3H) , 8,60 (s,1H) , 9,10 (s,1H) ,
20 11,9 (bs,1H) , 13,5 (bs,1H)

HPLC = 100%

Paso 2 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

5

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 2 4-metoxibencilamina

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,45

10 **RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (s,3H), 3,7 (s,3H), 4,40 (d,2H),**
6 85-6,95 (m,2H), 7,25-7,30 (m,2H) , 8,80 (s,1H) , 9,15
(s,1H) , 9,30 (t,1H) , 11,85 (bs,1H)

HPLC = 92%

15 **Paso 3 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoato de metilo**

20 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 2 y metil-4-(bromometil)benzoato Luego de la

concretización en éter se separa 0,41 g (rendimiento 71 1%)
del compuesto deseado

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,80

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H) , 3,80 (s,3H) , 3,90 (s,3H) ,
5 4,45 (d,2H) , 5,2 (s,2H) , 6,90 (dd,2H) , 7,30 (dd,2H) , 7,50
(dd,2H) , 7,90 (dd,2H) , 8,90 (s,1H) , 9,20 (s,1H) , 9,30
(t,1H) ,

HPLC = 96,8%

Paso 4 Ácido 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-
10 2,4-

dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidín-3-
ilmetil]-benzoico

EL compuesto se obtiene se acuerdo cone le procedimiento del
Ejemplo 35, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso
15 3

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,45 (d,2H) ,
5,20 (s,2H) , 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,45 (d,2H), 7,90
(d,2H), 8,85 s,1H), 9,20 (s,1H), 9,30 (t,1H) , 12,90 (bs,1H)

IR 3292, 1718, 1695, 1667, 1633, 1609, 1497, 1301, 1242, 797
20 cm⁻¹

M P = 229,5 °C

HPLC 93,6 %

Ejemplo 165. 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Ciano-bencil)-

1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[2,3-d]

5 **pirimidina-6-carboxílico.**

El compuesto se obtiene (0,11 g , rendimiento=68,4%) de
acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando
el compuesto obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 164 y 4-
10 (bromometil)benzonitrilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,70

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H),
5,20 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,30 (d,2H), 7,55 (d,2H), 7,80
(d,2H), 8,85 (s,1H), 9,20 (s,1H), 9,30 (t,1H)

15 **IR** 3230, 2230, 1710, 1673, 1635, 1609, 1494, 1303, 1252, 794
cm⁻¹

M P = 197 °C

HPLC 97,2 %

Ejemplo 166 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Fluoro-
20 **bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-**
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 164 y bromuro de 4-fluorobencil

5 **TLC** CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 $R_f = 0,70$

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 4,40 (d,2H), 5,10 (s,2H), 6,8-6,90 (m,2H), 7,1-7,2 (m,2H), 7,25-7,35 (m,2H), 7,4-7,50 (m,2H), 8,85 (s,1H), 9,15 (s,1H), 9,30 (t,1H)

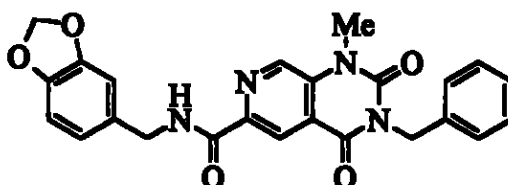
10 **IR** 3260, 1709, 1664, 1616, 1497, 1245, 1221, 1035, 796 cm^{-1}

M P = 211,5 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 98,3 %

Ejemplo 167: (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico.

15



Paso 1 : 1-Bencil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-

36

264

4-carbaldehído

Una solución de 9,5 g (43,9 mmol) de 3-bencil-6-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (Synthetic Communications 1991, 2181-2188) y 129 ml de ácido acético frío se mezclan durante 5 minutos, y se agregan 5,75 g de SeO₂. La mezcla de la reacción se calienta a reflujo por 2h30, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se levanta en diclorometano. La parte insoluble se elimina y el filtrado se concentra al vacío. Una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 95/5) proporciona 4,0 g del compuesto deseado (rendimiento 39,5%).

¹H RMN CDCl₃, δ (ppm) 5,20 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,2-7,30 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 9,0 (bs, 1H), 9,60 (s, 1H)

Paso 2 1-Bencil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-

4-carbaldeído dimetilhidrazona

A una solución mezclada de 3,6 g (15,6 mmol) del compuesto obtenido en el anterior Paso 1 en 80 ml de anhídrido DMF se agregan 1,2 ml (0,94 g, 15,6 mmol) de dimetilhidrazina. Luego de una hora de mezclar a temperatura ambiente, el solvente se

saca al vacío y el residuo se levanta en diclorometano. La
capa orgánica se lava, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. Una
cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol
97/3) proporciona 2,5 g (rendimiento 59%) del compuesto
5 deseado.

RMN CDCl_3 , ^1H δ (ppm) 3,10 (s, 6H), 5,10 (s, 2H), 5,55 (s, 1H),
6,50 (s, 1H), 7,2-7,30 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 8,50 (bs, 1H).

**Paso 3 1-Bencil-2,6-dioxo-3-metil-1,2,3,6-tetrahidr -
 pirimidina-4-carbaldehído dimetilhidrazona**

10

A una solución mezclada de 2,3 g (8,45 mmol) del compuesto
obtenido en el anterior Paso 2, en 58 ml de anhidro DMF se
agregan 2,3 ml (2,0 g, 1,69 mmol) de *N,N'*-dimetilformamida
acetal. La mezcla de la reacción se mantiene a 100°C durante
15 10 minutos y se concentra al vacío. El residuo se levanta en
diclorometano y el producto se precipita por la adición del
éter para proporcionar 1,75 g (rendimiento 72,3%) del
compuesto deseado.

RMN CDCl_3 , ^1H δ (ppm) 3,20 (s, 6H), 3,50 (s, 3H), 5,15 (s, 2H),
20 6,10 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,2-7,30 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H).

Paso 4 1-bencil-2,6-dioxo-3-metil-1,2,3,6-

266

**tetrahidro-pirimidina-4-(carbaldehído
dimetilhidrazona)-5-carboxilato de metil**

A una solución mezclada de 1,7 g (5,94 mmol) del compuesto
5 obtenido en el anterior Paso 3 en 61 ml de acetonitrilo de
anhidro se agregan sucesivamente 1,68 g (7,1 mmol) de Pd(OAc)₂
y 0,613 g (7,1 mmol) de acrilato de metilo. Luego de 20
minutos de mezclar bajo reflujo se filtra la mezcla de la
reacción y se concentra al vacío. El residuo es
10 cromatografiado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol
97/3) para proporcionar 1,40 g (rendimiento 63,6%) del
compuesto deseado.

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 3,20 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,75
(s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,1 - 7,70 (m, 7H)

15 **Paso 5 Metil éster del ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-
dioxo-**

**1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina-6-
carboxílico**

20

Una solución de 1,4 g (3,78 mmol) del compuesto obtenido en
el anterior Paso 4, 18 ml de clorobenceno y 3,6 ml de ácido

acético se mezclan al reflujo durante 3 horas, y se concentran al vacío para proporcionar 1,4 g de un precipitado. El compuesto deseado (0,76 g, rendimiento 62%) se obtiene por recristalización del producto crudo in 120 ml de acetato de etilo

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,70 (s,3H), 4,0 (s,3H), 5,30 (s,2H), 7,2-7,35 (m,3H), 7,45-7,55 (m,2H), 8,80 (s,1H), 8,85 (s,1H)

Paso 6 Ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina -6-carboxílico.

0,76 g (2,34 mmol) del compuesto obtenido en el anterior Paso 5, 7,6 ml de metanol, 7,6 ml de agua y 0,646 g (4,67 mmol) de K_2CO_3 se mezclan durante la noche a temperatura ambiente y luego se calientan a reflujo durante 5 minutos. Luego de enfriarse y agregarse agua, la acidificación de pH 1 de la mezcla proporciona un precipitado que se disuelve en una mezcla de metanol/diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. El residuo obtenido se concretiza en una mezcla de diclorometano/éter para proporcionar 0,54 g (rendimiento 74%) del compuesto deseado.

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 5,20 (s,2H), 7,2-7,40 (m,5H), 8,50 (s,1H), 9,0 (s,1H) , 13,3 (bs,1H)

M P = 240°C

HPLC = 100%

5 Paso 7 (1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-Bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina -6-carboxílico

El compuesto se obtiene se acuerdo con el procedimiento del
10 Ejemplo 1, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 6 y piperonilamina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,60

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,65 (s,3H), 4,40 (d,2H) , 5,15 (s,2H) ,
5,95 (s,2H), 6,75-6,85 (m,2H), 6,90 (s,1H), 7,2-7,40 (m,5H),
15 8,45 (s,1H), 8,90 (s,1H), 9,25 (t,1H)

IR 3387, 1716, 1662, 14875, 1442, 1250, 1239, 1040, 789 cm^{-1}

M P = 197,5 °C

HPLC 100 %

20 Ejemplo 168 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-

1,4- dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-
ilmetil]-

benzoato de metilo

5 Paso 1 Ácido 1-Metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[3,4-d]pirimidina-6- carboxílico

3,3 g (10,6 mmol) del compuesto obtenido en el Paso 6 del
Ejemplo 167 se tratan de acuerdo con el procedimiento
10 descrito en el Paso 1 del Ejemplo 164 para proporcionar 2,0
g (rendimiento 85.3%) del compuesto deseado

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H),
12,0 (s, 1H), 12,90 (bs, 1H)

HPLC = 100%

15 Paso 2 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-
dioxo-

1,2,3,4-tetrahidro- pirido[3,4-d]pirimidina-6-
carboxílico

20 El compuesto se obtiene (rendimiento 78%) de acuerdo con el
procedimiento del Ejemplo 1 Usando el compuesto obtenido en
el anterior Paso 1 y 4-metoxibencilamina

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,50

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H) , 3,75 (s,3H) , 4,40 (d,2H) ,
6,85 (dd,2H) , 7,25 (dd,2H) , 8,40 (s,1H) , 8,85 (s,1H) , 9,20
(t, 1H), 12,0 (s, 1H)

5 HPLC = 99 %

Paso 3 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-
dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-
ilmetil]-benzoato de metilo

10 El compuesto se obtiene (0,2 g, rendimiento 77%) de acuerdo
con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34 usando el
compuesto obtenido en el anterior Paso 2 y metil-4-
(bromometil)benzoato

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,80

15 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,85 (s, 3H),
4,50 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,50
(d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,20 (t, 1H)

IR 3396, 1719, 1661, 1439, 1279, 1250, 1110, 753 cm^{-1}

M P = 211,1 $^{\circ}\text{C}$

20 HPLC 99,5 %

Ejemplo 169: 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoato de ter- butilo

El compuesto se obtiene (rendimiento 80 4%) de acuerdo con el
5 procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto
obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 168 4-bromometil-benzoato de
ter- butilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,80

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 1,50 (s,9H) , 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H),
10 4,40 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,85 (dd, 2H), 7,25 (dd, 2H), 7,45
(dd, 2H), 7,85 (dd, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,2 (t,
1H),

HPLC = 98 %

Ejemplo 170: Ácido 4-[6-(3-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-
15 2,4-
dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-
ilmetil]-benzoico.

Paso 1 3-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahidro-pirido [3,4-d] pirimidina-6-carboxílico

5

El compuesto se obtiene (rendimiento 62,4%) de acuerdo con el procedimiento del Paso 1 del Ejemplo 168 y 3-metoxibencilamina

10 **TLC** CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,50

RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,75-6,95 (s, 3H), 7,20-7,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,25 (t, 1H), 12,0 (s, 1H)

HPLC = 98 %

15 **Paso 2 4-[6-(3-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoato de ter- butilo**

20 El compuesto se obtiene (rendimiento 80 4%) de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1 y 4-(bromometil)benzoato de ter- butilo

273

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,80

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 1,50 (s, 9H) , 3,65 (s, 3H) , 3,75 (s, 3H) ,
 4,50 (d, 2H) , 5,20 (s, 2H) , 6,80-6,95 (s, 3H) , 7,20-7,30 (s,
 1H) , 7,5 (dd, 2H) , 7,85 (dd, 2H) , 8,50 (s, 1H) , 8,95 (s, 1H) ,
 5 9,3 (t, 1H) ,
 HPLC = 93,6 %

Paso 3 Ácido 4-[6-(3-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-
 2,
 4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-
 10 ilmetil]-benzoico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
 Paso 2 del Ejemplo 169 usando el compuesto obtenido en el
 anterior Paso 2

15 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,60
 RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,65 (s, 3H) , 3,75 (s, 3H) , 4,50 (d, 2H) ,
 5,20 (s, 2H) , 6,75-6,80 (s, 1H) , 6,90 (s, 2H) , 7,20-7,25 (s,
 1H) , 7,45 (d, 2H) , 7,85 (d, 2H) , 8,5 (s, 1H) , 8,90 (s, 1H) ,
 9,30 (t, 1H) , 12,95 (bs, 1H)
 20 IR 3378, 1712, 1660, 1600, 1439, 1266, 1056, 790 cm^{-1}
 M P = 208,1 $^{\circ}\text{C}$
 HPLC 96,6 %

Ejemplo 171 **4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Ciano-**
bencil)-
1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[3,4-
5 **d]pirimidina-6-carboxílico.**

EL compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando el compuesto obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 168 y (4-bromometil)-benzonitrilo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 R_f = 0,80

10 **RMN** DMSO ^1H δ (ppm) 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (d, 2H),
5,25 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,80
(d, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,20 (t, 1H)

IR 3391, 2228, 1716, 1662, 1443, 1331, 1251, 789 cm^{-1}

M P = 230 °C

15 **HPLC** 98,8 %

Ejemplo 172. **3-Bencil-1-metil-6-(3-fenil-propionil)-1H-**
quinazolina-2,4-diona

El compuesto de la preparación C es tratado por SOCl_2 en THF
20 para proporcionar su derivado del cloruro el cual es activado
con bromuro de fenetil magnesio y CuI en presencia de THF
Luego del tratamiento usual se obtiene el compuesto deseado

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,0 (m,2H), 3,30 (m,2H), 3,60 (s,3H),
5,25 (s,2H) , 7,10-7,35 (m,9H), 7,50 (m,2H), 8,3 (s,1H), 8,80
(s,1H)

M P = 155 °C

5 HPLC 98,0 %

Ejemplo 173 (E)-3-piridin-4-il-allyl éster del ácido 3-Bencil-

1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-

10 **6-carboxílico**

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H) , 5,0 (d,2H) , 5,30 (s,2H) ,
6,5-6,7 (m,2H), 7,15-7,35 (m,6H), 7,55 (m,2H) , 8,40 (s,1H),
8,60 (m,2H) , 9,0 (s, 1H)

15 M.P = 147 °C

HPLC 97,5 %

Ejemplo 174 (E)-3-piridin-3-il-allyl éster del ácido 3-Bencil-

1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
20 **quinazolina-**

6-carboxílico

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H) , 5,0 (d,2H) , 5,30 (s,2H) ,
6,5 (m,1H) , 6,8 (d,1H), 7,30 (m,5H), 7,60 (m,2H) , 7,7
(d,1H) , 8,40 (d,1H), 8,55 (m,1H) , 8,70 (s,1H) , 9,0 (s,1H)

M P = 184 °C

5 HPLC 99,6 %

Ejemplo 175: 3-Bencil-1-metil-6-[2-(piridin-4-ilsulfanil)-
acetil]-1H-quinazolina-2,4-diona.

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 98/2 Rf = 0,20

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,65 (s,3H), 4,45 (s,2H) , 5,25 (s,2H) ,
10 7,18 (d,2H), 7,20-7,35 (m,4H) , 7,50 (d,2H), 8,3 (d,1H), 8,40
(d,2H), 8,80 (s,1H)

IR 1706, 1693, 1657, 1610, 1574, 1508, 1480, 1448, 1428,
1321, 1307, 1206, 1093, 831, 810, 782, 703 cm^{-1}

M P = 187 °C

15 HPLC 98,0 %

Ejemplo 176 4-metoxi-bencilamida 3-(4-Aminometil-bencil)-1-
metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-
6-
carboxílico.

S₂
277

El compuesto se obtiene por hidrogenación catalítica del
Ejemplo 60, usando Raney Ni y NH₃ en metanol

TLC CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 90/10 /1 R_f = 0,25

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 1,45-1,70 (m,2H) , 3,6 (s,3H) , 3,8
5 (m,5H) , 4,55 (d,2H) , 5,22 (s,2H) , 6,74 (m,1H) , 6,86
(d,2H) , 7,2-7,30 (m,5H) , 7,44 (d,2H) , 8,28 (d,1H) , 8,48
(s,1H)

IR 3370, 1702, 1655, 1640, 1617, 1542, 1508, 1477, 1324,
1303 , 1247, 1173, 1032, 829, 786, 756 cm⁻¹

10 M P = 187 °C

HPLC 98,4%

**ExaPfle 177: 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(2'-Ciano-
bifenil-**

4-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
15 **quinazolina-6-carboxílico.**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34, usando 2-(4-bromometilfenil)-
benzonitrilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 98 5/1 5 R_f = 0,20

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,65 (s,3H) , 3,80 (s,3H) , 4,55 (d,2H) , 5,30 (s,2H) , 6,55-6,65 (m,1H) , 6,25 (d,2H) , 7,2-7,30 (m,3H) , 7,35-7,50 (m,4H) , 7,55-7,65 (m,3H) , 7,75 (d,1H) , 8,25-8,35 (m,1H) , 8,45 (s,1H)

5 IR 1702, 1661, 1629, 1508, 1478, 1332, 1242, 1036, 833, 766 cm^{-1}

M P = 200 °C

HPLC 99,8 %

10 **Ejemplo 178 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-**

**3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-
1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
15 Paso 2 del Ejemplo 34, usando 5-[(4-bromometil)bifenil]-tetrazolo

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 R_f = 0,50

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s, 3H) , 3,75 (s,3H) , 4,40 (d,2H) , 5,15 (s,2H) , 6,90 (d,2H) , 7,05 (d,2H) , 7,25
20 (d,4H) , 7,45-7,70 (m,6H) , 8,30 (d,1H) , 8,6 (s,1H) , 9,25 (m,1H)

IR 2943, 1702, 1656, 1618, 1510, 1477, 1450, 1323, 1302,
1247, 1032, 829, 814, 782, 757 cm^{-1}

HPLC 99,6 %

**Ejemplo 179. 4'-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-
5 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
bifenil-2-carboxilato de metilo**

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
Paso 2 del Ejemplo 34 usando 4-(bromometilfenil)benzoato de
metilo

10 TLC CH_2Cl_2 / MeOH 97/3 R_f = 0,30

RMN DMSO ^1H δ (ppm) 3,61 (s,3H) , 3,62 (s,3H) , 3,80 (s,3H) ,
4,55 (d,2H) , 5,30 (s,2H) , 6,65 (t,1H) , 6,85(d,2H) , 7,2-
7,30 (m,6H) , 7,35-7,40 (m,1 H) , 7,45-7,55 (m,3H) , 7,80
(d,1H) , 8,27 (d,1H) , 8,47 (s,1H)

15 IR 1707, 1668, 1656, 1638, 1616, 1509, 1478, 1330, 1294,
1248, 1089, 765, 754 cm^{-1}

M P = 172 $^{\circ}\text{C}$

HPLC 99,7 %

Ejemplo 180. 4'-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-

dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-
bifenil-
2-carboxílico

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del
5 Paso 2-4 de la Preparación B, usando el compuesto del Ejemplo
179

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,40

RMN .DMSO ¹H δ (ppm) 3,57 (s,3H) , 3,72 (s,3H) , 4,42 (d,2H) ,
5,20 (s,2H) , 6,90 (d,2H) , 7,25-7,45 (m,8H) , 7,50-7,60 (m,2
10 H) , 7,70 (d,1H) , 8,26 (d,1H) , 8,60 (s,1H) , 9,17-9,27
(m,1H) , 12,5-13,2 (m,1H)

IR 1698, 1668, 1655, 1639, 1612, 1508, 1479, 1330, 1304,
1248, 765, 754 cm⁻¹

M P = 175 °C

15 **HPLC** 100 %

Ejemplo 181. 2-Fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-
metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-
ilmetil]-benzoato de etilo.

El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 34, usando 4-(bromometil)-2-fluoro-benzoato de metilo

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 Rf = 0,60

5 RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 1,30 (t,3H) , 3,60 (s,3H) , 3,80 (s,3H) , 4,35 (q,2H) , 4,60 (m,2H) , 5,30 (s,2H) , 6,55 (m,1H) , 6,90 (m,2H) , 7,30 (m,5H) , 7,90 (m,1H) , 8,30 (m,1H) , 8,50 (s,1H) ,

M P = 156 °C

10 HPLC 100 %

Ejemplo 182: Ácido 2-Fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-

metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

15 El compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B usando el compuesto del Ejemplo 181

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 Rf = 0,20

20 RMN DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H) , 3,75 (s,3H) , 4,40 (m,2H) , 5,20 (s,2H) , 6,90 (m,2H) , 7,30 (m,4H) , 7,60 (d,1H) , 7,80 (m,1H) , 8,30 (m,1H) , 8,70 (s,1H) , 9,2 (s,1H) , 13,2 (s,1H)

M P = 160 °C

HPLC 100 %

Ejemplo 183 2-dimetilamino- etil éster del ácido 2-Metoxi 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-

5 **1,4-**

dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 Rf = 0,20

RMN CDCl₃ ¹H δ (ppm) 2,3 (s,6H) , 2,60 (m,2H) , 3,60 (s,
3H) , 3,75 (s,3H) , 3,85 (s,3H) , 4,35 (m,2H) , 4,55 (m,2H) ,
10 5,25 (s,2H) , 6,50 (m,1H) , 6,80 (m,2H) , 7,10 (d,1H) , 7,25
(m,4H) , 7,70 (d,1H) , 8,25 (m,1H) , 8,5 (s,1H)

M P = 130 °C

HPLC 97,3 %

Ejemplo 184 2-dimetilamino- etil éster del ácido 4-[6-(4-
15 **Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-**
dihidro-2H quinazolin-3-ilmetil]-2-metil-
benzoico

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 Rf = 0,60

RMN CDCl_3 ^1H δ (ppm) 2,3 (s,6H) , 2,55 (s,3H) , 2,70 (m,2H) , 3,60 (s, 3H) , 3,80 (s,3H) , 4,40 (m,2H) , 4,60 (m,2H) , 5,20 (s,2H) , 6,60 (s,1H) , 6,80 (m,2H) , 7,30 (m,5H) , 7,80 (m,1H) , 8,30 (m,1H) , 8,5 (s,1H)

5 M P = 146 °C

HPLC 99 %

Ejemplo 185: 4-metoxi-bencilamida del ácido 1-Metil-2,4-dioxo-

10 3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico.

TLC CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0,30

15 RMN .DMSO ^1H δ (ppm) 3,2 (m,1H) , 3,55 (s, 3H) , 3,70 (s,3H) , 4,40 (d,2H) , 5,20 (s,2H) , 6,90 (m,2H) , 7,25 (m,2H) , 7,40 (m,2H) , 7,55 (m,1H) , 7,70 (m,2H) , 8,30 (m,1H) , 8,60 (s,1H) , 9,2 (m,1H)

M P = 305 °C

HPLC 100 %

20 Ejemplo 186: Ácido {4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-

**2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-
fenil}-**

acético

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 90/10 R_f = 0,35

5 **RMN** DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (m,5H) , 3,70 (s,3H) , 4,40
(d,2H) , 6,80 (d,2H) , 7,20 (m,4H) , 7,40 (d,2H) , 7,60
(d,1H) , 8,30 (d,1H) , 8,60 (s,1H) , 9,2 (t,1H)

IR = 1717, 1645, 1619, 1501, 1298, 1240, 823, 750

HPLC 100 %

10 **Ejemplo 187** **(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-
Metil-3-(1-naftalen-1-il-etil)-2,4-dioxo-
1,2,3,4-**

tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,58

15 **RMN** DMSO ¹H δ (ppm) 2,0 (d3H) , 3,45 (s, 3H) , 4,40
(d,2H) , 6,00 (s,2H) , 6,80-6,95 (m,4H) , 7,4-7,50 (m,3H) ,
7,55 (t,1H) , 7,85-8,0 (m,4H) , 8,20 (d,1H) , 8,6 (s,1H) ,
9,15 (t,1H)

IR 1656, 1618, 1503, 1440, 1254, 1040, 777, 754 cm⁻¹

20 **M P** = 157 °C

HPLC 96,2 %

Ejemplo 188 **Ácido** **4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-**
2,4-

5

dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-
ilmetil]-benzoico

A una solución mezclada 0,5 g (0,9 mmol) del compuesto
obtenido en el Ejemplo 169 en 50 ml de diclorometano se
agregan 5 ml de ácido trifluorocético. La mezcla se revuelve
durante la noche a temperatura ambiente y se agregan 60 ml de
10 éter. EL producto se cristaliza y luego de la filtración se
obtiene 0,44 g (rendimiento 100%) del compuesto deseado.

TLC CH₂Cl₂ / MeOH 95/5 R_f = 0,60

¹H NMR DMSO δ (ppm) 3,65 (s,3H), 3,75 (s,3H), 4,45 (d,2H),
5,25 (s,2H), 6,90 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,50 (d,2H), 7,90
15 (d,2H), 8,5 (s,1H), 8,95 (s,1H), 9,20 (t,1H), 12,85 (bs,1H)

IR 3388, 1715, 1662, 1475, 1442, 1247, 791 cm⁻¹

M P = 264,4 °C

HPLC 98,9 %

Ejemplo 189 . (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-
20 **Fluoro-**

**bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
quinazolina-6-carboxílico**

A 0,5 g (1,5 mmol) del compuesto de la Preparación D en
5 dimetilformamida (10 ml) se agregan EDAC HCl 0,38g (1,9
mmol), HOBT 0,27 g (1,9 mmol), seguido de 4-piridil-
bencilamina 0,21 g (1,9 mmol) La mezcla se revuelve durante
48 horas a temperatura ambiente antes de agregarle agua (20
ml) y extraerla con acetato de etilo (2 x 20 ml) A las capas
10 orgánicas combinadas se las lava con una solución acuosa
saturada de NaCl (4 x 20 ml), y se las seca con MgSO₄ producto
sólido rescristalizado en acetato de etilo caliente para
obtener 0,13 g (rendimiento 20%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 419,2 [M]⁺

15 **Análisis CHN (%)** Calculado C, 66,02, H, 4,58, N, 13,39
(%) Encontrado C, 65,73, H, 4,47, N, 13,36

**Ejemplo 190. (2-metoxi-piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-
(3-**

**Fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
20 tetrahydro-
quinazolina-6-carboxílico.**

0,10 g (rendimiento 17%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando 2-metoxi-4-piridil-bencilamina

MS m/z (APCI, AP+) 449,2 [M]⁺

5 Analisis CHN C₂₄H₂₁FN₄O₄ 0 1 H₂O

Calculado (%) C, 64,02, H, 4,75, N, 12,44

Encontrado (%) C, 63,66, H, 5,07, N, 12,16

Ejemplo 191. (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Fluoro-

10 **bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

0,11 g (rendimiento 26%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 189, pero usando 3-piridil-bencilamina

15 MS m/z (APCI, AP+) 419,1 [M]⁺

CHN Analisis C₂₃H₁₉FN₄O₃ 1,2 H₂O

(%) Calculado C, 62,78, H, 4,90, N, 12,73

(%) Encontrado C, 62,75, H, 4,90, N, 12,73

Ejemplo 192 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-Fluoro-bencil)-

20

**1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-
6-
carboxílico.**

0,12 g (rendimiento 35%) del compuesto deseado se obtiene de
5 acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando 4-
metoxi-bencilamina

MS m/z (APCI, AP+) 448,1 [M]⁺

Analisis CHN C₂₅H₂₂FN₃O₄ 0,1 H₂O

Calculado (%) C, 66,84, H, 4,98, N, 9,35

10 Encontrado (%) C, 66,57, H, 4,83, N, 9,03

**Ejemplo 193 3-metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-Fluoro-
bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico.**

0,20 g (rendimiento 59%) del compuesto deseado se obtiene de
15 acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando 3-
metoxi-bencilamina

MS m/z (APCI, AP+) 448,1 [M]⁺

Analisis CHN C₂₅H₂₂FN₃O₄

Calculado (%) C, 67,11, H, 4,96, N, 9,39

20 Encontrado (%) C, 66,82, H, 4,87, N, 9,11

Ejemplo 194 (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 1-Etil-3-(3-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6 carboxílico

5 0,13 g (rendimiento 20%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto de la Preparación E y 4-piridil-bencilamina

MS m/z (APCI, AP+) 433,2 [M]⁺

Analisis CHN

10 Calculado (%) C, 66,66, H, 4,89, N, 12,96

Encontrado (%) C, 66,26, H, 4,71, N, 12,78

Ejemplo 195. (piridín-3-ilmetil)-amida del ácido 1-Etil-3-(3-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

15 0,18 g (rendimiento 51%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto de la Preparación E y 3-piridil-bencilamina

MS m/z (APCI, AP+) 433,1 [M]⁺

Analisis CHN

Calculado (%) C, 66,66, H, 4,89, N, 12,96

Encontrado (%) C, 66,43, H, 5,03, N, 12,84

Ejemplo 196: 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Bromobencil)-

5 **1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-**
quinazolina-6-
carboxílico.

Paso 1 3-(4-bromobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidroquinazolina-6-carboxilato de metilo

10

4,6 g (rendimiento 59%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 1 de la Preparación D, pero usando 4-bromobencil isocianato

MS m/z (APCI, AP+) 388,9 [M]⁺

15 **Análisis CHN**

Calculado (%) C, 52,46, H, 3,37, N, 7,20

Encontrado (%) C, 52,16, H, 3,30, N, 7,30

Paso 2 1-metil-3-(4-bromobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidroquinazolina-6-carboxilato de metilo

20

1,49 g (rendimiento 71%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 de la Preparación D, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1

MS m/z (APCI, AP+) 404,9 [M]⁺

5	Analisis CHN	Calculado (%)	C, 53,62, H, 3,75, N, 6,95
		Encontrado (%)	C, 53,24, H, 3,71, N, 6,84

Paso 3 Ácido 1-Metil-3-(4-bromobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahydroquinazolina-6-carboxílico

10

1,3 g (rendimiento 87%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 2

MS m/z (APCI, AP+) 388,9 [M]⁺

15	Analisis CHN	Calculado (%)	C, 52,46, H, 3,37, N, 7,20
		Encontrado (%)	C, 52,12, H, 3,30, N, 7,11

Paso 4 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-Bromo-bencil)-1-

metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico.

20

0,24 g (rendimiento 76%) el compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 3 y 4-metoxi-bencilamina

5 MS m/z (APCI, AP+) 508 [M]⁺

Analisis CHN C₂₅H₂₂BrN₃O₄ 0,2 H₂O

Calculado (%) C, 58,65, H, 4,41, N, 8,21

Encontrado (%) C, 58,32, H, 4,32, N, 8,12

10 **Ejemplo 197. (2-metoxi-piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-**

Bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

15 0,22 g (rendimiento 33%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 3 y 2-metoxi-4-piridil-bencilamina

20 RMN DMSO ¹H □ (ppm) 3,52 (3H,s), 3,79 (3H,s), 4,43 (2H,d), 5,09 (2H,s), 6,66 (1H,s), 6,89 (1H,d), 7,26-7,56 (5H,m), 8,06 (1H,d), 8,24-8,26 (1H,m), 8,61(1H,m), 9,31 (1H,t)

MS m/z (APCI, AP+) 509 [M]⁺

Ejemplo 198 (piridin-3-ilmetil)-amida el ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico

Paso 1 3-(3,4-difluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxilato de metilo

El compuesto se obtiene con el 51% del rendimiento de acuerdo con el procedimiento del Paso 1-5 al Paso 2-5 de la Preparación B usando como sustratos el compuesto de la Preparación A y 3,4-difluorobencilamina

RMN DMSO ¹H (ppm) 3,86 (3H,s), 5,05 (2H,s), 6,66 (1H,s), 7,18-7,43 (4H,m), 8,18 (1H,dd), 8,47 (1H,s)

MS m/z (APCI, AP+) 347,1 [M]⁺

Paso 2 1-metil-3-(3,4-difluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxilato de metilo

1,5 g (rendimiento 72%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 de la Preparación D, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1

MS m/z (APCI, AP+) 361,0 [M]⁺

Analisis CHN Calculado (%) C, 60,00, H, 3,92, N, 7,77
Encontrado (%) C, 60,05, H, 3,85, N, 7,72

**Paso 3 Ácido 1-Metil-3-(3,4-difluoro-bencil)-2,4-dioxo-
 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico**

5

1,1 g (rendimiento 82%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 2

MS m/z (APCI, AP+) 437,0 [M]⁺

10 **Analisis CHN Calculado (%)** C, 58,96, H, 3,49, N, 8,09
Encontrado (%) C, 58,67, H, 3,99, N, 7,27

Paso 4 (piridín-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazolina-6-carboxílico

15

0,48 g (rendimiento 79%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 3 y 3-piridil-bencilamina

20 **MS m/z (APCI, AP+) 437,1 [M]⁺**

Analisis CHN C₂₃H₁₈F₂N₄O₃ 0,2 H₂O

Calculado (%) C, 62,78, H, 4,21, N, 12,73

Encontrado (%) C, 62,50, H, 4,13, N, 12,82

5 **Ejemplo 199 · (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

0,23 g (rendimiento 38%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 198 y 4-piridil-bencilamina

10 **MS m/z (APCI, AP+) 437,1 [M]⁺**

Analysis CHN C₂₃H₁₈F₂N₄O₃

Calculado (%) C, 63,30, H, 4,16, N, 12,84

Encontrado(%) C, 63,19, H, , 07, N, 12,81

15 **Ejemplo 200 : 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(3,4-Difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

0,11 g (rendimiento 39%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el

compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 198 y 4- metoxi-bencilamina

MS m/z (APCI, AP⁺) 466,2 [M]⁺

Analysis CHN C₂₅H₂₁F₂N₃O₄

5 Calculado (%) C, 64,51, H, 4,55, N, 9,03

Encontrado (%) C, 64,41, H, 4,53, N, 8,87

Ejemplo 201 (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-

10 fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico

Paso 1 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxilato de metilo

15 El compuesto se obtiene con el 18,1% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento del Paso 1-5 a 2-5 de la Preparación B, usando como sustratos el compuesto de la Preparación A y 3-cloro-4-fluorobencilamina

MS m/z (APCI, AP⁺) 361,0 [M]⁺

Paso 2 1-metil-3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-
carboxilato
de metilo.

5

0,5 g (rendimiento 72%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2 de la Preparación D, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 1

MS m/z (APCI, AP+) 377,0 [M]⁺

10	Analisis CHN	Calculado (%)	C, 57,38, H, 3,75, N, 7,44
		Encontrado (%)	C, 57,34, H, 3,73, N, 7,27

Paso 3 Ácido 1-Metil-3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-2,4-
dioxo-

1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico

15

0,45 g (rendimiento 92%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Paso 2-4 de la Preparación B, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 2

MS m/z (APCI, AP+) 363,0 [M]⁺

20	Analisis CHN	Calculado (%)	C, 56,29, H, 3,33, N, 7,72
		Encontrado (%)	C, 56,24, H, 3,21, N, 7,64

Paso 4. (piridín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-

fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

5

0,17 g (rendimiento 69%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto obtenido en el anterior Paso 3 y 4-piridil-bencilamina

10 MS m/z (APCI, AP+) 453,1 [M]⁺

Analisis CHN C₂₃H₁₈F₂N₄O₃ 1,1 H₂O

Calculado (%) C, 58,44, H, 4,31, N, 11,85

Encontrado (%) C, 58,23, H, 4,23, N, 11,75

15 Ejemplo 202 : 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6- carboxílico

20 0,21 g (rendimiento 80%) del compuesto deseado se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 189, pero usando el compuesto obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 201 y 4-metoxi-bencilamina

MS m/z (APCI, AP+) 482,1 [M]⁺

Analysis CHN C₂₅H₂₁ClFN₃O₄

Calculado (%) C, 62,31, H, 4,39, N, 8,72

Encontrado (%) C, 62,12, H, 4,37, N, 8,51

- 5 **Ejemplo 203 : 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato (2-hidroxi-etil)-trimetil-amonio.**

- 10 A una suspensión de 0,5 g (1,05 mmol) del compuesto del
Ejemplo 34 en metanol caliente se agrega 0,22g (1,03 mmol)
bicarbonato de colina La mezcla se calienta al reflujo
durante 1 hora Se enfría y se concentra El sólido resultante
se cristaliza desde el etanol para proporcionar 0,41 g
15 (rendimiento 68%) del compuesto deseado

Analysis CHN C₃₁H₃₆N₄O₇ 0,5 H₂O

Calculado (%) C, 63,58, H, 6,37, N, 9,57

Encontrado (%) C, 63,32, H, 6,58, N, 9,57

Ejemplo 204 Hemisal de calcio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

A una suspensión de 0,5 g (1,05 mmol) del compuesto del
5 Ejemplo 34 en tetrahidrofurano caliente se le agregan 1,05 ml 1,00 N de NaOH La mezcla se agita durante 0,5 horas y se agrega CaCl₂ 0,058 g (0,525 mmol) en una porción La mezcla se agita durante 2 horas y luego se concentra Se agrega etanol y se filtra El secado a 88°C en un horno al vacío por 72 horas
10 proporciona 0,49 g (Rendimiento 94%) del compuesto deseado

Análisis CHN C₅₂H₄₄CaN₆O₁₂ 1,0 H₂O

(%)Calculado C, 62,27, H, 4,62, N, 8 38

(%)Encontrado C, 61,95, H, 4,70, N, 8,34

15 Ejemplo 205 . Hemisal de magnesio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico

A una suspensión de 0,5 g (1,05 mmol) del compuesto del
Ejemplo 34 en tetrahidrofurano caliente se le agrega 1,05 ml
20 1,00 N de NaOH La mezcla se agita durante 0,5 horas y se agrega MgCl₂ 0,052 g (0,525 mmol) en una porción La mezcla se

agita durante 2 horas y luego se concentra. Se agrega etanol y se filtra. Secado a 88°C en un horno al vacío por 72 horas proporciona 049 g (Rendimiento 96%) del compuesto deseado

Análisis CHN: $C_{52}H_{44}MgN_6O_{12} \cdot 1,0 H_2O$

5 (%)Calculado C, 63,26, H, 4,70, N, 8,51

(%)Encontrado C, 63,07, H, 4,89, N, 8,50

Ejemplo 206. (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

10 Paso 1 (Piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

A una suspensión del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 33 (1,00 g, 4,54 mmol), EDAC (1,13 g, 5,90 mmol), HOBT (0,675 g, 5,00 mmol) en 20 ml de DMF se agrega una solución de 4-aminometilpiridina (0,507 ml, 5,00 mmol) La suspensión naranja claro se
5 agita durante la noche a temperatura ambiente Después de 24 horas, se concentra la mezcla de reacción ofreciendo un sólido color hueso Posteriormente, los sólidos se lavan con 10 ml de acetato de etilo, Na₂CO₃ saturada, y 10 ml de H₂O para proporcionar 1,20 g (rendimiento 85,7%) de producto
10 Punto de fusión 141-145 °C
MS(APCI+) m/z 309,1 (MH⁺)

Paso 2. (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
quinazolina-6-carboxílico

15

A una suspensión del compuesto obtenido en el Paso 1 anterior (0,200 g, 0,645 mmol) en 6 ml de DMF se le agrega Cs₂CO₃ (0,630 g, 1,93 mmol) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se agrega a la mezcla de reacción una solución de
20 bromouro de 4-clorobencilo (0,132 g, 0,645 mmol) en 2 ml de DMF por goteo y se agita durante toda la noche Se filtran los sólidos blancos (sal de cesio) y se concentra la reacción La

suspensión obtenida se diluye con 10 ml de acetato de etilo y se vuelve a filtrar. Se concentra el filtrado y el triturado con 10 ml de acetato de etilo proporciona 0,26 g (rendimiento 92,9%) de un sólido blanco correspondiente al compuesto deseado.

Punto de fusión 228-230 °C

Análisis CHN $C_{23}H_{19}N_4O_3Cl_1$

(%)Calculado C, 63,52, H, 4,40, N, 12,88

(%)Encontrado C, 63,40, H, 4,41, N, 12,84

10 **Ejemplo 207. (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

0,2 g del compuesto deseado (rendimiento 74.1%) se obtienen de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 206, Pasos 1 y 2, pero en el Paso 2 se utiliza bromuro de 4-fluorobencilo.

Punto de fusión 210-212 °C,

Análisis CHN $C_{23}H_{19}N_4O_3F_1$

(%)Calculado C, 66.02, H, 4.58, N, 13.39

20 (%)Encontrado C, 65,74, H, 4,60, N, 13,03

Ejemplo 208: (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

5 **Paso 1 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico**

1,18 g del compuesto deseado (rendimiento 83,7%) se obtienen de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 1 pero
10 se utiliza piridina de 3-aminometilo

MS (APCI+) m/z 309,1 (MH⁺),

¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,43 (s, 3H, NCH₃), 4,47 (d, J=5,86 Hz, 2H, NCH₂Ar), 7,31-7,34 (m, 1H, ArH), 7,48 (d, J=8,79 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, J=7,82 Hz, 1H, ArH), 8,20 (dd, J=8,79, 1,95
15 Hz, 1H, ArH), 8,42-8,43 (m, 1H, ArH), 8,53 (d, J=2,20 Hz, 2H, ArH), 9,30 (t, J=5,62, 1H, ArH), 11,65 (s, 1H, NH),

Paso 2 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
20 **quinazolina-**

6-carboxílico

Se obtienen 0,25 g del compuesto deseado (rendimiento 82,6%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 2 pero se utiliza el compuesto obtenido en el Paso 1 anterior y bromuro de 4-fluorobencilo

5 Punto de fusión 166-168 °C

Anal calculado para $C_{23}H_{19}N_4O_3F_1$ C, 65,79, H, 4,60, N, 13,34

Encontrado C, 65,40, H, 4,40, N, 13,18

Ejemplo 209: (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-

10 **6-carboxílico**

Se obtienen 0,25 g del compuesto deseado (rendimiento 89,3%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 2, pero se utiliza el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 208 y bromuro de 4-clorobencilo

15 Punto de fusión 173-175 °C

Anal (%) Calculado para $C_{23}H_{19}N_4O_3Cl_1$ C, 62,77, H, 4,48, N,

12,73 Encontrado C, 62,39, H, 4,46, N, 12,71

Ejemplo 210 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-

20 **6-carboxílico**

Paso 1 3-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

Se obtienen 1 29 g del compuesto deseado (rendimiento 83,8%)
5 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 206, Paso 1, pero se utiliza 3-metoxibencil amina

Punto de fusión 235-238°C

Paso 2 3-metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

Se obtienen 0,25 g del compuesto deseado (rendimiento 95%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Pasos 2, pero se utiliza el compuesto obtenido en el Paso 1 anterior y bromuro de 4-fluorobencilo

15 **Punto de fusión 176-178°C**

Anal (%) Calculado para $C_{25}H_{22}N_3O_4F$ C, 67,11; H, 4,96, N, 9,39 Encontrado C, 66,99, H, 4,99, N, 9,18

Ejemplo 211 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-

20 **6-carboxílico**

Se obtienen 0,25 g del compuesto deseado (rendimiento 92%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 2, pero se utiliza el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 210 y bromuro de 4-clorobencilo

5 Punto de fusión 178-180 °C

Anal (%) Calculado para $C_{25}H_{22}N_3O_4Cl_1$ C, 64,60, H, 4,79, N, 9,04 Encontrado C, 64,22, H, 4,72, N, 8,84

Ejemplo 212: (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico

Paso 1 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico

15 Se obtienen 1,00 g del compuesto deseado (rendimiento 76,9%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 1, pero se utiliza (2-metoxi-piridin-4-il)-metilamina

Punto de fusión 215-218 °C

MS (APCI+) m/z 339,1 (MH⁺)

Paso 2 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico

5 Se obtienen 0,07 g del compuesto deseado (rendimiento 26,5%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 2, pero se utiliza el compuesto obtenido en el Paso 1 anterior y bromuro de 4-fluorobencilo

Punto de fusión 174-175 °C

10 **Anal (%)** Calculado para $C_{24}H_{21}N_4O_4F$ C, 64,20, H, 4,73, N, 12,48 Encontrado C, 63,88, H, 4,73, N, 12,08

Ejemplo 213 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico

15 **tetrahydroquinazolina-**

6-carboxílico

Se obtienen 0,09 g del compuesto deseado (rendimiento 33%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Paso 2, pero se utiliza el compuesto obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 212 y bromuro de 4-clorobencilo

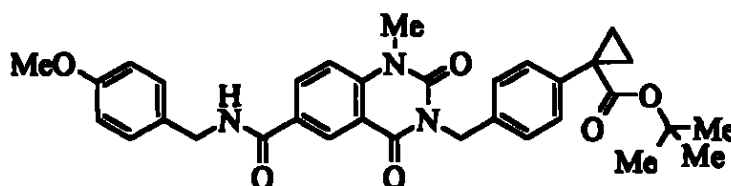
20 **bromuro de 4-clorobencilo**

Punto de fusión 169-170 °C

Anal (%) Calculado para $C_{24}H_{21}N_4O_4Cl_1$ C, 62,02, H, 4,61, N, 11,98
Encontrado C, 62,01, H, 5,01, N, 11,70

Ejemplo 214. ter-Butil 1-{4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4

5 **-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil)-ciclopropanocarboxilato**



Se obtienen 0,35 g del compuesto deseado (rendimiento 67%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 206, Pasos 1 a 2, pero en el Paso 1 se utiliza 4-metoxi-bencilamina y en el Paso 2 se utiliza ter-butyl 1-(4-bromometil-fenil)-ciclopropanocarboxilato

Punto de fusión 148-149 °C

Anal (%) Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_6$ C, 68,88, H, 6,24, N, 7,30
15 Encontrado C, 68,49, H, 6,29, N, 7,21

Ejemplo 215. Ácido 1-{4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-

2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil)-ciclopropanocarboxílico

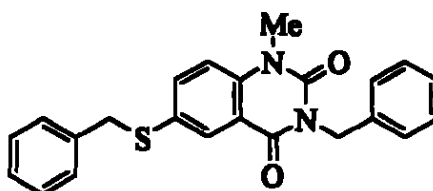
A una solución del compuesto del Ejemplo 214 (0,35 g, 0,61 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se agregan 2 ml de TFA. La solución amarilla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra la mezcla de reacción y el triturado con éter dietílico proporciona 0,25 g (rendimiento 79%) de un sólido blanco correspondiente al compuesto deseado.

Punto de fusión 179-181°C

Anal (%) Calculado para C₂₉H₂₇N₃O₅: C, 66,22, H, 5,35, N, 7,77

Encontrado C, 66,61, H, 5,40, N, 8,04

10 **Ejemplo 216: 3-Bencil-6-bencil-1-metil-1H-quinazolina-2,4-diona**



Paso 1 Ácido 5-yodo-2-metilamino-benzoico

A una solución de ácido N-metilantranílico (5,00 g, 3,31 mmol) en 30 ml de ácido acético se agregan 60 ml of H₂O e I₂ (8,39 g, 3,31 mmol) en forma de porción durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita por 2 días a temperatura ambiente. Después de 48 horas, el producto se seca.

y se lava o con 30 ml de H₂O El licor madre se concentra ofreciendo más producto

Peso 7,3 g, Rendimiento = 80%

Punto de fusión 170-172 °C

5 MS(APCI+) m/z 276,0 (MH⁺)

Paso 2 3-Bencil-6-yodo-1-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

A una mezcla del compuesto obtenido en el Paso 1 anterior (0,50 g, 1,9 mmol), isotiocianato (0,236 g, 1,58 mmol), y
10 CF₃CO₂Ag (0,838 g, 3,80 mmol) se agrega lentamente Et₃N La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 1,5 horas Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra sulfato de plata y dicho filtrado se concentra, ofreciendo un aceite marrón El producto se purifica mediante cromatografía sobre
15 gel de sílice (etilo acetato/hexano 20/80) para proporcionar 0,300 g (48 0%) de un sólido blanco

Punto de fusión 149-150°C

MS(APCI+) m/z 391,0 (MH⁺)

Paso 3 3-Bencil-6-bencilulfanil-1-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

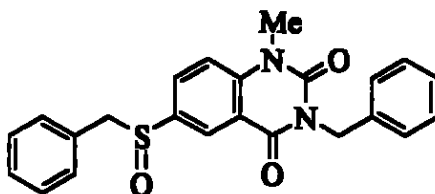
20

A una mezcla de KHCO_3 (0,009 g, 0,089 mmol), PPh_3 (0,007 g, 0,027 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (0,033 g, 0,089 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,002 g, 0,009 mmol), luego de purgarla con N_2 por 5 min, se agrega una solución del compuesto del Paso 2 anterior (0,035 g, 0,089 mmol) y éster S-bencílico del ácido butil-tiocarbámico (0,020 g, 0,089 mmol) en 5 ml de dioxano a temperatura ambiente. Se calienta la solución a 100°C durante la noche. Pasadas las 24 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 20 ml de acetato de etilo, se filtra por una lámina de celita, se lava con H_2O (2x5 ml), se concentra y proporciona un aceite amarillo. El triturado con dietilo proporciona 0,025 g (rendimiento 72%) de un sólido amarillo correspondiente al compuesto deseado.

Punto de fusión $117\text{--}118^\circ\text{C}$

Anal (%) Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$ C, 69,66, H, 5,31, N, 7,06. Encontrado C, 69,26, H, 5,04, N, 6,93.

Ejemplo 217. 3-Bencil-1-metil-6-fenilmetanosulfinil-1H-quinazolina-2,4-diona



A una solución del compuesto del Ejemplo 216 (0,050 g, 0,129 mmol) en 9 ml de anhidro CH_2Cl_2 se agrega ácido *m*-cloroperbenzoico (0,029 g, 0,127 mmol) a -5°C . Luego de agitarla a -5°C por 3 horas, la mezcla de reacción se congela con 20 ml de NaHCO_3 , mientras se encuentra en el baño de hielo. La capa orgánica se separa y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x20 ml). Las capas orgánicas se concentran y proporcionan un aceite amarillo. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 30/70) para proporcionar 0,070 g (rendimiento 33,7%) de un sólido blanco correspondiente al compuesto deseado.

Punto de fusión $182-183^\circ\text{C}$

Anal (%) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ C, 67,84, H, 5,03, N, 6,88. Encontrado C, 68,13, H, 4,86, N, 6,48.

Ejemplo 218 . 3-Bencil-1-metil-6-fenilmetanosulfonilo-1H-quinazolina-2,4-diona

A una solución del compuesto del Ejemplo 216 (0,133 g, 0,342 mmol) en 25 ml de anhidro CH_2Cl_2 se agrega ácido *m*-cloroperbenzoico (0,153 g, 0,685 mmol) a -5°C . Luego de agitar a -5°C por 5 min, se remueve el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3 horas. Se

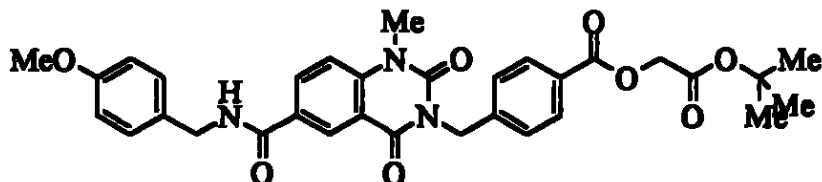
completa la reacción y se congela con 5 ml de NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separa y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran y proporcionan un aceite amarillo. El triturado con acetato de etilo proporciona 0,80 g (rendimiento 56%) de un sólido amarillo claro que corresponde al compuesto deseado.

Punto de fusión 173–175°C

Anal (%) alculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ C, 64,73, H, 4,89, N, 6,56

Encontrado C, 64,34, H, 4,72, N, 6,18

10 **Ejemplo 219** ter-butoxicarbonilmetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]- benzoico



A 0,40 g (0,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 en dimetilformamida (10 ml) se agrega di-isopropiletilamina 0,13g (1,0mmol) y luego cloruro de ter-butilacetilo 0,18 g (1,18 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío, luego se diluye con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lava con una

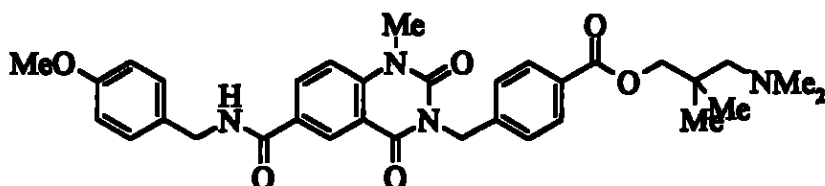
solución acuosa saturada de NaCl (2x20 ml), se seca con MgSO₄, y se purifica por cromatografía flash (eluyente de hexano /EtOAc) para proporcionar 0,11 g (rendimiento 23%) del compuesto deseado

5 MS m/z (APCI, AP+) 588,4 [M]⁺

(%) de análisis CHN C₃₂H₃₃N₃O₈ 1,8 H₂O Calculado C, 61,97, H, 5,61, N, 6,70 Encontrado C, 61,58, H, 5,61, N, 6,70

Ejemplo 220: Dimetilamino-dimetil-propil

éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-
10 metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
quinazolina-3-ilmetil]- benzoico



A 0,50 g (1,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 en
dimetilformamida (20 ml) se agrega EDAC HCl 0,39g (2,1 mmol),
15 HOBT 0,28 g (2,1 mmol), y luego dimetilamino-dimetil-propan-1-
ol 0,27 g (2,1 mmol) La mezcla se agita durante toda la noche
a temperatura ambiente antes de agregarle agua (20 ml) y
extraerla con acetato de etilo (2 x 20 ml) Las capas
orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada

de NaCl (4x20 ml), y se secan con MgSO₄. El producto crudo se disuelve en EtOAc/MeOH y se agrega éter saturado con HCl. Luego de la concentración y solidificación en EtOAc, se obtienen 0,49 g (rendimiento 43%) del compuesto deseado.

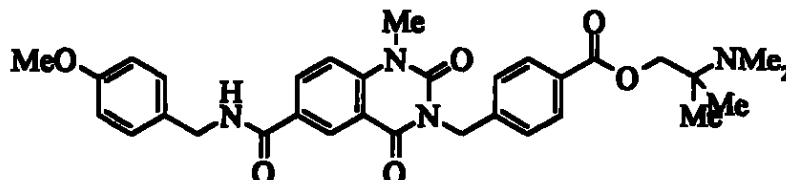
5 MS m/z (APCI, AP+) 587 0 [M]⁺

(%) de análisis CHN C₃₃H₃₈N₄O₆ 1,0 HCl 1,2 H₂O Calculado C, 61,40, H, 6,48, N, 8,68 Encontrado C, 61 01, H, 6,31, N, 8,99

Ejemplo 221 Dimetilamino-metil-propil

10 éster del ácido

4-[6-(4-metoxi-benzilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]-benzoico



15 A 0,50 g (1,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 en dimetilformamida (20 ml) se agrega EDAC HCl 0,39g (2,1 mmol), HOBT 0,28 g (2,1 mmol), y luego dimetilamino-metil-propan-1-ol 0,24 g (2,1 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente antes de agregarle agua (20 ml) y
20 extraerla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas

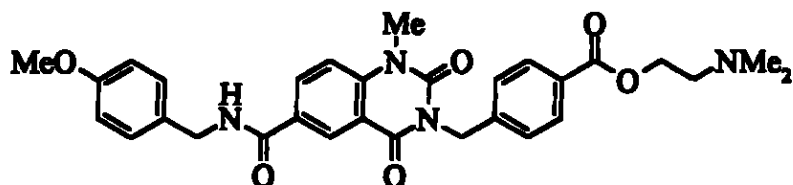
orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (4x20 ml), y se secan con MgSO₄. El producto crudo se disuelve en EtOAc/MeOH y se agrega éter saturado con HCl. Luego de la concentración y solidificación en EtOAc, se

obtienen 0,21 g (rendimiento 21%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 573 2 [M]⁺

(%) de análisis CHN C₃₂H₃₆N₄O₆ 1,0 HCl 0,48 H₂O Calculado C, 62,22, H, 6,19, N, 9,07 Encontrado C, 61,82, H, 6,00, N, 9,16

Ejemplo 222 2-Dimetilamino-etil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]- benzoico



A 0,73 g (1,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 en dimetilformamida (10 ml) se agrega EDAC HCl 0,38g (2,0 mmol), HOBT 0,27 g (2,0 mmol), y luego dimetilamino-propan-1-ol 0,18 g (2,0 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente antes de agregarle agua (20 ml) y extraerla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada

313

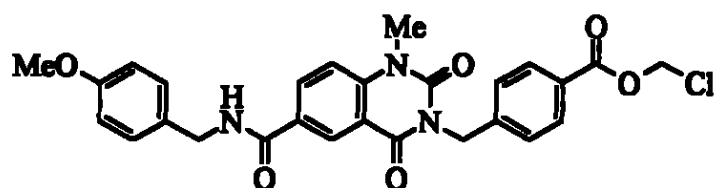
de NaCl (2x20 ml), y se secan con MgSO₄. El producto crudo se solidifica en EtOAc para proporcionar 0,49 g (rendimiento 60%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 545 3 [M]⁺

5 (%) de análisis CHN C₃₀H₃₂N₄O₆ 0,25 H₂O Calculado C, 65,62, H, 5,97, N, 10,20 Encontrado C, 65,62, H, 5,92, N, 10,23

Ejemplo 223 Clorometil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]- benzoico

10



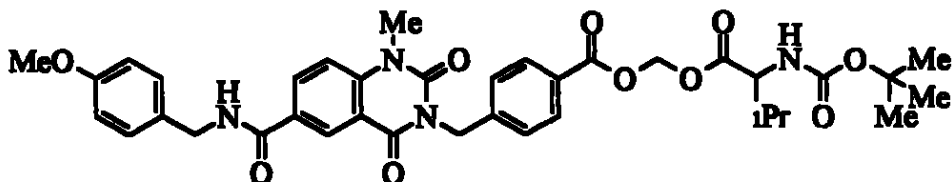
A 1,0 g (2,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 en dimetilformamida (15 ml) se agrega di-isopropiletilamina 0,47g (3,6 mmol) y luego cloro-yodometano 1,86 g (10,5 mmol). La
 15 mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente antes de diluirla con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lava con agua (1x10 ml) solución acuosa saturada de NaCl (2x10 ml), y MgSO₄ seco. Luego de una solidificación en éter se obtienen 0,29 g (rendimiento 26%) del compuesto
 20 deseado

MS m/z (APCI, AP+) 522 2 [M]⁺

(%) de análisis CHN C₂₇H₂₄ClN₃O₆ Calculado C, 62,13, H, 4,63, N, 8,05 Encontrado C, 62,08, H, 4,61, N, 7,95

Ejemplo 224. 2-Ter-butoxicarbonilamino-3-

5 **metil-1-butanoxiloximetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]- benzoico**



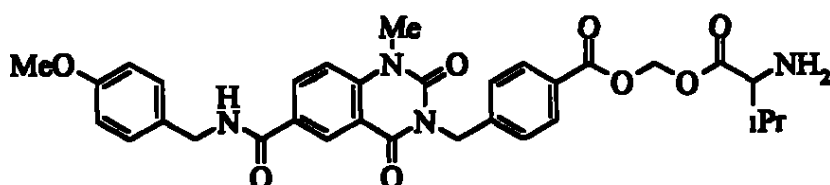
A 0,39 g (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 223 en
 10 dimetilformamida (10 ml) se agrega di-isopropiletilamina 0,12g
 (0,96 mmol) y luego t-butoxicarbonil-leucina 0,21 g (0,96
 mmol) La mezcla se agita durante toda la noche a 60-70C
 durante 12 horas, se enfría y se diluye con acetato de etilo
 (20 ml) La capa orgánica se lava con agua (1 x 10 ml), 5% de
 15 solución acuosa de NaHCO₃ a (1x10 ml), se satura con NaCl
 acuosa (1x10 ml), se seca con MgSO₄, y se purifica por
 cromatografía flash (eluyente de hexano/EtOAC) para
 proporcionar 0,14 g (rendimiento 25%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 701,3 [M - Boc]⁻

(%) de análisis CHN $C_{37}H_{42}N_4O_{10}$ Calculado C, 61,97, H, 5,61, N, 6,70 Encontrado C, 61,58, H, 5,61, N, 6,70

Ejemplo 225 Clorhidrato de 2-amino-3-metil-

**butanoiloximetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-
5 bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
quinazolina-3-ilmetil]- benzoico**



A 0,14 g (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 224 en dioxano (10 ml) se agrega 1,0 M de HCl en éter (10 ml) El gas HCl se
10 deja burbujear durante 2 minutos y luego la mezcla se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente Después de su concentración y triturado en EtOAc, se obtienen 0,039 g (rendimiento 30%) del producto deseado

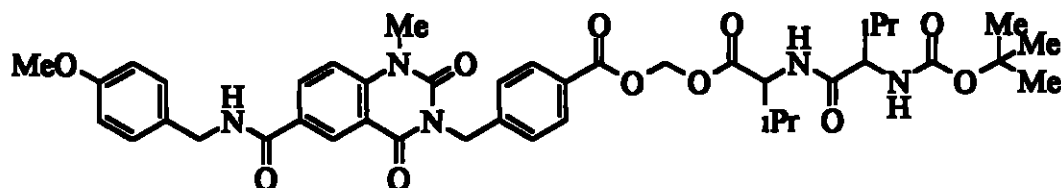
MS m/z (APCI, AP+) 603 2 [M]⁺

15 (%) de análisis CHN $C_{37}H_{42}N_4O_{10}$ Calculado C, 61,97, H, 5,61, N, 6,70 Encontrado C, 61,58, H, 5,61, N, 6,70

Ejemplo 226 2-(2-Ter-butoxicarbonilamino-3-metil-

butanoilamino)-3-metil-butanoiloximetil éster del ácido 4-[6-

(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]- benzoico



Paso 1 Éster metílico del ácido 2-(2-ter-
5 butoxycarbonilamino-3-metil-butanoilamino)-3-metil-
butírico

A 1,3 g (5,9 mmol) de t-butoxicarbonil-leucina en
dimetilformamida (15 ml) se agrega EDAC HCl 1,4g (7,1 mmol),
HOBT 0,95 g (7,1 mmol), y luego NH₂-Leu-OMe 1,0 g (5,9 mmol)
10 La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la
noche antes de agregarle agua (20 ml) y extraerla con acetato
de etilo (2 x 20 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavan
un 10% de Na₂CO₃ acuosa (1 x 10 ml), solución acuosa saturada de
NaCl (2 x 20 ml), y se secan con MgSO₄ Una solidificación en
15 éter proporciona 1,05 g (rendimiento 53%) del compuesto
deseado

MS m/z (APCI, AP+) 331 2 [M]⁺

(%) de análisis CHN C₁₆H₃₀N₂O₅ Calculado C, 58,16, H, 9,15, N,
8,48 Encontrado C, 58,32, H, 9,24, N, 8,51

**Paso 2 Ácido 2-(2-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-
butanoilamino)-3-metil-**

butírico

A 0,4 g (1,2 mmol) del compuesto obtenido en el paso 1
5 anterior, en 3 l 1 metanol/agua/THF (10 ml) se agrega LiOH H₂O,
0,06 g (1,44 mmol) La mezcla se agita durante toda la noche
a temperatura ambiente Se divide entre agua (20 ml) y acetato
de etilo(30 ml) Las capas se separan y la capa acuosa se
hace ácida con 2 M HCl El producto se extrae con EtOAc (2 x
10 20 ml) se lava con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x
20 ml), y se seca con MgSO₄ La solidificación en éter
proporciona 0,22 g (rendimiento 58%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 317 2 [M]⁺
(%) de análisis CHN C₁₅H₂₈N₂O₅ Calculado C, 56,94, H, 8,92, N,
15 8,85 Encontrado C, 56,72, H, 8,89, N, 8,64

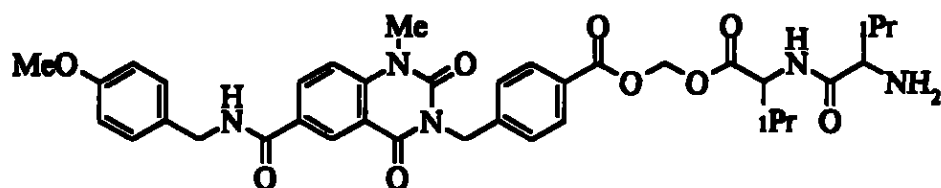
**Paso 3 2-(2-Ter-butoxicarbonilamino-3-
metil-butanoilamino)-3-metil-butanoiloximetil éster
del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-
1,4-dihidro-2H-**

quinazolina-3-ilmetil]- benzoico

A 0,29 g (0,56 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 223
en dimetilformamida (10 ml) se agrega di-isopropiletilamina

- 0,092g (0,72 mmol) y luego el compuesto obtenido en el Paso 2 anterior, 0,23 g (0,72 mmol) luego NaI (cat) La mezcla se agita durante la noche a 50°C por 18 horas Se enfría y se diluye con agua y se extrae con acetato e etilo (2 x 20 ml)
- 5 Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de NaHCO₃ (1 x 10 ml), se saturan con NaCl acuosa (3 x 10 ml) y se secan con MgSO₄ La solidificación en una mezcla de EtOAc/hexano proporciona 0,27 g (rendimiento 63%) del compuesto deseado
- 10 MS m/z (APCI, AP+) 800,4 [M - Boc]⁻
- (%) de análisis CHN C₃₇H₄₂N₄O₁₀ Calculado C, 62,91, H, 6,41, N, 8,73 Encontrado C, 62,59, H, 6,44, N, 8,39

- Ejemplo 227 2-(2-Amino-3-metil-butanoilamino)-3-metil-butanoiloximetil éster del
- 15 ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]- benzoico



A 0,25 g (0,31 mmol) del compuesto dek Ejemplo 226 en dioxano (10 ml) se agrega 1,0 de M HCl en éter (10 ml) El gas HCl se deja burbujear durante 2 minutos y luego la mezcla se agita 90 minutos a temperatura ambiente Después de la concentración y el trituado en EtOAc, se obtienen 0,12 g (rendimiento 55%) del compuesto deseado

MS m/z (APCI, AP+) 702,0 [M]⁺

(%) de análisis CHN C₃₇H₄₃N₅O₉ Calculado C, 63,33, H, 6,18, N, 9,98 Encontrado C, 62,99, H, 6,06, N, 9,72

10 Ejemplos 228 a 345

Estos compuestos se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 168 seguido del procedimiento del Ejemplo 169

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

5 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

10 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

20 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

- 5 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

- 10 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

- (2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]
- 15

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-

- 20 d

]pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

5 (2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

10 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

20

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida el ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

5 (2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

10 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

20 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

]pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

5 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

10 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] 15 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] 20 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

5 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

10 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

15 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

20 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

5 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

10 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

15 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

20 (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

5 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

10 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

]pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-clorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

20 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

5 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

10 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

15 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

20 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

5 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

10 (6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

20 (6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

5 (6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

10 (6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
15 pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

20 (6-Etoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

5 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

10 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] 15 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] 20 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

5 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

10 pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

20 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-clorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

5 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

10 (6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

15 (6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

20 pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

5 (6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

10 (6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

15 (2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

20 (2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

- 5 (2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]
pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

- 10 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

- 15 (2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]
pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

- 20 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

5 pirimidina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

10 (2-Metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

pirimidina-6-carboxílico,

y (2-metilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]

15 pirimidina-6-carboxílico

Ejemplos 345 a 461

Estos compuestos se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento
20 descripto para el Ejemplo 131

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico ,

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
20 quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (1-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(1-hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (1-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
15 carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
20 carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (2-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Hidroxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(2-Hidroxipiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (2-Hidroxipiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Hidroxipiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Hidroxipiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Hidroxipiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (1-Aminopiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Aminopiridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-diclorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(1-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico ,

(2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metilamino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

15 (1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

20

(1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
15 carboxílico,

(1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(1-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-
20 bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
15 carboxílico,

(2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico ,

(2-Etoxi-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
20 carboxílico,

(2-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

5 (2-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(2-Etoxí-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Yodo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

10 (2-Amino-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(2-Amino-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolína-6-
15 carboxílico,

(2-Amino-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-carboxílico,

(2-Amino-piridazín-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolína-6-
20 carboxílico,

(2-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (2-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Amino-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
15 carboxílico,

(2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-dicloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
20 carboxílico,

(2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

5 (2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

10 (2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

(2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
15 carboxílico,

(2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

y (2-Metil-piridazin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-
20 bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico

EJEMPLO 462

Evaluación de la actividad in vitro de los compuestos de la
fórmula (I) de acuerdo con la invención

La capacidad que tienen los compuestos de la fórmula (I) de la
invención para inhibir la metaloproteasa 13 de matriz se
5 evaluó mediante la medición de los valores IC₅₀ (concentración que se requiere para inhibir el 50% de la actividad enzimática) de acuerdo con el protocolo que se describe a continuación

Ensayo Tiopeptólido MMP13CD Se utiliza la proteólisis del
10 sustrato tiopeptólido Ac-Pro-Leu-Gli-tioester-Leu-Leu-Gli-OEt como control primario para determinar los valores IC₅₀ para los inhibidores de MMP1. Una reacción de 100 µl contiene 50 mM de HEPES, 10 mM de CaCl₂, pH 7,0 (RT), 1 mM de 5,5'-ditio-bis(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB), 100 µM de
15 sustrato, inhibidor en 2 0% de DMSO y 2 5 nM de enzima collagenasa-3 humana de dominio catalítico. Los inhibidores se controlan de 100 µM a 0,5 nM. El cambio en la absorción a 405 nm se monitorea continuamente por 10-15 minutos en un lector microplaca a temperatura ambiente. El porcentaje de la
20 velocidad de control en tratamientos inhibidos se determina

frente a la concentración de 1 inhibidor para calcular los valores IC₅₀

Tabla 1

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
5	0,193	30	0,009
6	0,183	31	1,7
7	0,021	32	0,017
8	1,87	33	0,003
9	0,366	34	0,026
10	0,049	35	0,157
11	0,167	36	0,6
12	1,32	37	0,75
13	0,005	38b	0,004
14	0,057	39	0,001
15	2,25	40	0,028
16	0,042	41	0,029
17	0,012	42	0,031
18	0,051	43	0,011

19d	0,7	44	0,004
20	0,015	45	0,007
21	0,009	46	0,0025
22b	0,01	47	1,21
24	0,051	48	0,016
25	0,3	49	0,007
26	0,096	50	0,096
27	0,029	51	0,062
28	0,009	52	0,014
29	0,028		

El examen de los resultados de la Tabla 1 muestra que los productos de la invención probados en el ensayo inhiben la metaloproteasa 13 de matriz de manera eficaz

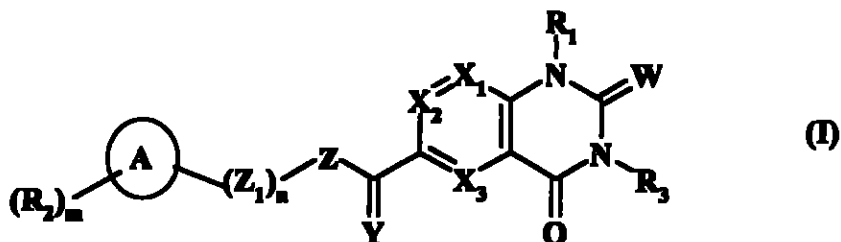
5 El protocolo descrito anteriormente se utilizó también para medir la actividad de los compuestos de la invención frente a MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, MMP12 y MMP14 Los valores IC₅₀ obtenidos en dichas MMPs a menudo resultaron superiores a 100 µM Los resultados señalan que los compuestos de la invención son inhibidores de MMP13 selectivos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- MONTANA J y BAXTER A , Current opinion in drug discovery and development, 2000, 3 (4), 353-361 [Opinión actual sobre el descubrimiento y desarrollo de drogas]
- 5 • CLARK IM et al , Current opinion in anti-inflammatory and immunomodulatory investigational drugs, 2000, 2 (1), 16-25 [Opinión actual sobre drogas antiinflamatorias e inmodulatorias de investigación]

Reivindicaciones

1-Un compuesto seleccionado de aquellos de fórmula (I)



donde

- 5 R_1 representa un grupo seleccionado de
- hidrógeno, amino,
 - (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_6) alquenilo, (C_3-C_6) alquinilo, mono (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo, di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo, arilo, aril (C_1-C_6) alquilo, heterociclo, y
- 10 cicloalquil (C_1-C_6) alquil de 3 a 6 miembros, los cuales son insustituídos o sustituidos con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de amino, (C_1-C_6) alquilo, ciano, halo (C_1-C_6) alquilo, $C(=O)OR_4$, OR_4 y SR_4 , donde R_4 representa hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo,
- 15 W representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo $=N-R'$, donde R' representa (C_1-C_6) alquilo, hidroxilo, o ciano,

X_1 , X_2 y X_3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $-C-R_6$ donde R_6 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, amino, mono (C_1-C_6) alquilamino, di (C_1-C_6) alquilamino, hidroxilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halógeno,

siempre que no más de dos de los grupos X_1 , X_2 y X_3 representen simultáneamente un átomo de nitrógeno,

Y representa un grupo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de azufre, $-NH$, y $-N(C_1-C_6)$ alquilo,

Z representa

- un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,
- o un grupo $-NR_7$ donde R_7 representa un grupo seleccionado del hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, aril (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo, y

- cuando Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo $-N(C_1-C_6)$ alquilo, Z representa de manera opcional un átomo de carbono insustituido o sustituido con un (C_1-C_6) alquilo, un arilo, un aril (C_1-C_6) alquilo, un heterociclo aromático o no aromático o un cicloalquilo,

n es un entero de 1 a 8 inclusive,

Z_1 representa $-CR_2R_3$, donde R_2 y R_3 , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado del hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halógeno, amino, OR_4 , SR_4 o $C(=O)OR_4$ en el cual R_4 representa un hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo,
5 y

- cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1 contiene de manera opcional uno o más enlaces múltiples,
- y/o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_1 puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno,
10 un átomo de azufre insustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido con un (C_1-C_6) alquilo,
- y cuando uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_1 se reemplaza por un átomo de azufre
15 insustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, entonces el grupo $-C(=Y)-Z-$ puede estar ausente de manera opcional en la fórmula general (I),

A representa un grupo seleccionado de

- monociclo de 5 o 6 miembros aromático o no aromático que
20 comprende entre 0 y 4 heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- biciclo, compuesto de dos anillos de 5 o 6 miembros, aromáticos o no aromáticos, que pueden ser idénticos o

diferentes, que comprende entre 0 y 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,

m es un entero de 0 a 7 inclusive,

el/los grupo(s) R_2 , que puede(n) ser idénticos o diferentes, se
 5 selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-CN$, NO_2 , SCF_3 , $-CF_3$,
 $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, SOR_{10} , $-SO_2R_{10}$,
 $(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$,
 $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ en los cuales

• X_5 representa un grupo seleccionado del oxígeno, azufre
 10 sustituido de manera opcional por uno o dos átomos de oxígeno,
 y nitrógeno sustituido por hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo,

• k es un entero de 0 a 3 inclusive,

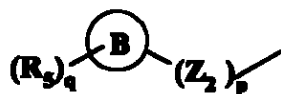
• R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se
 seleccionan del hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,

15 • X_4 representa un grupo seleccionado de un enlace simple, $-CH_2-$, átomo de oxígeno, átomo de azufre sustituido de manera
 opcional por uno o dos átomos de oxígeno, y átomo de nitrógeno
 sustituido por un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_6) alquilo,

- R_{12} representa un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico o no heterocíclico, aromático o no aromático, el cual puede ser insustituido o sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionado de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, hidroxilo y amino, y cuando el anillo es heterocíclico comprende entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre,

R_3 representa un grupo seleccionado de

- hidrógeno,
- (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_6) alquenilo, (C_3-C_6) alquinilo, estos grupos son insustituídos o sustituidos con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de amino, ciano, halo (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, OR_{10} , y SR_{10} , donde R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, representan hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo,
- y el grupo de la fórmula



- ✓ donde p es un entero de 0 a 8 inclusive,
- ✓ Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$ donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno,

(C₁-C₆)alquilo, fenilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halógeno, amino, OR₄, SR₄ y -C(=O)OR₄ en el cual R₄ representa hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo, y

- cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo
5 Z₂ contiene de manera opcional uno o más enlaces múltiples,
- y/o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z₂ puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido por
10 uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido por un (C₁-C₆)alquilo, o un grupo carbonilo,

✓ B representa un grupo seleccionado de

- un monociclo de 5 o 6 miembros, aromático o no aromático
15 que comprende de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- un biciclo compuesto por dos anillos aromáticos o no aromáticos de 5 o 6 miembros, que pueden ser idénticos o diferentes, que comprende de 0 a 4 heteroátomos
20 seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,

✓ q es un entero de 0 a 7 inclusive,

- ✓ el/los grupo(s) R_5 , que puede(n) ser igual(es) o diferente(s), se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-C(=O)OR_{18}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-R_{19}-C(=O)OR_{15}$, $-X_6-R_{20}$, y $C(=O)-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ donde
- X_7 representa un grupo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de azufre sustituido de manera opcional por uno o dos átomos de oxígeno, y átomo de nitrógeno sustituido por un hidrógeno o un grupo (C_1-C_6) alquilo,
 - k es un entero de 0 a 3 inclusive,
 - k_1 es un entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un entero de 1 a 4 inclusive,
 - R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,

- R_{18} representa un grupo seleccionado de (C_1-C_6) alquilo, -
 $R_{21}-NR_{15}R_{16}$, $-R_{21}-NR_{15}-$
 $C(=O)-R_{21}-NR_{16}R_{17}$, y $-C(=O)O-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ donde R_{21} representa
un grupo (C_1-C_6) alquileo lineal o ramificado, y R_{15} , R_{16} y
5 R_{17} son tal como se los describió anteriormente,
- R_{19} representa un grupo (C_3-C_6) cicloalquilo,
- X_6 representa un grupo seleccionado de un enlace simple,
-CH₂-, átomo de oxígeno, átomo de azufre sustituido de
manera opcional por uno o dos átomos de oxígeno, y átomo
10 de nitrógeno sustituido por átomo de hidrógeno o grupo
 (C_1-C_6) alquilo,
- R_{20} representa un anillo de 5 o 6 miembros,
heterocíclico o no heterocíclico, aromático o no
aromático, el cual se encuentra insustituido o sustituido
15 por uno o más grupos, que pueden ser idénticos o
diferentes, seleccionados de (C_1-C_6) alquilo, halógeno,
hidroxilo, oxo, ciano, tetrazol, amino, y $-C(=O)OR_4$ donde
 R_4 representa hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo, y, cuando el
anillo es heterocíclico, comprende de 1 a 4 heteroátomos
20 seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,

- con la condición de que cuando X_1 representa un átomo de nitrógeno, X_2 no puede representar un átomo de carbono sustituido por un grupo metilo o por $NH-CH_3$,
de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de
5 los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2- Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque

- R_1 representa hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, arilo (C_1-C_6) alquilo o
10 cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo de 3 a 6 miembros,
 - W representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 - X_1 representa un átomo de nitrógeno o $-C-R_6$ donde R_6 representa un átomo de hidrógeno,
 - X_2 y X_3 representa cada uno $-C-R_6$ donde R_6 representa un
15 átomo de hidrógeno,
 - Y representa un átomo de oxígeno,
 - Z representa un átomo de oxígeno o $-NR_7$ donde R_7 representa un átomo de hidrógeno,
- de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de
20 los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

3- Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la
Reivindicación 1 caracterizado porque
n es un entero de 1 a 6 inclusive,

5 Z_1 representa $-CR_8R_9$, donde R_8 representa un átomo de hidrógeno y
 R_9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y
- cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1
contiene, de manera opcional, un enlace doble,
- o, uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo
 Z_1 puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, o un átomo de
10 azufre insustituido o sustituido por uno o dos oxígenos,

A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo,
tienilo, imidazolilo, furilo, piperidilo, 1,3-benzodioxolilo,
benzodioxinilo, benzotienilo, benzofuril, benzofurazanilo,
2,1,3-benzotiadiazolilo, e indolilo,

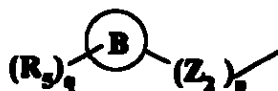
15 m es un entero de 0 a 7 inclusive,

el/los grupo(s) R_2 , que puede(n) ser idéntico(s) o
diferente(s) se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-CN$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$,
 $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$,
20 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ donde

- ✓ X_3 representa O, S o NH,
 - ✓ k es un entero de 0 a 3 inclusive,
 - ✓ R_{10} y R_{11} , idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo,
- 5 ✓ X_4 representa -CH₂-, o un átomo de oxígeno,
- ✓ R_{12} representa un grupo fenilo insustituido o sustituido por uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de (C₁-C₆)alquilo, halógeno, hidroxilo y amino, de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de
- 10 los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

4- Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque

R_3 representa hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo o el grupo de fórmula



15

- donde p es un entero de 0 a 3 inclusive,
- Z_2 representa -CR₁₃R₁₄ donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado del hidrógeno, metilo o fenilo, y

- Cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 contiene de manera opcional un enlace doble,
 - o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido por uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido por un (C_1-C_6) alquilo, o un grupo carbonilo,
- 5
- B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinil, benzotienilo, benzofuril, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazanilo, naftilo, e indolilo,
- 10
- q es un entero de 0 a 3 inclusive,
- 15
- el/los grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, y $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$ en los que
- 20

- X_7 es S, O o NH,
 - k es un entero de 0 a 3 inclusive,
 - k_1 es un entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un entero de 0 a 4 inclusive,
- 5 • R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 10 5- Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque R_1 representa un grupo seleccionado de
- hidrógeno, amino,
 - (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_6) alquenilo, (C_3-C_6) alquinilo, mono (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo, di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo,
- 15 arilo, aril (C_1-C_6) alquilo, heterociclo, y cicloalquil (C_1-C_6) alquilo de 3 a 6 miembros, dichos grupos son insustituídos o sustituidos por uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de amino, (C_1-C_6) alquilo, ciano,
- 20 halo (C_1-C_6) alquilo, $C(=O)OR_4$, OR_4 y SR_4 , donde R_4 representa hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo,

W representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo $=N-R'$, en el que R' representa (C_1-C_6) alquilo, hidroxilo, o ciano,

5 X_1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-C-R_6$ en el que R_6 representa un átomo de hidrógeno,

X_2 y X_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $-C-R_6$ en el que R_6 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, amino, hidroxilo y halógeno,

10 Y representa un átomo de oxígeno,

Z representa un átomo de oxígeno, o un grupo $-NR_7$ en el cual R_7 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, y (C_1-C_6) alquilo,

n es un entero de 1 a 6 inclusive,

15 Z_1 representa $-CR_8R_9$, donde R_8 y R_9 , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo e hidroxilo, y

- cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1 contiene de manera opcional uno o más enlaces múltiples,

• o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_1 puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido por uno o dos átomos de oxígeno, o un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido por un (C_1-C_6) alquilo,

A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, benzofurazanilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, e indolilo,

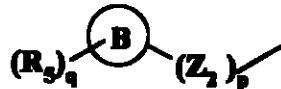
m es un entero de 0 a 3 inclusive,

el/los grupo(s) R_2 , que puede(n) ser idéntico(s) o diferente(s) se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ en los cuales

- X_5 representa O, S o NH,
- k es un entero de 0 a 3 inclusive,
- R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,
- X_4 representa $-CH_2-$, o un átomo de oxígeno,

• R_{12} representa fenilo insustituido o sustituido por uno o más grupos, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, e hidroxilo,

R_3 representa un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, y el grupo de la fórmula



- donde p es un entero de 0 a 6 inclusive,
- Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$ donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, e hidroxilo, y
- cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 contiene de manera opcional uno o más enlaces múltiples,
- o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido con un (C_1-C_6) alquilo,
- B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo,

2,1,3-benzotriazolilo, benzofurazanilo, naftilo, e indolilo,

- q es un entero de 0 a 3 inclusive,
- el/los grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, y $-X_6-R_{20}$ en los que
 - X_7 es S, O o NH,
 - k es un entero de 0 a 3 inclusive,
 - k_1 es un entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un entero de 1 a 4 inclusive,
- R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,
- X_6 representa un enlace simple, $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre insustituido o sustituido por uno o dos átomos de oxígeno,
- R_{20} representa un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico o no heterocíclico, aromático o no aromático insustituido o sustituido por uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, hidroxilo, y amino, y, cuando el anillo es heterocíclico,

comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de
nitrógeno, oxígeno y azufre,
de manera opcional, las formas racémicas de los mismos,
isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales
5 farmacéuticamente aceptables de los mismos

6- Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la
Reivindicación 1 caracterizado porque
R₁ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, mono(C₁-
C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo, di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-
10 C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)alquenilo, (C₃-C₆)alquinilo,
arilo, aril(C₁-C₆)alquilo, y cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo de 3 a 6
miembros,

W representa un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre,

X₁ representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH,

15 X₂ y X₃ representan un grupo -CH,

Y representa un grupo seleccionado de un átomo de oxígeno,
átomo de azufre, -NH, y -N(C₁-C₆)alquilo,

Z representa un átomo de oxígeno o un grupo -NH,

n es un entero de 1 a 3 inclusive,

Z_1 representa $-CR_8R_9$ donde R_8 y R_9 , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo e hidroxilo, y

- 5 • cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_1 contiene de manera opcional un enlace doble,
- o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_1 puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido por uno o dos átomos
- 10 de oxígeno, o un grupo $-NH$,

A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, 2,1,3-benzotriazolilo, benzofurazanilo, naftilo e indolilo,

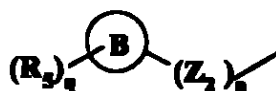
- 15 m es un entero de 0 a 3 inclusive,

el/los grupo(s) R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$,

$-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$,
 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y $-X_4-R_{12}$ en los que

- X_5 representa O, S o NH,
- k es un entero de 0 a 3 inclusive,
- 5 • R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,
- X_4 representa $-CH_2-$, o un átomo de oxígeno,
- R_{12} representa fenilo insustituido o sustituido por uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes,
- 10 seleccionados de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, e hidroxilo,

R_3 representa un grupo seleccionado de metilo y del grupo de fórmula



- donde p es un entero de 0 a 3 inclusive,
- 15 - Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$ donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, e hidroxilo, y
- cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 contiene de manera opcional un enlace doble,
- 20 • o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido por

- uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido por un (C₁-C₆)alquilo,
- B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, benzofurilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazanilo, naftilo e indolilo,
- q es un entero de 0 a 3 inclusive,
- el/los grupo(s) R₅, que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de (C₁-C₆)alquilo, halógeno, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_kNR₁₅R₁₆, -N(R₁₅)C(=O)R₁₆, -N(R₁₅)C(=O)OR₁₆, -N(R₁₅)SO₂R₁₆, -N(SO₂R₁₅)₂, -OR₁₅, -S(O)_{k1}R₁₅, -SO₂-N(R₁₅)-(CH₂)_{k2}-NR₁₆R₁₇, -(CH₂)_kSO₂NR₁₅R₁₆, -X₇(CH₂)_kC(=O)OR₁₅, -(CH₂)_kC(=O)OR₁₅, -C(=O)O-(CH₂)_{k2}-NR₁₅R₁₆, -X₇(CH₂)_kC(=O)NR₁₅R₁₆, -(CH₂)_kC(=O)NR₁₅R₁₆, y -X₆-R₂₀ en los que
- X₇ es S, O o NH,
 - k es un entero de 0 a 3 inclusive,
 - k₁ es un entero de 0 a 2 inclusive,
 - k₂ es un entero de 1 a 4 inclusive,
 - R₁₅, R₁₆ y R₁₇, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo,
 - X₆ representa un enlace simple, CH₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre insustituido o sustituido por uno o dos átomos de oxígeno,

• R₂₀ representa un anillo de 5 o 6 miembros aromático o no aromático, heterocíclico o no heterocíclico, el cual se encuentra insustituido o sustituido por uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de (C₁-C₆)alquilo, halógeno, hidroxilo, y amino, y, cuando el anillo es heterocíclico, comprende entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

7- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque R₁ representa hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)alquenilo, aril(C₁-C₆)alquilo, cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo de 3 a 6 miembros,

W representa un átomo de oxígeno,

X₁ representa un grupo -CH o un átomo de nitrógeno, y X₂ y X₃ representan cada uno un grupo -CH,

Y representa un átomo de oxígeno,

Z representa un átomo de oxígeno o un grupo -NH,

n es un entero de 1 a 3 inclusive,

Z₁ representa -CR₈R₉, donde R₈ y R₉, independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno y metilo,

5 y

- cuando n es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z₁ contiene de manera opcional un enlace doble,

- o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z₁ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, o un grupo -NH,

10

A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, y 1,3-benzodioxolilo,

15 m es un entero de 0 a 3 inclusive,

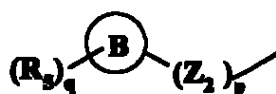
el/los grupo(s) R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de (C₁-C₆)alquilo, halógeno, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₀, -SR₁₀, -SO₂R₁₀, -(CH₂)_kSO₂NR₁₀R₁₁,

385

$-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, y
 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, donde

- X_5 representa O, S o NH,
- k es un entero de 0 a 3 inclusive,
- 5 • R_{10} y R_{11} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,

R_3 representa el grupo de fórmula



- donde p es un entero de 0 a 3 inclusive,
- 10 - Z_2 representa $-CR_{13}R_{14}$ donde R_{13} y R_{14} , independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado de hidrógeno, y metilo, y
 - cuando p es mayor o igual a 2, la cadena de hidrocarburo Z_2 contiene de manera opcional un enlace doble,
 - 15 • o uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo Z_2 puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre insustituido o sustituido por uno o dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno insustituido o sustituido por un (C_1-C_6) alquilo,
- 20 - B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, furilo, y 1,3-benzodioxolilo,

- q es un entero de 0 a 3 inclusive,
- el/los grupo(s) R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona(n) de (C_1-C_6) alquilo, halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$,
5 $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$,
 $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$,
 $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$,
y $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, donde
 - X_7 es S, O o NH,
 - k es un entero de 0 a 3 inclusive,
 - k_1 es un entero de 0 a 2 inclusive,
 - k_2 es un entero de 1 a 4 inclusive,
 - R_{15} , R_{16} y R_{17} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo,
- 10 de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

- 8- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_6) alquilo, de manera opcional, las
20 formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

- 9- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque
- W representa un átomo de oxígeno,
Y representa un átomo de oxígeno,
5 Z representa un grupo NH,
Z₁ representa un grupo metileno,
y n es igual a uno,
de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales
10 farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 10- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque
- X₁ representa un grupo -CH o un átomo de nitrógeno,
y X₂ y X₃ representan cada uno un grupo -CH,
15 de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 11- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque
- 20 X₁ y X₃ representan cada uno un grupo -CH,
y X₂ representa un grupo -CH o un átomo de nitrógeno,

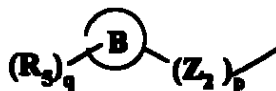
de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

12- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la
5 Reivindicación 1 caracterizado porque
 X_1 y X_3 representan cada uno un grupo -CH,
y X_2 representa un átomo de nitrógeno,
de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales
10 farmacéuticamente aceptables de los mismos

13- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la
Reivindicación 1 caracterizado porque
A representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo, y benzofurazanilo,
15 m es igual a 0 o 1,
y R_2 representa un grupo seleccionado de (C_1-C_6) alcoxí, hidroxí, halógeno, y (C_1-C_6) tioalcoxí,
de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales
20 farmacéuticamente aceptables de los mismos

389

14- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado porque R_3 representa un grupo de fórmula



5 donde.

p es igual a 1,

Z_2 representa un grupo metileno,

B representa un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo, y benzofurazanilo,

10 q es un entero de 0 a 2 inclusive,

y R_3 representa(n) un grupo seleccionado de halógeno, CN, -

$(CH_2)_k NR_{15} R_{16}$, $-S(O)_{k1} R_{15}$, $-(CH_2)_k SO_2 NR_{15} R_{16}$, -

$(CH_2)_k C(=O) OR_{15}$, $-(CH_2)_k C(=O) NR_{15} R_{16}$, y $-X_6 - R_{20}$, donde

- k es un entero de 0 a 1 inclusive,

15 - $k1$ es un entero de 0 a 2 inclusive,

- R_{15} y R_{16} , que pueden ser idénticos o diferentes, are se seleccionan de hidrógeno y $(C_1 - C_6)$ alquilo,

- X_6 representa un enlace,

- $-R_{20}$ representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que

20 comprende entre 3 y 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno y sustituidos de manera opcional por un grupo metilo o un grupo oxo,

de manera opcional, las formas racémicas de éstos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

15- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la
5 Reivindicación 1 que es

- Bencilamida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (4-Piridilmetil) amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 10 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (2-Tienilmetil) amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (3-Piridilmetil) amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
15 tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxibencil amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Clorobencil amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 20 - 4-Metilbencil amida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,

- Bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- Metil 4-([1-(3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metanoil]amino)metil)benzoato,
- 5 - 4-Hidroxi-3-metoxibencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 10 - (4-Piridilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-fenetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 15 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 20 - 4-Metoxibencilamida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(1-naft-1-iletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,

- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-dioxo-3-(pirid-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- Bencilamida del ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico ,
- 5 - Bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-
- 10 dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico ,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 15 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-clorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 20 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina -6-carboxílico,

- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 5 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-ciclopropilmetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 10 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-isobutil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 15 - Metil 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H]-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 20 - (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-((E)-3-fenilalil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,

- Bencil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- Bencil 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- 5 - 4-Piridilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- 4-Piridilmetil 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina -6-carboxilato,
- 10 - Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro
- 15 quinazolina -6-carboxilato,
- Bencil 1-bencil-2,4-dioxo-3-pirid-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- 4-Piridilmetil 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-
- 20 tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- 4-Piridilmetil 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro
- quinazolina-6-carboxilato,

395

- Bencil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato,
- 4-Piridilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-
- 5 carboxilato,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[6-(4-hidroxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-
- 10 ilmetil]-benzoico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilcarbamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
- 15 carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-alil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 20 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-

- Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-prop-2-enil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 5 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-carbamoylmetil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 10 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-piridin-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 15 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 20 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-ciclopropylmetil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-ciclohexilmetil-1-metil-
5 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(3-fenil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 10 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[2-(4-dietilamino-fenil)-2-oxo-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Etil [6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
15 quinazolin-3-il]-acetato,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- Metil 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
20 quinazolin-3-il]-propionato,
- Ácido 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-propiónico,

- Etil 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-butirato,
- Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-butírico,
- Metil (4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil)-acetato,
- 10 - Ácido (4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil)-acético,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoilmetil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
- 15 quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(piridin-3-il)-alil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(piridin-4-il)-alil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
- 20 carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoil-bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-metanosulfonil-bencil)-
1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilsulfamoil-
5 bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(2-dimetilamino-
etilsulfamoil)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro
-quinazolina-6-carboxílico,
- 10 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoil-
bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
carboxílico,
- Metil 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-
dihidro-2H-
- 15 quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 3-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-
dihidro-2H-quinazolin-3-
ilmetil]-benzoico,
- (E) Metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-
20 1,4-dihidro-2H-
- quinazolin-3-il]-but-2-enoato,
- Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-
dihidro-2H-quinazolin-3-
il]-but-2-enoico,

- Metil 5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-furan-2-carboxilato,
- Ácido 5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-furan-2-carboxílico,
- Metil 5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-tiofeno-2-carboxilato,
- 10 - Ácido 5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-tiofeno-2-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-nitro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 15 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-amino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilamino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 20 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-acetilamino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(N,N-metilsulfonilamino)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 5 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-benzofurazan-5-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[2-(4-fluorofenoxi)-etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-
- 10 carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(2-bencensulfonil-etil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi bencilamina del ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-
- 15 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 20 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-

- quinazolina-6-carboxílico,
- Metil 2-cloro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 5 - Ácido 2-cloro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
- 10 quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
- quinazolina-6-carboxílico,
- Metil 2-metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-
- 15 dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 2-metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 20 - Metil 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-

- quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 5 - Ácido 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(piridin-4-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-
- 10 carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-carboxílico,
- 4-Hidroxí-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
- 15 carboxílico,
- Metil 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-
- 20 dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 4-[1-metil-6-(4-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,

- Ácido 4-[1-metil-6-(4-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 4-[1-etil-2,4-dioxo-6-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 5 - Metil 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 10 - Ácido 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 4-[6-[(benzofurazan-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 15 - Ácido 4-[6-[(benzofurazan-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 20 - Metil 4-[1-etil-6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,

- Acido 4-[1-etil-6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 5 - (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-hidroxí-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 10 - (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(3-piridin-4-il-alil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Metil 4-[1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 15 - Acido 4-[1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil (4-[1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil)-fenil)-acetato,
- 20 - Ácido (4-[1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil)-fenil)-acético,

- Metil 4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato,
- Ácido 4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico,
- 5 - Metil{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-3-bencil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-1-il}-acetato,
- 10 - Ácido {6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-3-bencil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-il}-acético,
- Metil 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato,
- 15 - Ácido 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico,
- 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 20 - [3-(Piridin-4-ilsulfanil)-propil]-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

407

- (4-Morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (1-Bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 5 - 4-Hidroxi-bencilamina del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Etil (4-[[(3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carbonil)-amino]-metil]-fenoxi)-acetato,
- 10 - Ácido (4-[[(3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carbonil) amino]-metil]-fenoxi)-acético,
- 4-Dimetilcarbamoilmetoxi-bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 15 - (3-Fenil-alil)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-ciano-bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[[(3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carbonil)-amino]-metil]-benzoico,
- 20 - 4-Dimetilcarbamoil-bencilamida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilamino-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(N-metilsulfonilamino)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
- 5 quinazolina-6-carboxílico,
- Ter-butyl {5-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-piridin-2-il}-carbamato,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-
- 10 carboxílico,
- (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 - (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico,
- (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-
- 20 carboxílico,
- Acido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico,

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico,
- 10 - Metil 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico,
- 15 - Ácido 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 - 3-Bencil-1-metil-6-(3-fenil-propionil)-1H-quinazolina-2,4-diona,

- (E)-3-piridin-4-il-alil éster del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (E)-3-piridin-3-il-alil éster del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 5 - 3-Bencil-1-metil-6-[2-(piridin-4-ilsulfanil)-acetil]-1H-quinazolina-2,4-diona,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-aminometil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 10 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-
- 15 quinazolina-6-carboxílico,
- Metil 4'-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-bifenil-2-carboxilato,
- Ácido 4'-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-
- 20 1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico,
- Etil 2-fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,

- Ácido 2-fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 5 - 2-Dimetilamino-etil éster del ácido 2-metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 2-Dimetilamino-etil éster del ácido 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-2-metil-benzoico,
- 10 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-fenil}-acético,
- 15 - (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-3-(1-naftalen-1-il-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 20 - (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-3-(3-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-3-(3-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico ,
- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico ,
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato(2-hidroxi-etil)-trimetil-amonio,
- Hemisal de calcio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Hemisal de magnesio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-Fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 5 - (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-
- 10 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-cloro-
- 15 bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- Ter-butil 1-{4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
- quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-ciclopropanocarboxilato,
- 20 - Ácido 1-{4-[6-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-
- quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico,
- 3-Bencil-6-bencilsulfanil-1-metil-1H-quinazolina-2,4-diona,

- 3-Bencil-1-metil-6-fenilmetanosulfonil-1H-quinazolina-2,4-diona,
- 3-Bencil-1-metil-6-fenilmetanosulfonil-1H-quinazolina-2,4-diona,
- 5 - ter-butoxicarbonilmetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxibencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]-benzoico,
- Dimetilamino-dimetil-propil éster del ácido 4-[6-(4-metoxibencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]-benzoico,
- 10 - Dimetilamino-metil-propil éster del ácido 4-[6-(4-metoxibencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]-benzoico,
- 15 - 2-dimetilamino-etil éster del ácido 4-[6-(4-metoxibencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]-benzoico,
- 20 - Clorometil éster del ácido 4-[6-(4-metoxibencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilmetil]-benzoico,

- 2-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-1-butanoiloximetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolína-3-ilmetil]- benzoico,
- 5 - Clorhidrato de 2-amino-3-metil-butanoiloximetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolína-3-ilmetil]- benzoico,
- 2-(2-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-butanoilamino)-3-metil-
- 10 butanoiloximetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolína-3-ilmetil]- benzoico,
- y 2-(2-amino-3-metil-butanoilamino)-3-metil-
- 15 - butanoiloximetil éster del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolína-3-ilmetil]- benzoico

16-Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 que es

- 20 - Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-ilmetil]-benzoico,

- (1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 5 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Hemisal de calcio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 10 - Metil 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoato,
- Ácido 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H -quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 15 - 4-Metoxi-bencilamida el ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Metil 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 20 - 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,

- Ácido 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico,
- Ácido 2-hidroxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Piridilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- Metil 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H]-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Ácido 1-{4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico,
- 4-Piridilmetil 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina -6-carboxilato,
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,

- (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-bromo-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-bencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilcarbamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[6-(4-hidroxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Metil 4-[6-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,

- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxibencilamida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Piridilmetil 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxilato,
- Metil 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-amino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-nitro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 2-metoxi-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,

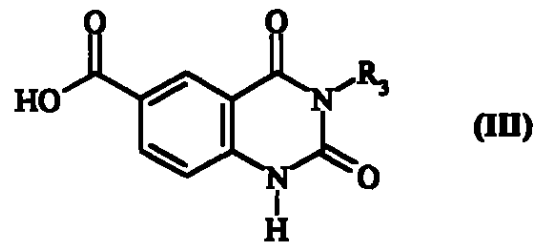
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoyl-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 5 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- 10 - (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- 15 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico,
- 20 - 4-Metoxi bencilamina del ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[1-etil-6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,

- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[1-metil-6-(4-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Ácido 4-{6-[(benzofurazan-5-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoico,
- Metil 2-metil-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-acetilamino-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxílico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilcarbamoilmetil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina-6-carboxílico,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carboxilato,

- Ácido {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-acético,
- Ácido (4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-fenil)-acético,
- 5 - 4-Metoxibencilamida del ácido 3-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- Metil {4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-fenil}-acetato,
- 10 - (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-fluoro-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 2,4-dioxo-3-(tien-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico,
- 15 - 4-Metoxi-bencilamida del ácido 1-metil-3-(4-metilsulfamoil-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Metil 4-{1-metil-2,4-dioxo-6-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil}-benzoato,
- 20 - Ácido 2-fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,

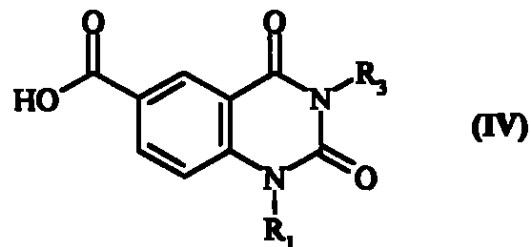
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-ciano-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico,
- Ácido 4-[6-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico,
- Hemisal de magnesio del ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoico,
- Ácido 4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzoico,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-[4-(N-metilsulfonilamino)-bencil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- Etil 2-Fluoro-4-[6-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilmetil]-benzoato,
- 4-Metoxi-bencilamida del ácido 3-(4-dimetilsulfamoil-bencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-6-carboxílico,
- y (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 3-(4-metoxibencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carboxílico

17-Compuesto intermedio de fórmula (III)



donde R_3 es como se lo define en el compuesto de la fórmula (I)

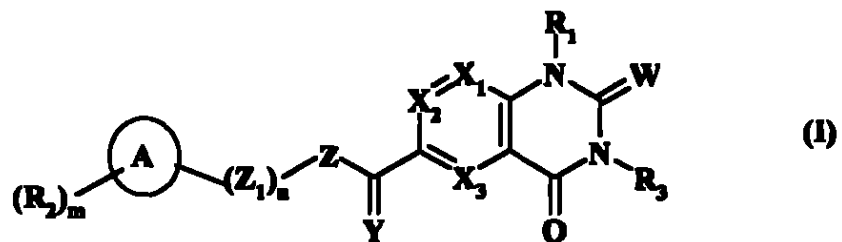
18- Compuesto intermedio de fórmula (IV)



5

donde R_1 y R_3 son como se los define en el compuesto de la fórmula (I)

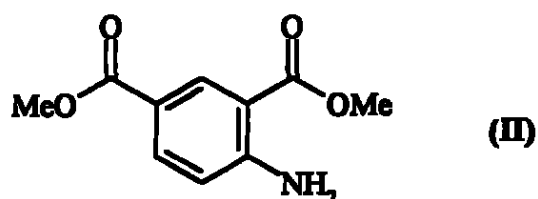
19- Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I)



10

donde R_2 , R_3 , Z_1 , A , n y m son como se los define en la Reivindicación 1, R_1 es H, X_1 , X_2 y X_3 son CH, Y es O, Z es N- R_7 y W es O,

dicho proceso caracterizado por comprender la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



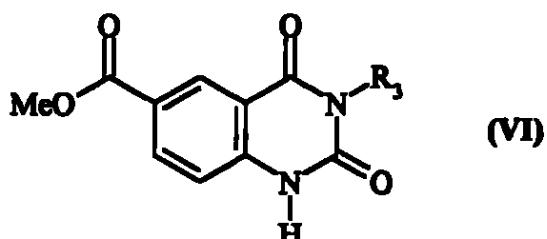
con piridina y el compuesto de la fórmula general (V)

5



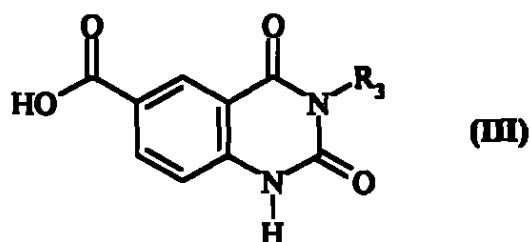
donde R_3 es como se lo define en la Reivindicación 1,

para proporcionar el compuesto de la fórmula general (VI)

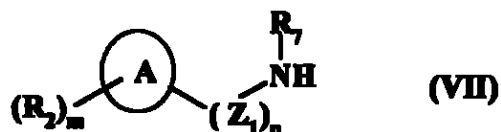


donde R_3 es como se lo describe anteriormente,

10 reaccionando luego el compuesto de la fórmula general (VI) en presencia de LiOH para proporcionar el compuesto de la fórmula general (III) donde R_3 es como se lo define anteriormente



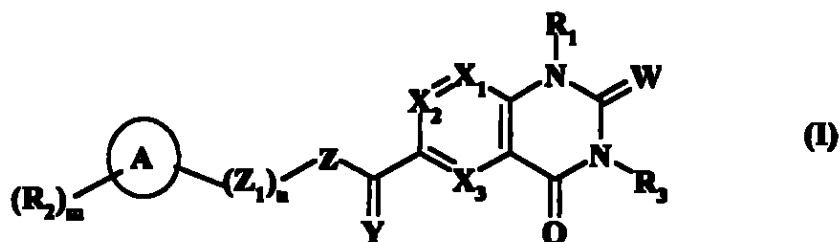
dicho compuesto de fórmula general (III) se hace reaccionar, en presencia de un activador de ácido como por ejemplo TOTU, con el compuesto de la fórmula general (VII)



5 donde R_7 se selecciona de hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1,

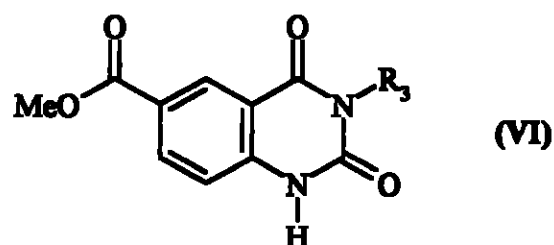
para proporcionar el compuesto de la fórmula general (I) donde R_1 representa hidrógeno, X_1 , X_2 y X_3 son CH, Y es O, Z es
10 N-R_7 , W es O, y A , R_2 , R_3 , Z_1 , m y n son como se los ha definido anteriormente

20- Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I)

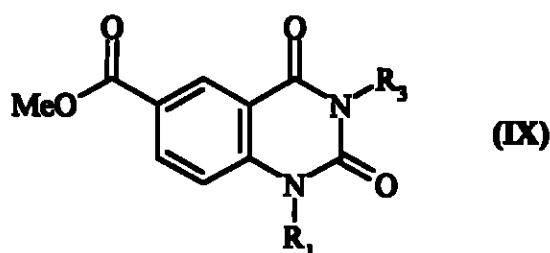


15 donde R_1 , R_2 , R_3 , A , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1, X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es N-R_7 ,

dicho proceso se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general (VI)



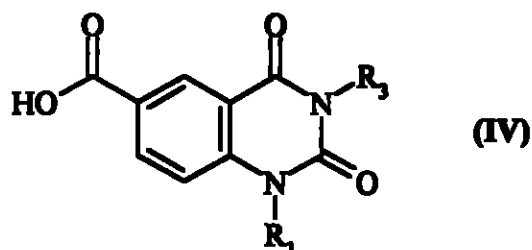
donde R_3 es como se lo define en la Reivindicación 1,
5 se hace reaccionar, en presencia de una base, con el compuesto (VIII) de la fórmula general $X-R_1$, donde R_1 es como se lo define en la Reivindicación 1 y X es un grupo saliente como por ejemplo halógeno, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (IX)



10

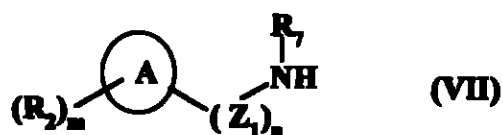
donde R_1 y R_3 son como se los ha definido anteriormente,

dicho compuesto de la fórmula general (IX) se hace reaccionar en presencia de LiOH para proporcionar el compuesto de la fórmula general (IV)



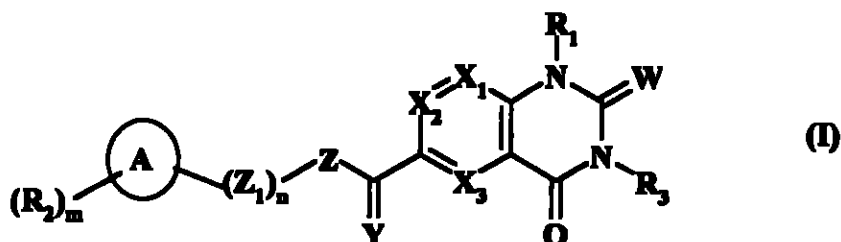
donde R_1 y R_3 son como se los ha definido anteriormente,

dicho compuesto de la fórmula general (IV) se hace reaccionar, en presencia de un activador de como por ejemplo
 5 TOTU, con el compuesto de la fórmula general (VII)



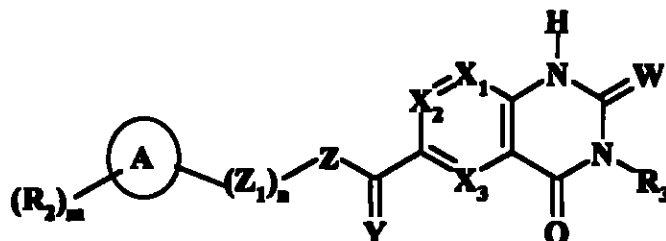
donde R_7 se selecciona de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, aril (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como se los define en el resumen de la invención,

10 para proporcionar el compuesto de la fórmula general (I)



donde R_1 , R_2 , R_3 , A , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1, X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es N-
 R_7

21- Proceso para fabricar el compuesto de la fórmula general (I) donde R_1 , R_2 , R_3 , W , X_1 , X_2 , X_3 , A , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1, Y es O y Z es $N-R_7$, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general (I)



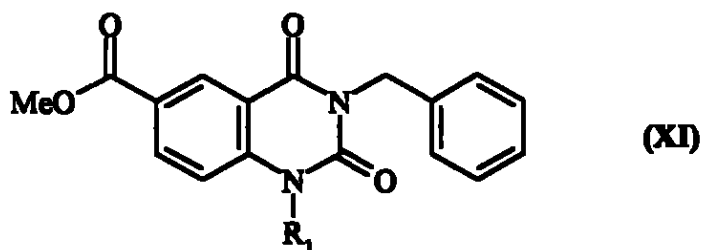
5

donde R_1 es H , y R_2 , R_3 , W , Y , Z , X_1 , X_2 , X_3 , A , Z_1 , m y n son como se los ha definido anteriormente,

se hace reaccionar, en presencia de una base, con un compuesto (VIII) de la fórmula general $X-R_1$, donde R_1 es como se lo define en la Reivindicación 1 y X es un grupo saliente como por ejemplo halógeno, para proporcionar un compuesto de la fórmula general (I) donde R_1 es como se lo define en la Reivindicación 1

22- Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) donde X_1 , X_2 y X_3 son CH , W es O , Y es O , Z es $N-R_7$, R_3 es H , y R_1 , R_2 , A , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1 caracterizado porque un compuesto de fórmula general (XI)

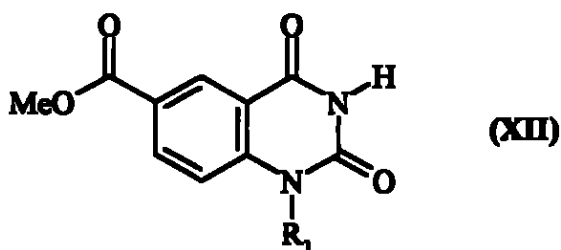
15



donde R_1 es como se lo define anteriormente,

se hace reaccionar con $AlCl_3$ en un solvente como por ejemplo benceno, para proporcionar el compuesto de la fórmula general

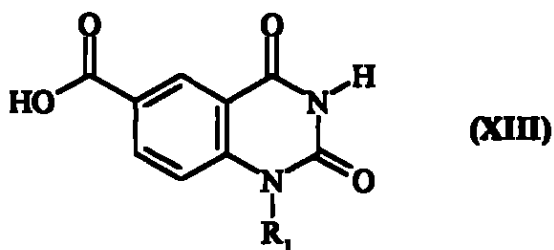
5 (XII)



donde R_1 es como se lo define anteriormente,

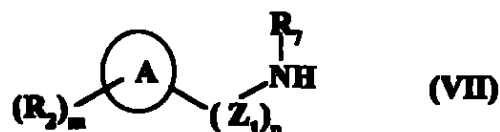
dicho compuesto de fórmula general (XII) se hace reaccionar en presencia de $LiOH$ y una mezcla de dioxano/ H_2O para

10 proporcionar el compuesto de la fórmula general (XIII)

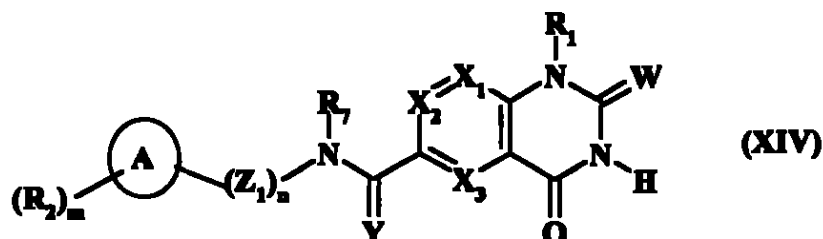


donde R_1 es como se lo define anteriormente,

dicho compuesto de la fórmula general (XIII) se hace reaccionar, en presencia de un activador de ácido como por ejemplo TOTU con un compuesto de la fórmula general (VII)

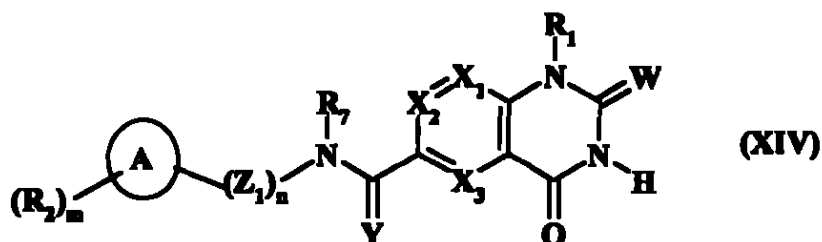


- 5 donde R_7 se selecciona de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, aril (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XIV)



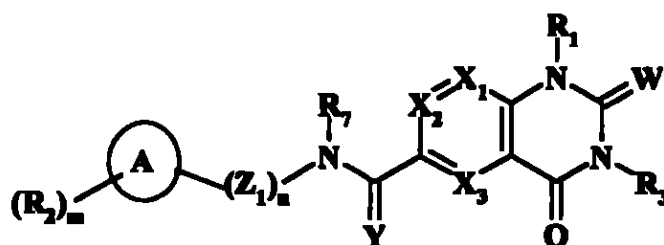
- 10 donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O, y R_7 , A , R_2 , R_1 , Z_1 , m y n son como se los ha definido anteriormente

23-Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) caracterizado porque comprende un paso donde el compuesto de la fórmula general (XIV)



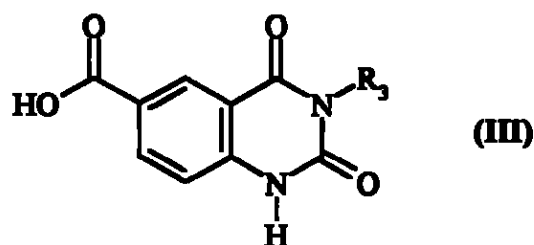
donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O, y R_7 , A, R_2 , R_1 , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1,

se hace reaccionar con el compuesto (XV) de fórmula general $X-R_3$, donde R_3 es como se lo define en la Reivindicación 1 y X es un grupo saliente como por ejemplo halógeno,
 5 para proporcionar un compuesto de fórmula general (I)



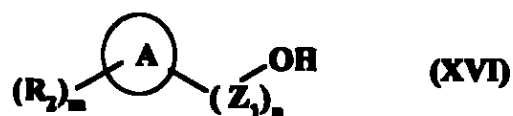
donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O, y R_7 , A, R_2 , R_3 , R_1 , Z_1 , m y n son como se definen en la Reivindicación 1,

10 **24-** Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) donde X_1 , X_2 y X_3 son CH, W es O, Y es O y Z es O, caracterizado porque un compuesto de fórmula general (III)



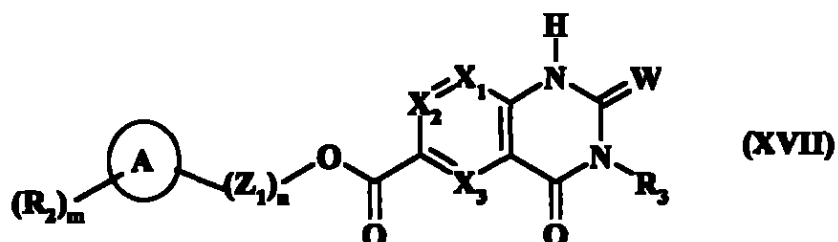
donde R_3 es como se lo define en la Reivindicación 1,

15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (XVI)



donde A, R₂, Z₁, m y n son como se los define en la Reivindicación 1,

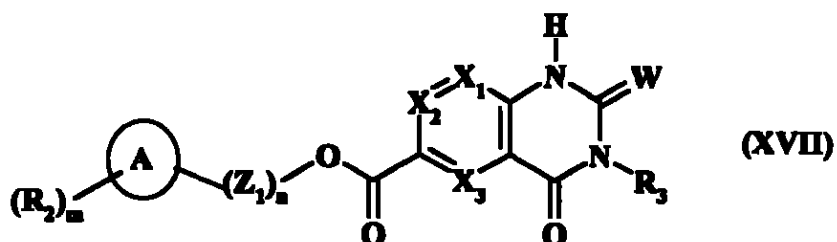
para proporcionar un compuesto de fórmula general (XVII)



5

donde A, R₂, R₃, Z₁, m y n son como se los ha definido anteriormente, X₁, X₂ y X₃ son CH, y W es O

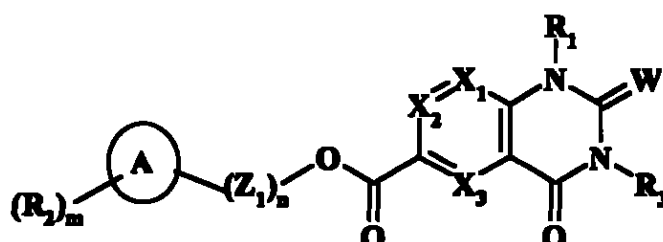
25- Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I), dicho proceso caracterizado porque el compuesto de
10 fórmula (XVII)



donde A, R₂, R₃, Z₁, m y n son como se los define en la Reivindicación 1, X₁, X₂ y X₃ son CH, y W es O,

se hace reaccionar, en presencia de una base, con el compuesto (VIII) de fórmula general $X-R_1$, donde R_1 es como se lo define en la Reivindicación 1 y X es un grupo saliente como por ejemplo halógeno,

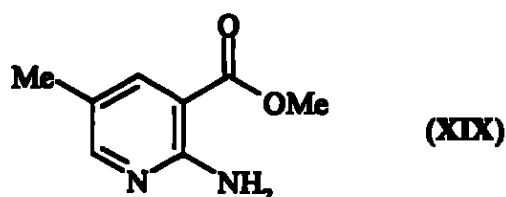
5 para proporcionar el compuesto de la fórmula general (I)



donde A , R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , m y n son como se los ha definido anteriormente, X_1 , X_2 y X_3 son CH , y W es O

26- Proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general
10 (I) donde X_2 y X_3 son CH , X_1 es N , Z es O , Y es O , R_1 es H , W es O , y A , R_2 , R_3 , Z_1 , m y n son como se los define en la Reivindicación 1,

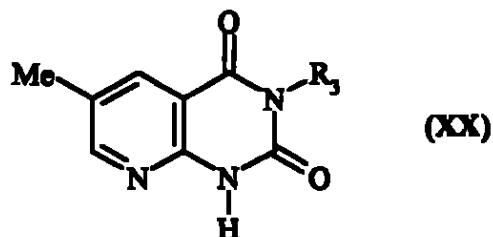
caracterizado porque dicho proceso comprende un paso donde un compuesto de fórmula general (XIX)



15

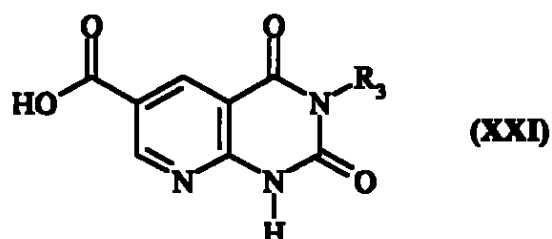
se hace reaccionar con piridina y un compuesto (V) de fórmula general $O=C=N-R_3$ donde R_3 es como se lo define en la Reivindicación 1,

para proporcionar un compuesto de fórmula general (XX)



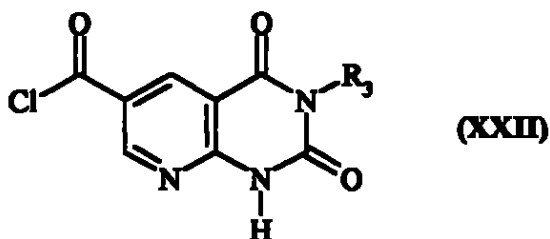
donde R_3 es como se lo define anteriormente,

dicho compuesto de fórmula general (XX) se hace reaccionar en
5 presencia de $KMnO_4$ para proporcionar un compuesto de fórmula
general (XXI)



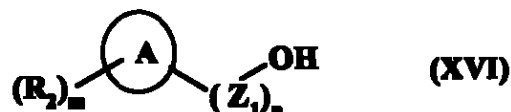
donde R_3 es como se lo define anteriormente,

dicho compuesto de fórmula general (XXI) se hace reaccionar en
10 presencia de $SOCl_2$ y de manera opcional, en presencia de un
solvente para proporcionar el compuesto de fórmula general
(XXII)



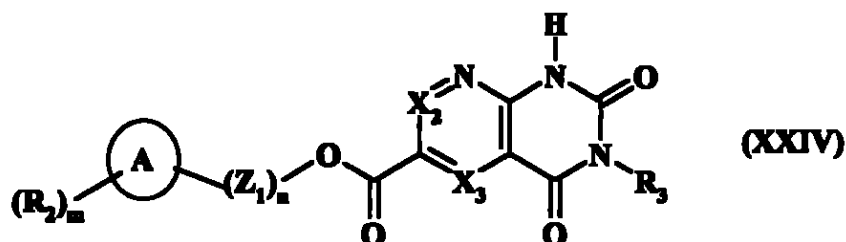
donde R_3 es como se lo define anteriormente,

dicho compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula general (XVI)



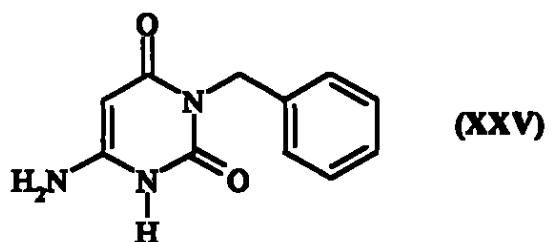
5 donde A, R_2 , Z_1 , n y m son como se los define en la Reivindicación 1,

para proporcionar un compuesto de fórmula general (XXIV)



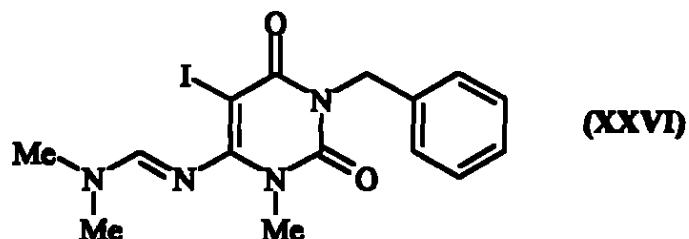
10 donde X_2 y X_3 son CH y A, n, m, Z_1 , R_2 y R_3 son como se los ha definido anteriormente

27- Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula general (I) donde X_2 y X_3 son CH, X_1 es N, Z es $-\text{NR}_7$ donde R_7 es como se lo define en el compuesto de la fórmula general (I), W es O, y Y es O, caracterizado porque dicho proceso comprende un paso
15 donde un compuesto de la fórmula general (XXV)



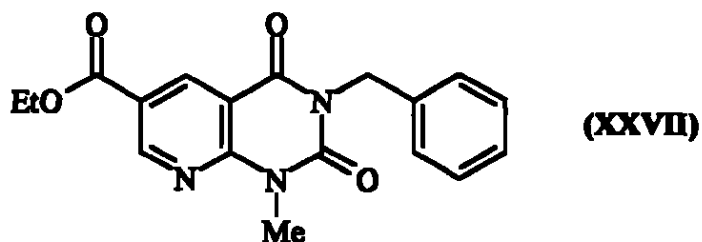
se hace reaccionar en un primer paso con N,N'-dimetilformamida dimetilacetal bajo reflujo de DMF , y en un segundo paso con N-yodosuccinimida, para proporcionar un compuesto de fórmula

5 (XXVI)

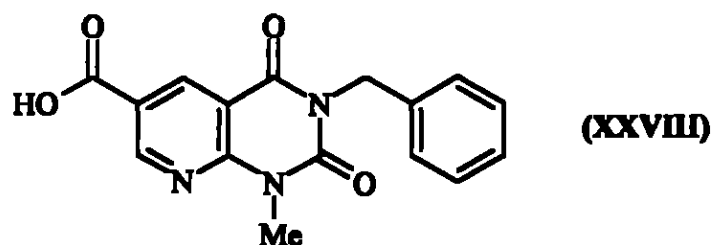


luego se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (XXVI) con acrilato de etilo en presencia de diacetato de paladio, CuI y una base, para proporcionar el compuesto de fórmula general

10 (XXVII)

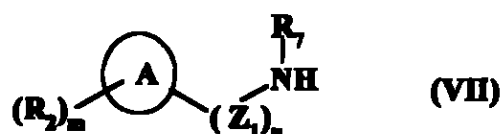


luego se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (XXVII) en presencia de LiOH para proporcionar el compuesto de fórmula general (XXVIII)



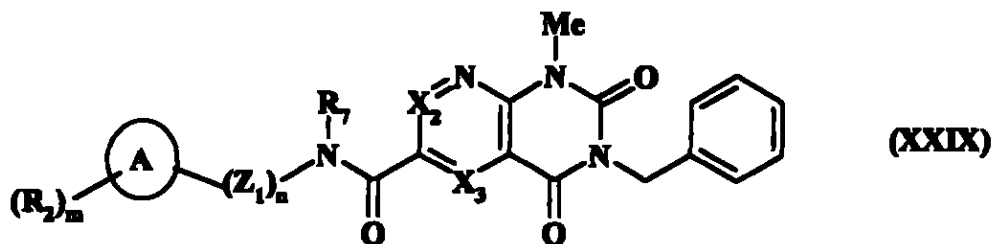
dicho compuesto de fórmula (XXVIII)

- se hace reaccionar, en presencia de un activador de ácido como por ejemplo TOTU, con el compuesto de fórmula (VII)



5

donde R_7 se selecciona de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, aril (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A, R_2 , Z_1 , m y n son como se los define en el resumen de la invención, para proporcionar el compuesto de fórmula general (XXIX)



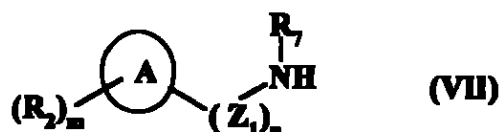
10

donde A, R_2 , R_7 , Z_1 , m y n son como se los ha definido anteriormente, y X_2 y X_3 representa a cada grupo C,

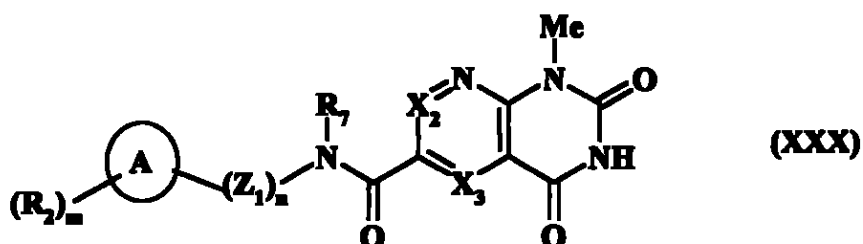
15

- o se hace reaccionar en un primer paso con $AlCl_3$ en presencia de benceno, y en un segundo paso en presencia de un

activador de ácido como por ejemplo TOTU, con un compuesto de la fórmula (VII)

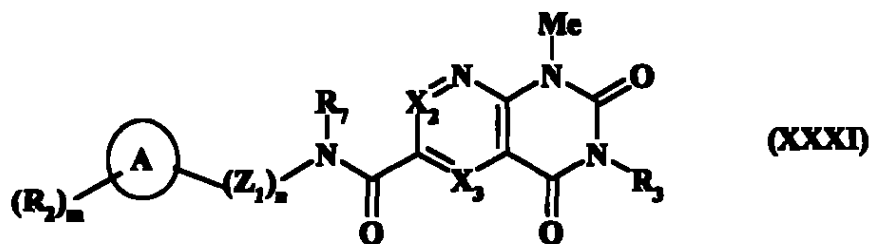


donde R₇ se selecciona de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, aril(C₁-
5 C₆)alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroaril, y A, R₂, Z₁, m y n son como se los define en el resumen de la invención, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XXX)



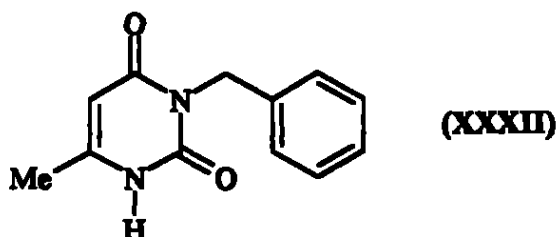
donde A, R₂, R₇, Z₁, m y n son como se los ha definido
10 anteriormente, y X₂ y X₃ representa cada uno a un grupo -CH,

luego se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XXX) con un compuesto de la fórmula R₃-X donde R₃ es como se lo define en el compuesto de la fórmula general (I), en presencia de una
15 base, para proporcionar el compuesto de fórmula general (XXXI)



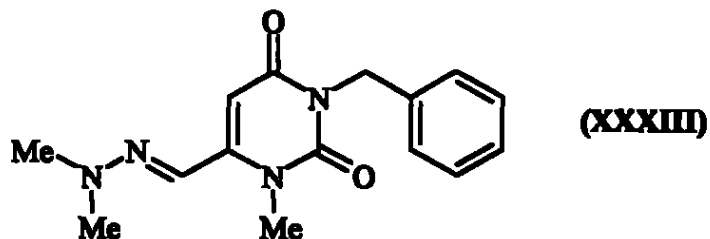
28- Un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula general (I) donde X_1 y X_3 son CH, X_2 es N, Z es $-NR_7$ donde R_7 es como se lo define en el compuesto de la fórmula (I), W es O, y Y es O, caracterizado porque dicho proceso comprende un paso

5 donde un compuesto de fórmula general (XXXII)

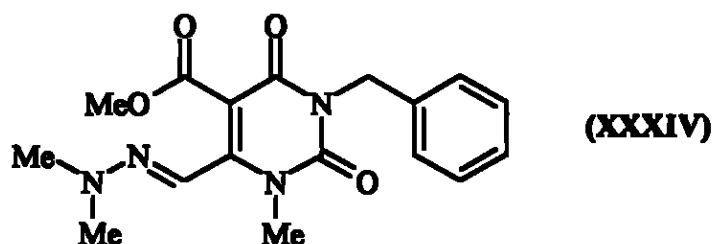


se hace reaccionar en un primer paso con dióxido de selenio en presencia de ácido acético, en un segundo paso con

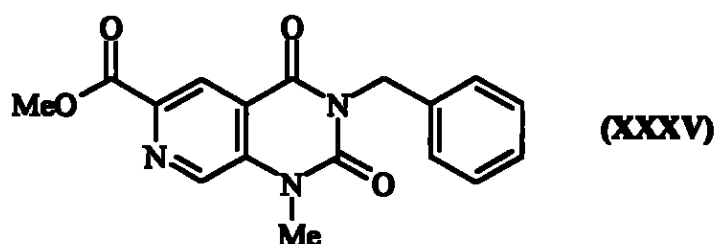
10 dimetilhidrazina, y en un tercer paso con N,N'-dimetilformamida dimetilacetal bajo reflujo de DMF, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXIII)



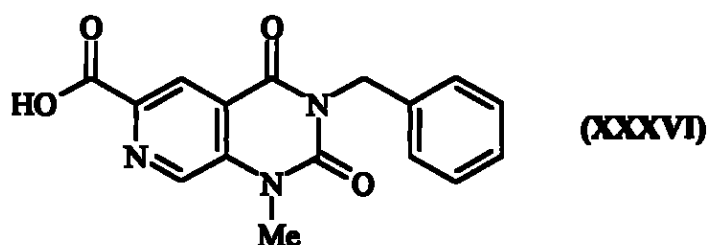
luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIII) con acrilato de metilo en presencia de diacetato de paladio para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XXXIV)



5 luego se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (XXXIV) con clorobenceno y ácido acético para proporcionar el compuesto de la fórmula (XXXV)



10 luego se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (XXXV) en presencia de una base para proporcionar el compuesto de la fórmula (XXXVI)

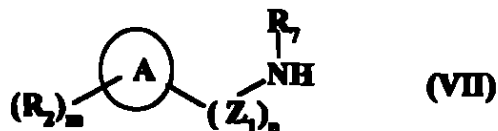


dicho compuesto de fórmula (XXXVI)

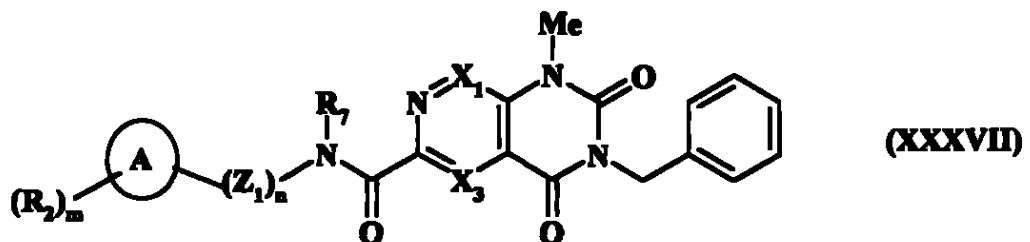
15 - se hace reaccionar, en presencia de un activador de ácido como por ejemplo TOTU, con el compuesto de la fórmula (VII)

544

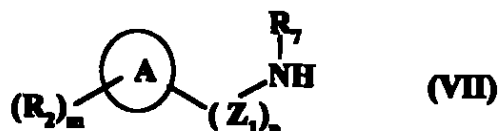
444



- donde R_7 se selecciona de hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como se los define en el resumen de la invención,
- 5 para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XXXVII)

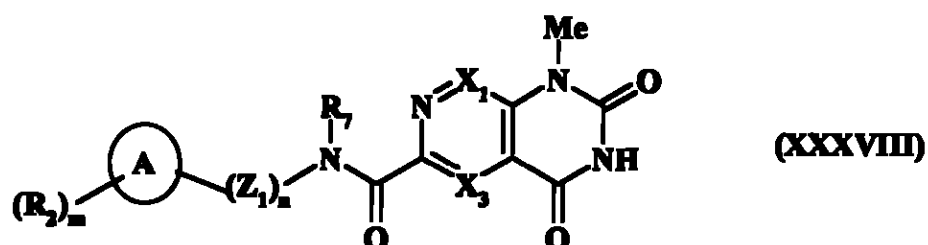


- donde A , R_2 , R_7 , Z_1 , m y n son como se los ha definido anteriormente, y X_1 y X_3 representa cada uno un grupo $-\text{CH}_2$,
- 10 - o se hace reaccionar en un primer paso con AlCl_3 en presencia de benceno, y en un segundo paso en presencia de un activador de ácido como por ejemplo TOTU, con el compuesto de la fórmula (VII)



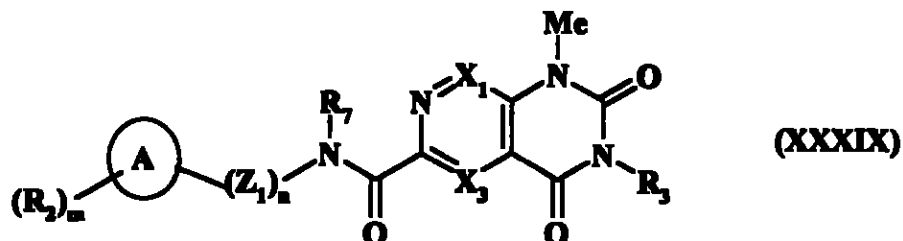
- 15 donde R_7 se selecciona de hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y A , R_2 , Z_1 , m y n son como se los define en el resumen de la invención,

para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XXXVIII)



donde A, R₂, R₇, Z₁, m y n son como se los ha definido
5 anteriormente , y X₁ y X₃ representa cada uno un grupo
-CH,

luego se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (XXXVIII)
con un compuesto de la fórmula R₃-X donde R₃ es como se lo
define en el compuesto de la fórmula general (I), en
10 presencia de una base, para proporcionar el compuesto de
fórmula (XXXIX)



29- Composición farmacéutica que comprende un compuesto de
acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un
15 excipiente farmacéuticamente aceptable

30- Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para preparar un producto medicinal pensado para tratar una enfermedad o una afección que implica una terapia mediante la inhibición de la metaloproteasa de matriz de tipo 13

31- Uso de acuerdo con la Reivindicación 30, caracterizado porque la enfermedad es artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, afecciones periodontales, afección por inflamación intestinal, psoriasis, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, asma, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD), deterioro macular relacionado con la edad (ARMD) y cánceres

32- Uso de acuerdo con la Reivindicación 31, caracterizado porque la enfermedad es artritis

33- Uso de acuerdo con la Reivindicación 31, caracterizado porque la enfermedad es osteoartritis

34- Uso de acuerdo con la Reivindicación 31, caracterizado porque la enfermedad es artritis reumatoide

35- Un método para tratar una enfermedad o una afección que implica una terapia mediante la inhibición de la MMP-13, dicho método comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16

36- Un método de tratamiento de acuerdo con la Reivindicación 35, caracterizado porque la enfermedad o la afección se selecciona de artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, afecciones periodontales, afección por inflamación intestinal, psoriasis, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, asma, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD), deterioro macular relacionado con la edad (ARMD) y cánceres

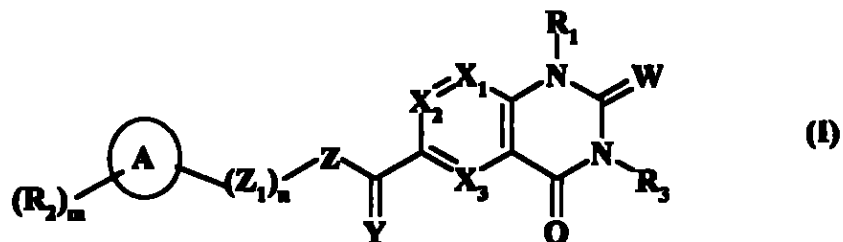
37- Un método de tratamiento de acuerdo con la Reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad es artritis

38- Un método de tratamiento de acuerdo con la Reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad es osteoartritis

39- Un método de tratamiento de acuerdo con la Reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad es artritis reumatoide

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto seleccionado de aquellos de fórmula (I).



donde

R_1 representa un grupo seleccionado de hidrógen, amino, alquilo, alquénilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, y cicloalquiloalquilo, sustituidos de manera opcional,

W representa oxígeno, azufre, o $=N-R'$, donde R' es como se lo define en la memoria descriptiva,

X_1 , X_2 y X_3 representan nitrógeno o $-C-R_6$ donde R_6 es como se lo define en la memoria descriptiva,

Y representa oxígeno, azufre, $-NH$, o $-N(C_1-C_6)$ alquilo,

Z representa oxígeno, azufre, $-NR_7$ donde R_7 es como se lo define en la memoria descriptiva, y de manera opcional, átomo de carbono,

n es un entero de 1 a 8 inclusive,

Z_1 representa $-CR_8R_9$ donde R_8 y R_9 son como se los define en la memoria descriptiva,

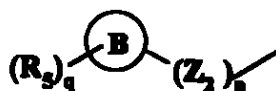
449

A representa un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos, heterocíclicos o no heterocíclicos,

m es un entero de 0 a 7 inclusive,

el/los grupo(s) R_2 es/son como se los(s) define en la memoria descriptiva,

R_3 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o un grupo de fórmula



donde Z_2 , B, R_5 , P y q son como se los define en la memoria descriptiva,

de manera opcional, las formas racémicas de los mismos, isómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los productos medicinales que contienen lo mismo son de utilidad como inhibidores específicos de la metaloproteasa de matriz de tipo

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064572 A1(51) International Patent Classification⁷ C07D 239/96
401/12 405/12 409/12, 405/14 409/14 471/04 403/12,
403/10 410/10 413/10 401/04, A61K 31/5025 31/505

(21) International Application Number PCT/EP02/01979

(22) International Filing Date 11 February 2002 (11.02.2002)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data 60/268,661 14 February 2001 (14.02.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US)
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US], 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) ANDRIANJARA,
Charles [FR/FR] 3 rue Auguste Doux F-94260 Fresnes
(FR) CHANTEU-BARVIAN, Nicole [US/US] 1225
Olmia Avenue Ann Arbor MI 48104 (US) GAUDIL-
LEIRE, Bernard [FR/FR] 28, rue de Zilina, F-92000
Nanterre (FR) JACOBELLI, Henri [FR/FR] 65 av
enue du Général de Gaulle, F-91550 Paray Vieille Poste
(FR) ORTWINE, Daniel, Fred [—/—] 3594 Oak Park
Drive, Saline MI 48176 (US) PATT, William, Chester
[US/US] 160 East Summit, Chelsea MI 48118 (US),
PHAM, Ly [US/US] 1609 Buchanan SW Grand Rapids,
MI 49507 (US) KOSTLAN, Catherine, Rose [US/US]
9876 Moon Road, Saline, MI 48176 (US) WILSON,
Michael, William [US/US] 3530 Charter Place, Ann
Arbor MI 48105 (US)(74) Agents HIRSCH, Denise et al. Pfizer Global Research
and Development, Fresnes Laboratories 39 rue de la
Loge, B.P. 100, F-94265 Fresnes Cedex, (FR).(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CUCZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UY, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG)

Declarations under Rule 4.17

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UY, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR) OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UY, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW ARIPO patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB

[Continued on next page]

(54) Title QUINAZOLINES AS MMP-13 INHIBITORS

(57) Abstract: A compound selected from those of formula (I) in which R₁ represents a group selected from hydrogen, amino, alkyl, alkenyl, aminalkyl, aryl, arylalkyl, heterocycle and cycloalkylalkyl, optionally substituted. W represents oxygen, sulphur, or -N-R₂ in which R₂ is as defined in the description. X₁, X₂ and X₃ represent nitrogen or C, R₄ in which R₄ is as defined in the description. Y represents oxygen, sulphur, NH or -N(C₁-C₆)alkyl. Z represents oxygen, sulphur, NR₇ in which R₇ is as defined in the description and optionally carbon atom. n is an integer from 1 to 8 inclusive. Z₁ represents -CR₈R₉, wherein R₈ and R₉ are as defined in the description. A represents aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic ring system. m is an integer from 0 to 7 inclusive, the group(s) R₂ is (are) is as defined in the description. R₃ represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl or a group of formula -p- in which Z₆, B, R₆, P and q are as defined in the description, optionally the racemic forms thereof. Isomers thereof. N-oxides thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/064572 A1



GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patents (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
of inventorship (Rule 4.17(ii)) for US only

- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

Published
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide to Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

483 452

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion: 02869643 00000000 Folios: 453
Fecha (AMB): 2003-08-13 16:43:05
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 56 967
FECHA AGOSTO 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGD	Vr PAGO
CARLOS TAMAYO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12649850	13/08/2003	418 000

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400 000 00
		TOTAL :	\$ 400 000 00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de serestos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable		
Fecha	SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Radicaion 8305643 00000000 Folios: 453 Fecha (ADB): 2003-08-13 16:43:05 Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CRENCIONES	