

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-132796- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:30:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

AGL. 411 PRESENTACION Folios: 185

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
APLICACIONES TERAPEUTICAS EN EL DOMINIO CARDIOVASCULAR

DE DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
SANOFI

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-132796-00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:30:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 185

Act. 411 PRESENTACIÓN

Folios: 184

ción

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Philip JANIAK
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de france,
F-75013 Paris,
Francia

2. Gilbert MARCINIAK
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de france,
F-75013 Paris,
Francia

3. Jean-François NAVE
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de france,
F-75013 Paris,
Francia

4. Fabrice VIVIANI
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de france,
F-75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050672

Fecha: 07 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/116090 A1

Fecha: 14 de octubre de 2010

6

Título (54)

APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN EL DOMINIO CARDIOVASCULAR
DE DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/517

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

09 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

0901755

9

Comprobante de pago No.: 11-0096328Fecha: 30 de septiembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-0089641Fecha: 13 de septiembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-0091504Fecha: 16 de septiembre de 2011

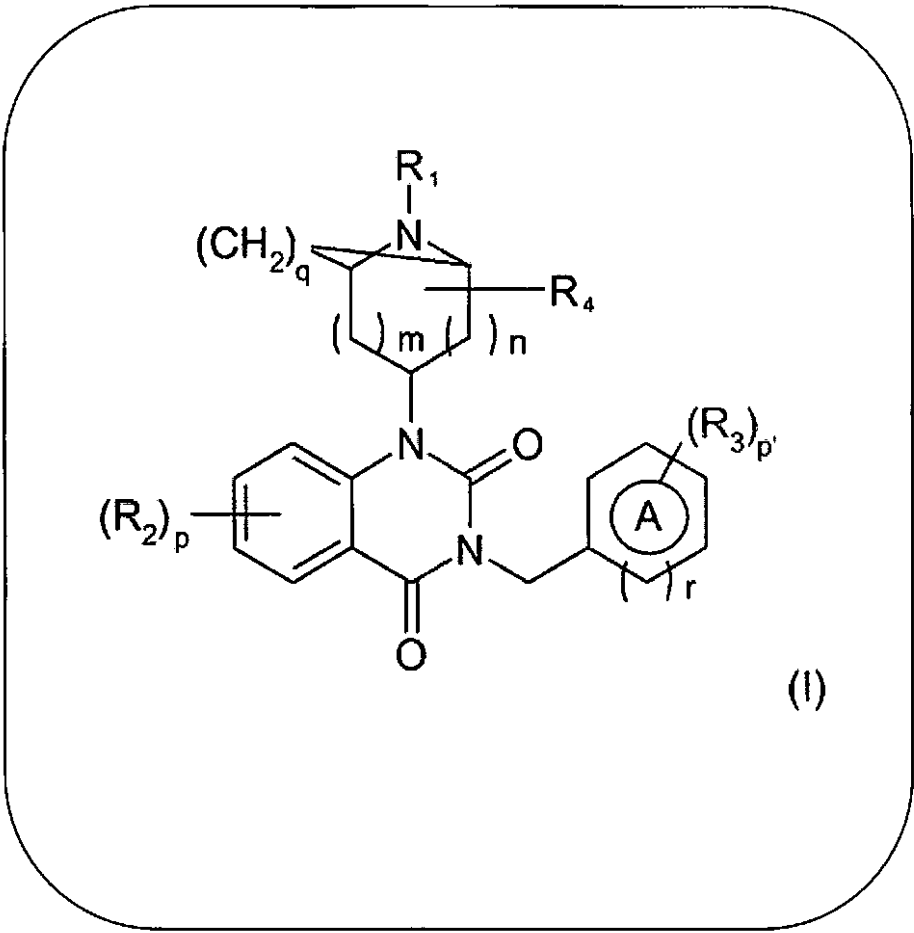
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$351.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **SANOFI**.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/116090 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/116090 A1

Descripción:

Páginas 122 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

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

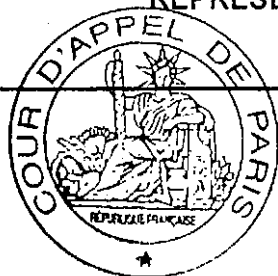
3. ☒ Extracto de publicación.

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

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



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

SANOFI

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

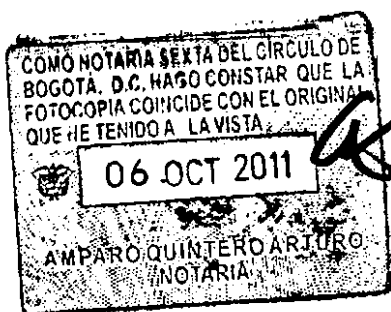
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, or the first or second alternate depending on case, and the mere fact that the alternate takes the place of the principal shall not constitute a new appointment. The exercise of the representation shall end when the principal or the last of the alternates in their turn shall end a term.

In addition, we grant a Power-of-Attorney in favor of the above named attorneys so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary

COUR D'APPEL





registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

6
cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

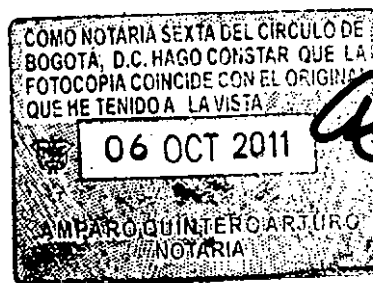
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

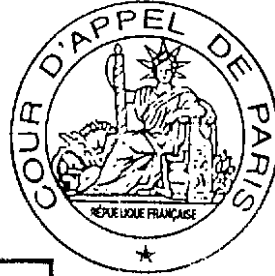
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris **24 JUIN 2011**

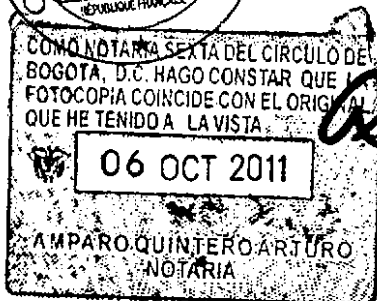
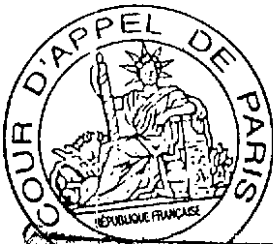
6. le

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45089

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

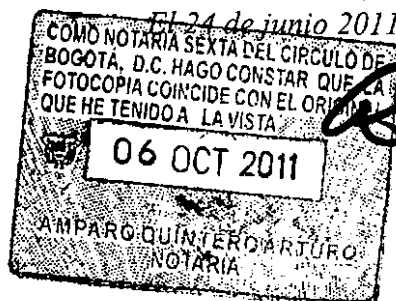
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

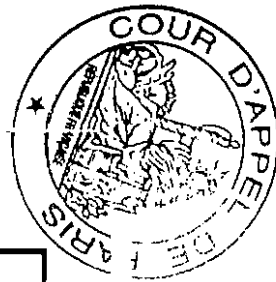
III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,

El 24 de junio 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 24 JUIN 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

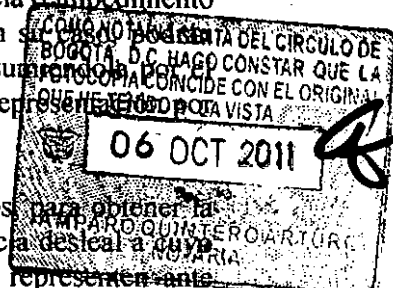
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiendo solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a favor de efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insigraes Melo
Jeannette Insigraes Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

9

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

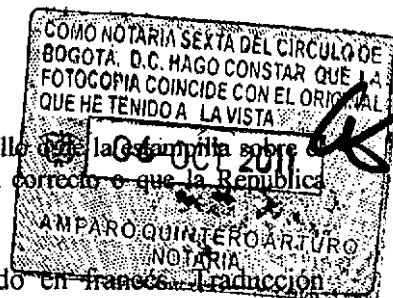
CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello y de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

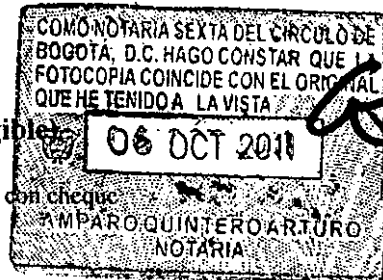
Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaria**

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

Neuville insign

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
ASISTENTES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2010 (14.10.2010)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/116090 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/517 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050672
- (22) Date de dépôt international :
7 avril 2010 (07.04.2010)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0901755 9 avril 2009 (09.04.2009) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : JANIAK,
Philip [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
MARCINIAK, Gilbert [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). NAVE, Jean-François [FR/FR]; c/o sanofi-
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; c/o

sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : VEINANTE, Aude; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

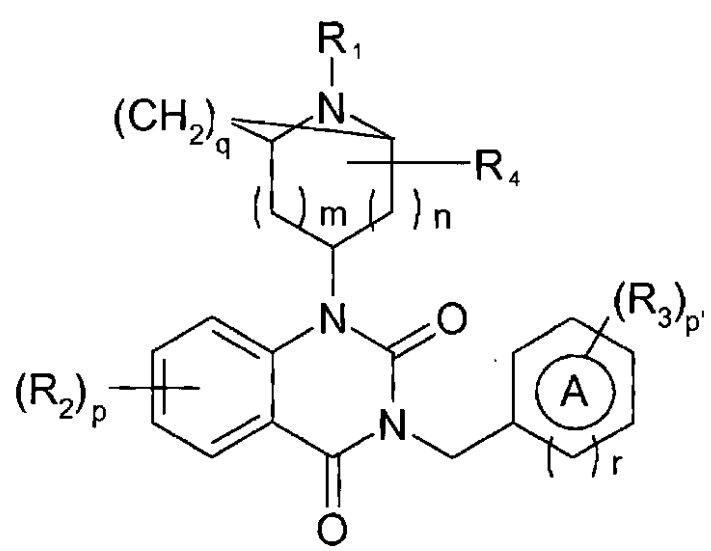
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : THERAPEUTIC APPLICATIONS IN THE CARDIOVASCULAR FIELD OF QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES

(54) Titre : APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE CARDIOVASCULAIRE DE DÉRIVÉS DE QUINAZOLINEDIONE



(I)

(57) Abstract : The subject of the present invention is the use of compounds of formula (I); in the base, hydrate or solvate form or in the form of their mixtures, as medicaments or for the preparation of medicaments intended for the treatment of at least one cardiovascular disease and/or to prevent the appearance of at least one cardiovascular disease.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de composés de formule (I); à l'état de base, d'hydrate, de solvat, ou de leurs mélanges comme médicaments ou pour la préparation de médicaments destinés au traitement d'au moins une maladie cardiovasculaire et/ou à prévenir l'apparition d'au moins une maladie cardiovasculaire.

WO 2010/116090 A1

13

WO 2010/116090 A1

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN EL DOMINIO CARDIOVASCULAR DE DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA

La invención tiene por objeto la utilización de derivados de quinazolinadiona
5 como medicamentos o para fabricar medicamentos destinados al tratamiento y/o a la
prevención de al menos una enfermedad cardiovascular.

La invención se refiere más particularmente a la utilización de derivados de
quinazolinadiona, susceptibles de actuar como inhibidores de la fosfodiesterasa 7
(PDE7), incluso, para algunos de estos derivados, susceptibles de actuar igualmente
10 como inhibidores de la fosfodiesterasa 8 (PDE8), sabiendo que no está excluido que
estos mismos derivados de quinazolinadiona sean igualmente susceptibles de actuar
por otras vías biológicas/bioquímicas sobre el sistema cardiovascular con el fin de
tratar una o más afecciones cardiovasculares y/o prevenir la aparición de dichas
afecciones.

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

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

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

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

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

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

Se conocen tres variantes de corte y empalme para la PDE7A. Las PDE7A1 y PDE7A3 se expresan principalmente en las células del sistema inmunitario y de los pulmones mientras que la PDE7A2 se expresa sobre todo en los músculos del esqueleto, en el corazón y en los riñones. Para la PDE7B, recientemente se han identificado igualmente tres variantes (Giembycz *et al.*, Drugs Future (2006) 31, 207-229).

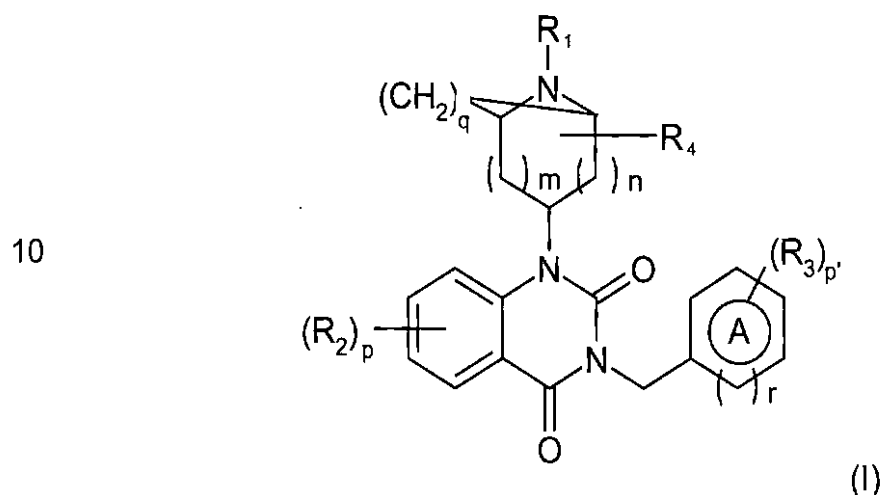
Los perfiles de distribución tisular de PDE7A y PDE7B son muy diferentes, lo que sugiere que estas dos isoformas tienen funciones distintas desde el punto de vista fisiológico. La PDE7A está abundantemente expresada en las células hematopoyéticas, en los pulmones, la placenta, el bazo, los músculos del esqueleto, el corazón, las células de Leydig, los tubos colectores de los riñones y las suprarrenales. Una fuerte expresión de PDE7B se detecta en el páncreas, el corazón, la glándula tiroidea y los músculos del esqueleto (Giembycz *et al.*, Drugs Future (2006) 31, 207-229; Wang *et al.*, Biochem Biophys Res Commun (2000) 276, 1271-1277). En determinados tejidos se observa una co-expresión de los ARN mensajeros (ARNm) de la PDE7A y de la PDE7B. Este es el caso de los osteoblastos (Ahlgren *et al.*, Cell Mol Biol Lett (2005) 10, 305-319) y de determinadas regiones del cerebro: varias zonas de la corteza, las circunvoluciones dentadas, la mayor parte de los componentes del sistema olfativo, el estriado, numerosos núcleos del tálamo y las células piramidales del hipocampo (Miro *et al.*, Synapse (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri *et al.*, Neuroscience (2005) 132, 1173-1185). Por el contrario, en ciertas zonas del cerebro, solamente se expresa una de las dos isoformas. Así, sólo están presentes los ARNm de la PDE7A en numerosos núcleos del tronco cerebral. Asimismo, los ARNm de la PDE7B están presentes en altas concentraciones en el núcleo accumbens y en el núcleo dorsal motor del nervio vago mientras que los ARNm de la PDE7A no se detectan (Miro *et al.*, Synapse (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri *et al.*, Neuroscience (2005) 132, 1173-1185).

35

La presente invención tiene en particular por objeto las aplicaciones terapéuticas de derivados de quinazolinadiona, que pueden resultar poderosos

inhibidores de PDE7, o de PDE7 y de PDE8 según los derivados o que pueden actuar por otras vías biológicas.

La invención se refiere a la utilización de un compuesto que responde a la
5 fórmula general (I), siguiente:



en la que:

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

20 — R₁ representa:

- un átomo de hidrógeno,
- -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con:

- 25
- . uno o varios grupos hidroxilo,
 - . un grupo benciloxi,
 - . un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un arilo, o
 - . un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

30

— R₂ representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- 35 ■ un grupo nitro,
- un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un -NH₂, o bien con un grupo -NHC(O)Rb, siendo Rb tal como se define más adelante,

- un grupo -ORa en el que Ra representa:
 - . un átomo de hidrógeno,
 - . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxí, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupos ciano,
 - . un grupo alquinilo (C_2-C_6),
 - . un grupo arilo;

- R_3 representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo hidroxí,
 - un grupo ciano,
 - un grupo $-SCF_3$,
 - un grupo nitro,
 - un grupo $-S(O)_{0.2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0.2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
 - un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido sobre el alquilo terminal,
 - un grupo sulfonamida opcionalmente sustituido,
 - un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6), con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6),
 - un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con:
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos hidroxí,
 - un grupo heteroarilo,
 - uno o varios grupos hidroxí que pueden estar sustituidos con un grupo arilo estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o
 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo $CO(O)Ra$, o con un grupo alquilo (C_1-C_6), siendo Ra tal como se ha definido precedentemente;
 - un grupo $-C(O)NRbRc$, siendo Rb y Rc tal como se definen más adelante,

■ un grupo $-C(O)OR_c$, o un grupo $-O-C(O)OR_c$, con R_c tal como se define más adelante,

- 5 ■ un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con
- un grupo amino-alquilo,
 - un grupo amino-cicloalquilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupos hidroxí,
 - 10 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo $-C(O)OR_c$, con R_c tal como se define más adelante,
 - un grupo $-C(O)NR_bR_c$, con R_b y R_c tal como se definen más adelante,

15 y/o

- un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C_1-C_6), un grupo $-O$ -halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,

20 ■ un grupo $-O$ -cicloalquilo, un grupo $-O$ -arilo, o un grupo $-O$ -heterocicloalquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con

- un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alquilo (C_1-C_6),
- uno o varios átomos de halógeno, y/o
- un grupo alquilo (C_1-C_6), pudiendo estar sustituido él mismo con un

25 grupo arilo

■ un grupo $-NH-CO-NH$ -arilo, un grupo $-NH-CO-NH$ -heteroarilo, o un grupo $-NH-CO-NH$ -alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupos hidroxí, o con un grupo alcoxi (C_1-C_6),

30 ■ un grupo $-N$ -alquilo (C_1-C_6), pudiendo estar sustituido el grupo alquilo (C_1-C_6) con

uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con un grupo SO_2 ,

35 ■ un grupo $-NH-CO$ -arilo, un grupo $-NH-CO$ -heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

o bien R_3 forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido con un

grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo arilo pudiendo estar sustituido él mismo con uno o varios átomos de halógeno;

— R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

5

— R_b representa:

. un átomo de hidrógeno,

. un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxil, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C₁-

10 C₆), o con un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

. un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

. un grupo alquino (C₂-C₆),

. un grupo alcoxi (C₁-C₆),

15 . un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

— R_c representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

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

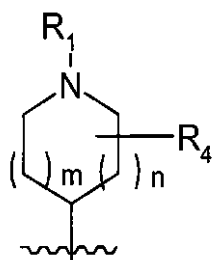
— m y n representan independientemente uno de otro el valor 0, 1 o 2, entendiéndose que m+n ≤ 3;

25

— p y p' representan independientemente uno de otro el valor 1, 2 o 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, entonces los grupos R₂ están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros y cuando p' es superior o igual a 2, entonces los grupos R₃ están sobre átomos de

30 carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;

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



con R₁, R₄, m y n tal como se han definido precedentemente,

— r representa el valor 0 o 1,

como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado a tratar al
5 menos una enfermedad cardio-vascular y/o a prevenir la aparición de al menos una
enfermedad cardio-vascular.

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

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

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

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

20 Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden encontrar igualmente en
forma cristalina, amorfa u oleosa, y estas formas son parte de la invención.

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

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

Los compuestos de la fórmula (I), conformes a la invención, comprenden
igualmente aquellos en los que uno o varios átomos de hidrógeno, de carbono o de
30 halógeno, especialmente de cloro o de flúor han sido reemplazados por sus isótopos
radiactivos, por ejemplo el tritio para reemplazar al hidrógeno o el carbono 14 para

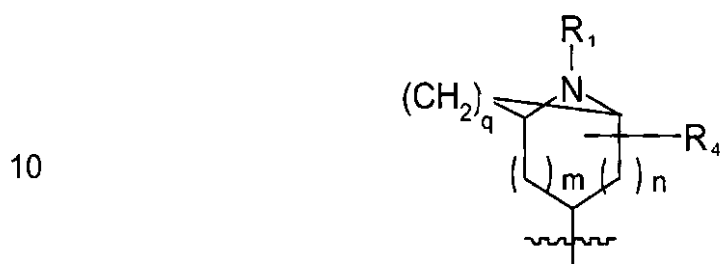
reemplazar al carbono 12. Dichos compuestos marcados son útiles en los trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en ensayos biológicos y farmacológicos, como herramientas.

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

- en $(C_1.C_6)$, los índices numéricos determinan el número posible de átomos de carbono presentes en una cadena o en un ciclo. Así, a título de ejemplo, $C_1.C_6$ representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. Así mismo, a título de ejemplo, $(C_1.C_5)$ representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 5 átomos de carbono, o también $(C_3.C_6)$ puede representar un ciclo carbonado saturado que puede tener de 3 a 6 átomos de carbono;
- alcoxi: un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- alquinilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas. por ejemplo, un grupo alquinilo $(C_2.C_6)$ puede representar un etinilo, propinilo ...;
- alquilo: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo $(C_1.C_6)$ representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, especialmente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo;
- aminoalquilo: un grupo -NHalquilo $(C_1.C_6)$, o también $-N(\text{alquilo } (C_1.C_6))_2$;
- arilo: un sistema aromático monocíclico opcionalmente sustituido que comprende 5 a 14 miembros por ciclo, con preferencia 5 a 10 miembros por ciclo. A título de ejemplos de grupos arilos monocíclicos, se pueden citar el fenilo, o el naftilo; el grupo arilo puede estar sustituido con un grupo que puede ser uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometiltio, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-amino-alquilo o alquil-amino-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo;
- arilo policíclico: un sistema aromático policíclico opcionalmente sustituido que comprende 5 a 14 miembros por ciclo, con preferencia 5 a 10 miembros por ciclo, y que comprende 2 a 10 ciclos, de los cuales al menos uno de los ciclos es aromático. A título de ejemplo de grupos arilos policíclicos, se pueden citar el aceantrileno, el antraceno, el azuleno, el coroneno, el rubiceno, el naftaleno; el grupo arilo policíclico puede estar sustituido con un grupo que puede ser uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometiltio, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-

amino-alquilo o alquil-amino-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo;

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



con $q = 1$ o 2 y con los otros grupos e índices tal como se han definido anteriormente;

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

- halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- halógenoalquilo: alquilo (C_1-C_6) sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

20 - heteroarilo: un sistema aromático monocíclico que comprende 5 a 14 miembros, con preferencia 5 a 10 miembros y que comprende de uno a varios heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar en forma de N-óxidos. Por ejemplo, un heterociclo monocíclico puede ser un pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, isotiazol, isoxazol,
25 furano, imidazol, morfolina, tiofeno, piperazina, diazetidina, dihidropirrolidina, piperidina o azepina, etc; un heterociclo bicíclico puede ser una isoquinoleina, pteridina, cromano, etc; un heterociclo tricíclico puede ser una fenantrolina, un xanteno, etc

- heteroarilo policíclico: un sistema aromático policíclico opcionalmente sustituido
30 que comprende 5 a 14 miembros por ciclo, con preferencia 5 a 10 miembros por ciclo, y que comprende 2 a 10 ciclos, que comprende además de uno a varios heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre sobre al menos uno de los ciclos, y de los cuales al menos uno de los ciclos es aromático. A título de ejemplo de grupos heteroarilos policíclicos, se pueden citar el indol, el benzofurano, el
35 bencimidazol, el benzotiofeno, el benzotriazol, el benzotiazol, el benzoxazol, la quinolina, la isoquinolina, el indazol, la quinazolina, la ftalazina, la quinoxalina, la

naftiridina, el 2,3-dihidro-1H-indol, el 2,3-dihidro-benzofurano, el 2,3-dihidro-indeno, la tetrahydroquinolina, la tetrahydroisoquinolina, la tetrahydroisoquinazolina;

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

10 - hidroxí: un grupo $-OH$;

- nitro: un grupo $-NO_2$;

- oxo: un grupo $-C(O)-$;

- sulfonamida: grupo que responde a la fórmula SO_2-N -alquilo o SO_2-N -cicloalquilo, siendo alquilo y cicloalquilo tales como se han definido anteriormente;

15 - el trifluorometilitio se define por la fórmula $-S-CF_3$.

Se debe entender además que en la presente descripción, cuando un átomo o un grupo está sustituido u opcionalmente sustituido con uno o varios grupos o átomos definidos, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre ellos, y según el caso estar sobre el mismo átomo o sobre átomos diferentes.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula (I) en la que A representa un grupo arilo, en particular un grupo fenilo o heteroarilo, en particular un grupo piridilo, y todos los otros sustituyentes e índices son tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

25

Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula (I) en la que $q = 0$, m y n representan cada uno 1, y todos los otros sustituyentes e índices son tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

30

Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula (I), en la que R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), en particular un metilo, sustituido con un grupo $-NHC(O)R_b$ en el que R_b , los otros sustituyentes y los índices son tal como se han definido para el compuesto de la fórmula general (I) definida anteriormente.

35

Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de

compuestos de la fórmula general (I), en la que R_2 representa un grupo $-ORa$, siendo el grupo Ra y todos los otros sustituyentes e índices tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

- 5 Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I), en la que R_2 es un átomo de halógeno, o un ciano, o un hidrógeno, o un hidroxilo, o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, o bien con un grupo $-NHC(O)Rb$, siendo Rb y los otros sustituyentes y los índices tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

10

Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I), en la que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, y R_2 representa $-ORa$, siendo Ra y los otros sustituyentes y los índices tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

15

Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I), en la que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, p es igual a 2, uno de los R_2 es $-ORa$ y el otro de los R_2 es un átomo de halógeno, siendo Ra y los otros sustituyentes y los índices tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

20

Entre los compuestos conformes a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I), en la que A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, $p=1$ y R_2 es un metilo sustituido con un grupo $-NH-CO-Rb$, siendo Rb y los otros sustituyentes y los índices tal como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

25

30

De forma ventajosa, en los compuestos de la fórmula (I), el grupo R_2 está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina. Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener igualmente un grupo R_2 en la posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina. Los grupos R_2 en la posición 6 y 7 pueden ser idénticos o diferentes.

35

De forma ventajosa, en los compuestos de la fórmula (I), p es igual a 1 o 2.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden estar en el estado de base, hidrato, solvato, isómeros o sus mezclas.

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

Las combinaciones de los grupos de compuestos conformes a la invención precitados forman igualmente parte de la invención.

A título de ejemplo de compuestos preferidos conformes a la invención, se pueden citar los compuestos siguientes:

n°1: 2-([3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo

n°2: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

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

n°4: 2-([1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo

n°5: {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo

n°11: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°12: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

n°13: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°14: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

n°16: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°20: N-([3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil)acetamida

n°22: hidrocloreuro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

n°23: N-([3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida

n°24: N-([1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida

n°25: N-([1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

5 tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida

n°32: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°33: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-

dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

10 n°34: 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°35: 4-([6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-

dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}benzoato de metilo

n°36: ácido 4-([6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-

15 dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}benzoico

n°37: 4-([6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-

dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-N-(2-metoxietil)benzamida

n°38: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

20 n°39: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°40: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°41: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-

25 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°42: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°43: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído

30 n°47: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°48: 4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°49: 4-[3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-

35 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

- n°50: 2-(5-([6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxi)acetamida
- n°51: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído
- 5 n°52: 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído
- n°56: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°57: 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°58: 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°59: 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°72: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°74: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°76: 4-[3-([6-(cloropiridin-3-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°78: 4-[3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°79: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°89: 2-[5-([6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxi]acetamida
- n°90: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°91: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°97: 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°102: 4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°108: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-

- 3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°111: 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°112: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°114: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°116: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°117: 4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°118: 4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°124: 4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°130: 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°131: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°133: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°134: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°135: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°143: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°155: 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°158: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°160: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°165: 4-[3-(bifenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-

dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°166: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfanyl)bencil]-2,4-dioxo-

3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°167: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-

5 dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°170: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-metilbencil)-2,4-dioxo-

3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°175: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-

formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acetamida

10 n°178: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-

dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°183: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-

formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida

15 n°184: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-

formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida

n°185: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-

formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-

20 metilacetamida

n°186: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-

dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°188: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-

(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

25 n°189: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-

2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°190: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-

2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°193: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-

30 2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°194: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-

2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°200: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-

dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

35 n°201: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-

dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído

n°203: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-

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

- n°243: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°245: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°246: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°250: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°251: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°254: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°258: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°263: ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico
- n°264: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°270: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°275: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°276: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°278: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°279: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-ilpirimidin-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°280: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°282: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°283: ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético
- 35 n°285: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°286: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°287: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°289: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°292: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°294: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-10 1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil}bifenil-2-carbonitrilo
- n°295: (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilpropanamida
- n°297: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°298: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°299: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°300: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°301: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-etilacetamida
- 25 n°302: ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico
- n°305: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(3R)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il]oxi)bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°306: 4-{3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°307: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°308: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-35 2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°309: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

- (fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°310: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°311: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 5 n°312: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°315: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 10 n°316: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°317: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°318: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 15 n°319: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-tiofen-2-ilpiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°320: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 20 n°321: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°323: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 25 n°324: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°325: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 30 n°326: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°327: 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 35 n°328: 4-[3-[[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°329: 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- n°330: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°331: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°332: 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo
- n°333: 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°334: 4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°335: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°336: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°337: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°339: 4-[3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°340: 5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxibenzonitrilo
- 25 n°341: 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carbonitrilo
- n°342: 4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°343: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°344: 4-[3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°345: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°349: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-

carbaldehído

n°350: 4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

5 n°351: 4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°352: 4-[3-{4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°353: 4-[3-{4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

10 n°354: 4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°355: 4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

15 n°357: 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]-5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo

n°358: 4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°360: 4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(2-feniletil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

20 n°362: 4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°369: 4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

25 n°371: 4-[3-{3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°373: 4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

30 n°375: 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°376: 4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°377: 4-[3-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-

35 carbaldehído

n°379: 4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

26

- n°380: 4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°381: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°382: 4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°383: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{4-(trifluorometil)bencil]oxi}bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°384: 4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°385: 4-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrilo
- n°386: 3-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrilo
- 15 n°387: 4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°388: 4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°389: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°390: 4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°391: 4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°392: 4-[3-{4-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°393: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenilo
- 30 n°394: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo
- 35 n°403: 3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida

Los compuestos conformes a la invención se pueden preparar por los métodos ilustrados en los esquemas 1 a 4 que siguen.

En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente, un grupo que se puede sustituir fácilmente, con la salida de un par electrónico, por ruptura de un enlace heterolítico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo, durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilato, tosilato, triflato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3^a Edition, Wiley Interscience, p 310-316.

Se entiende por grupo protector PG, un grupo que permite impedir la reactividad de una función o posición, durante una reacción química que pueda afectarle, y que recompone la molécula tras su escisión según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

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

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

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

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

Los enantiómeros puros de los compuestos conformes a la invención se pueden obtener a partir de precursores enantioméricamente puros o bien por cromatografía en fases quirales o bien, cuando los compuestos tienen funciones ácidas o aminas por cristalizaciones selectivas de sales diastereoisómeras obtenidas
5 por reacción de los compuestos (I) con aminas o ácidos quirales, respectivamente.

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener según los esquemas 1 a 4 que siguen. Por razones de claridad, hemos elegido que el grupo R₄ sea hidrógeno, p y p' representan 1 y 2 respectivamente y se han fijado los grupos R₂
10 y R₃ tal como se indican en los esquemas. Sin embargo, se entiende que R₄ puede ser tal como se ha definido en la fórmula general (I), que R₂ y R₃ pueden tener las posiciones indicadas en la fórmula general (I), y que p y p' pueden ser tal como se han definido en la fórmula general (I).

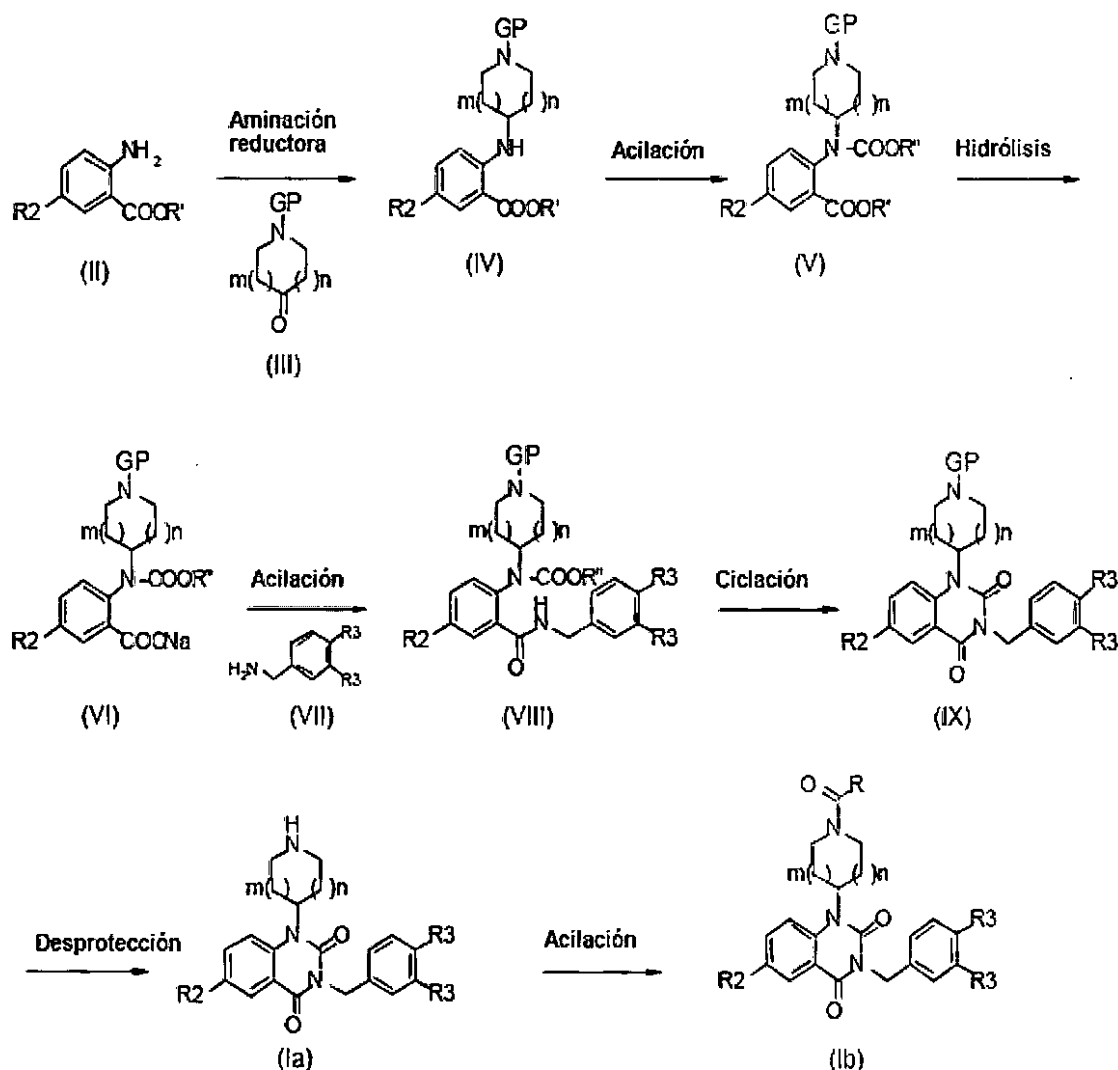
Las vías de síntesis descritas más adelante sirven únicamente como ilustración
15 y no son en ningún caso limitativas. Los expertos en la técnica podrán aplicar sin dificultad la enseñanza siguiente a los compuestos de la fórmula (I) para los que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_a, R_b, R_c, m, n, p, p' y q son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

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

los compuestos de la fórmula (Ia) que por una reacción de acilación dan los compuestos de la fórmula (Ib).

Los compuestos de la fórmula (Ia) son compuestos de la fórmula (I) y pueden servir como intermedio para otros compuestos de la fórmula (I), tales como los 5 compuestos de la fórmula (Ib).

Esquema 1.

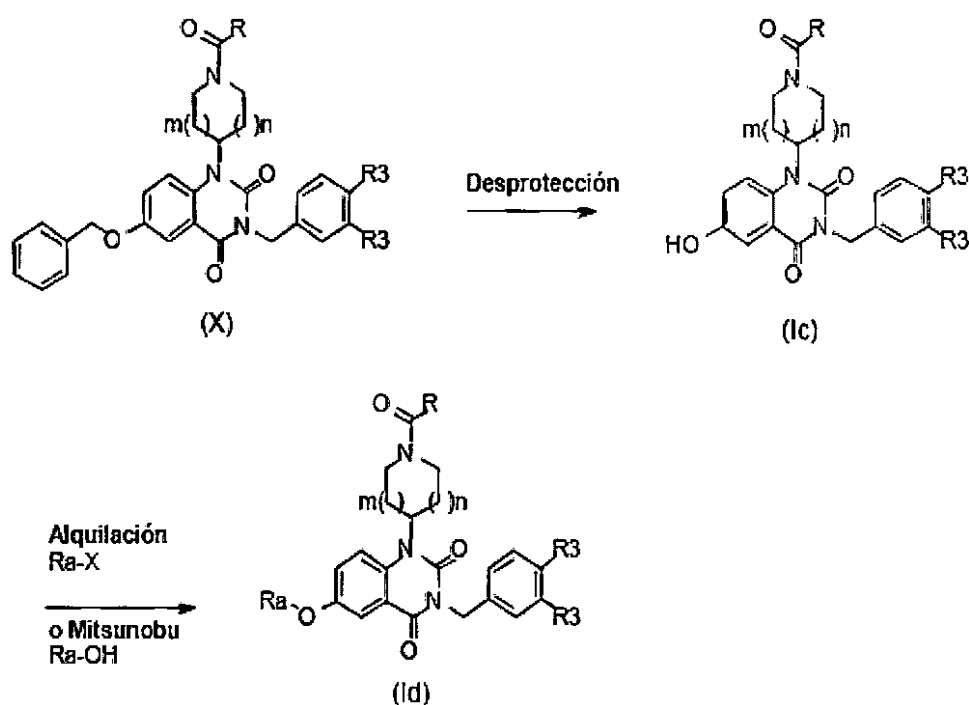


Los compuestos de la fórmula (I) para los que R_2 representa $-ORa$, siendo Ra tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), responden a la fórmula (Id). Se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula (X) según el esquema 2 siguiente. Los compuestos de la fórmula (Ic), obtenidos por una reacción de hidrogenólisis de los compuestos de la fórmula (X), se someten por ejemplo a una reacción de alquilación con un agente alquilante de tipo $Ra-X$ en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I) y X representa un grupo saliente (tal como un átomo de halógeno, por ejemplo) en presencia de una base tal

como carbonato de cesio (Cs_2CO_3), o también a una reacción de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1) con un alcohol de tipo Ra-OH , siendo Ra tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), para dar los compuestos de la fórmula (Id).

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

Esquema 2.

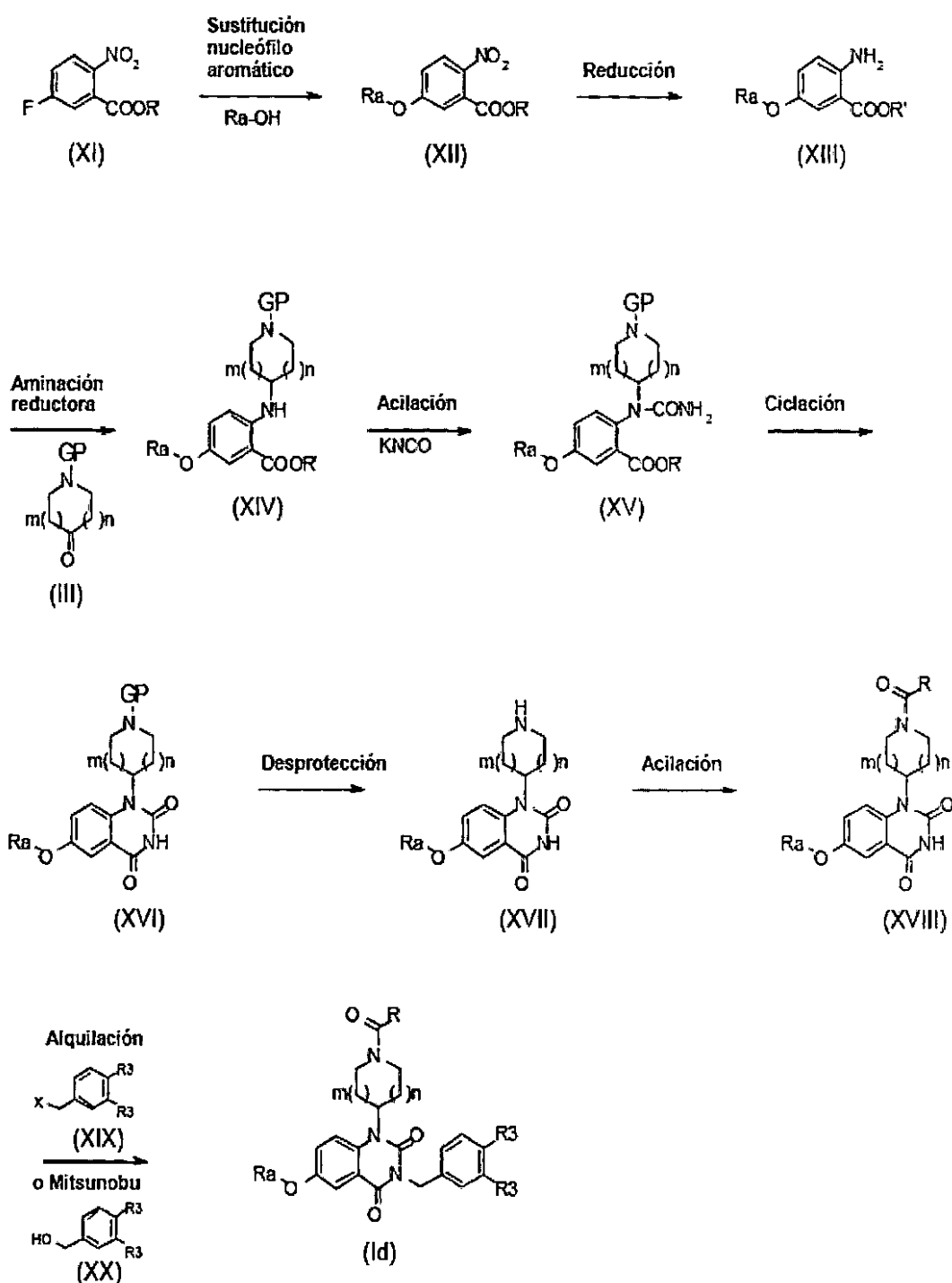


Alternativamente, los compuestos de la fórmula (Id) se pueden obtener según el procedimiento descrito en el esquema 3.

Los compuestos de la fórmula (XII) se obtienen por una reacción de sustitución nucleófila aromática que implica un compuesto de la fórmula (XI) en el que R' es tal como se ha definido anteriormente y un alcohol de tipo Ra-OH , en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), en presencia de una base. La reducción del grupo nitró de los compuestos de la fórmula (XII) da lugar a los derivados anilino correspondientes (XIII). Una reacción de aminación reductora con un compuesto de la fórmula (III), en el que GP es un grupo protector de funciones aminas, tal como por ejemplo el boc, conduce a los compuestos de la fórmula (XIV). La obtención de los compuestos de la fórmula (XV) se hace por reacción de un compuesto de la fórmula (XIV) con isocianato de potasio (KNCO) en medio ácido. Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los compuestos

de la fórmula (XVI). El grupo protector GP se escinde por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para dar los compuestos de la fórmula (XVII). Una reacción de acilación da lugar a los compuestos de la fórmula (XVIII). Finalmente, se obtienen los compuestos de la fórmula (Id) bien por reacción de alquilación con un derivado de tipo (XIX) en el que X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno en presencia de una base como por ejemplo carbonato de cesio, bien por una reacción de Mitsunobu con un alcohol bencílico de tipo (XX). En los compuestos (XIX) y (XX), R_3 es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 3.



42

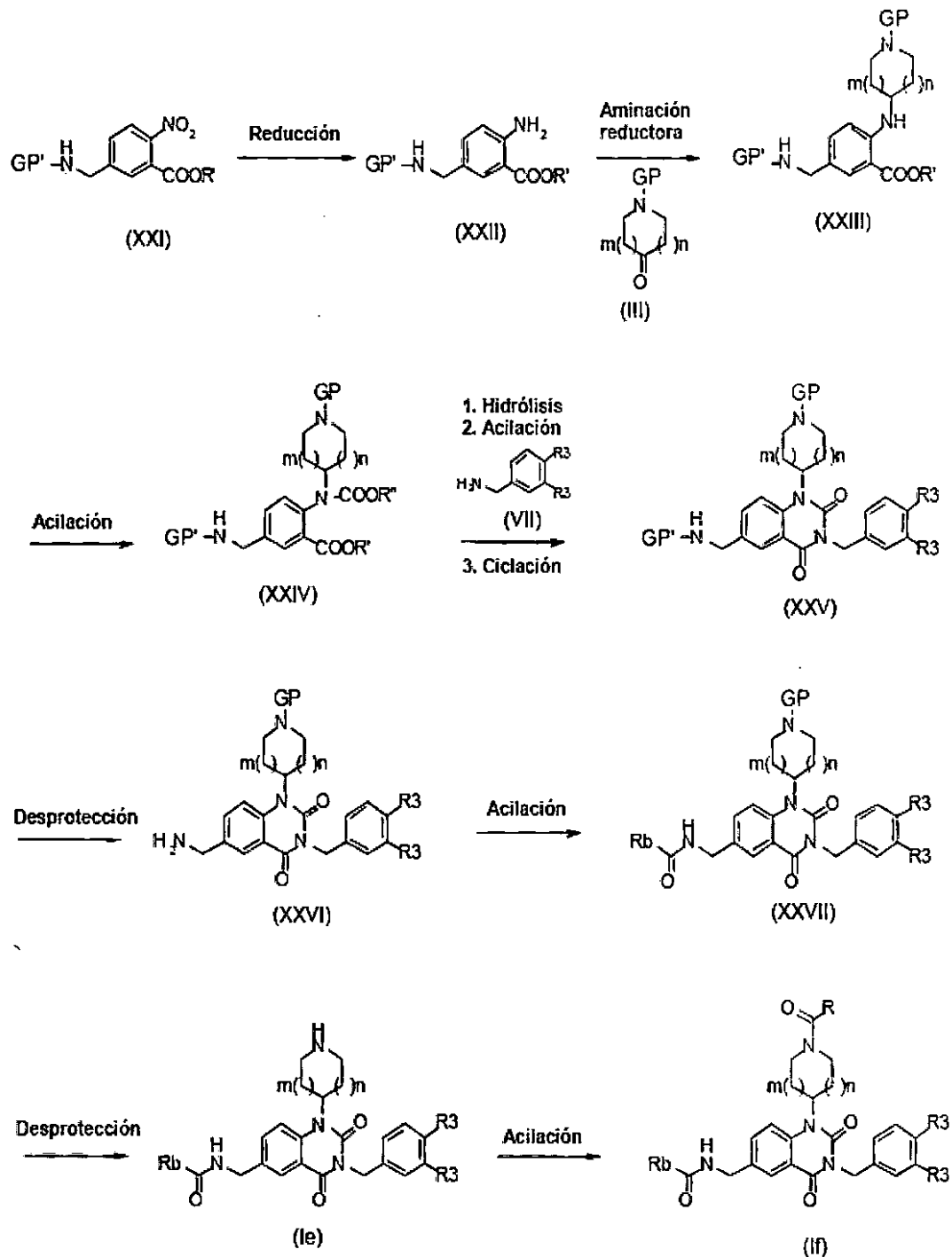
Los compuestos de la fórmula (Ie) y (If) en los que R_2 representa más particularmente un grupo de tipo $-\text{CH}_2\text{-NHC(O)Rb}$, siendo definido Rb como en el compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar según el Esquema 4 siguiente.

5 Se entiende que en el esquema 3, el grupo R_2 ilustrado es de tipo $-\text{O-Ra}$ y está en la posición 6 de la estructura quinazolina-diona (véase por ejemplo el compuesto (XVIII)), pero que es igualmente posible tener un segundo grupo R_2 tal como se ha definido en la fórmula general (I) en la posición 7 del mismo grupo quinazolina-diona.

10

La reducción del grupo nitro de los compuestos de tipo (XXI), en el que R' y GP' son tal como se han definido anteriormente, siendo el grupo GP' ventajosamente boc, da lugar a los derivados anilino correspondientes (XXII), que por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar en medio ácido y ventajosamente en
15 presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio, con un compuesto de la fórmula (III) en el que GP representa un grupo protector de amina benciloxicarbonilo, dan los compuestos de la fórmula (XXIII). Una reacción de acilación con un cloroformiato de alquilo o de arilo en el que R'' representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un grupo arilo sustituido da lugar a los compuestos de la fórmula
20 (XXIV). Los análogos de quinazolinadiona de la fórmula (XXV) se pueden obtener por una reacción de hidrólisis en medio básico y después por una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula (VII) en el que R_3 es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), seguido por una reacción de ciclación intramolecular en medio básico. El grupo GP' (preferiblemente boc) se escinde a
25 continuación en medio ácido para dar lugar a los compuestos de la fórmula (XXVI), que por acilación proporcionan los compuestos de la fórmula (XXVII), en los que Rb es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I). El grupo protector GP de (XXVII) se escinde por una reacción de hidrogenolisis para dar los compuestos de la fórmula (Ie). Finalmente, los compuestos de la fórmula (If) se obtienen por una
30 reacción de acilación de los compuestos de la fórmula (Ie).

Esquema 4.



- 5 Ni que decir tiene que los expertos en la técnica serán capaces de elegir, a la luz de sus conocimientos y de la bibliografía, otros grupos protectores apropiados que permitan la introducción de todos los grupos descritos en la fórmula general (I).

10 Cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un ciclo con enlaces puente, éste se puede obtener indistintamente por una de las rutas de síntesis descritas

anteriormente.

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

En los modos de operación y ejemplos que siguen:

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

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

- s = singlete,
15 - d = doblete,
- m = multiplete,
- br = señal ancha (broad signal)
- t = triplete,
- q = cuadruplete

20 - DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado
- CDCl₃ = cloroformo deuterado;

Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas;

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

25 En los ejemplos que siguen, se utilizan las siguientes abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

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

DCM: diclorometano

DCE: 1,2-dicloroetano

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA: di-isopropilamina

35 DMF: N,N-dimetilformamida

EtOH: etanol

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

45

IBCF: isobutilcloroformiato

MeOH: metanol

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

TA: temperatura ambiente

5 min: minuto

THF: tetrahidrofurano

NEt₃ = trietilamina

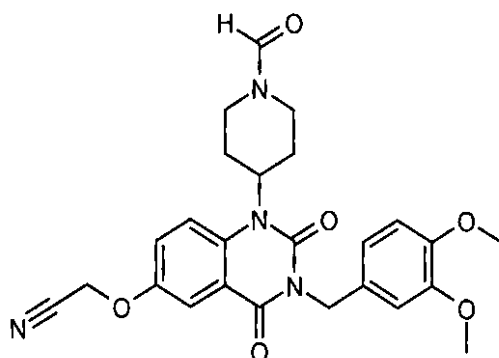
TFA: ácido trifluoroacético

EJEMPLOS

- 10 Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos corresponden a los que se dan en la tabla que sigue, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

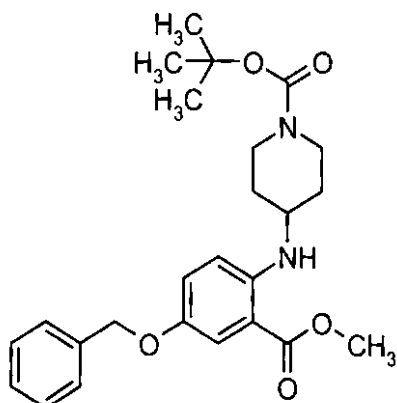
15 **EJEMPLO 1: Compuesto n° 6**

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



Etapas 1.1:

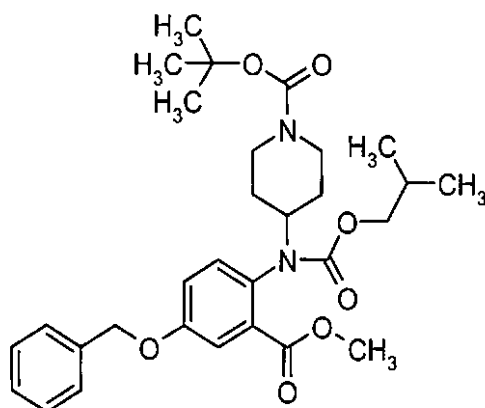
- 20 4-[[4-(Benciloxi)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



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

Etapas 1.2:

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



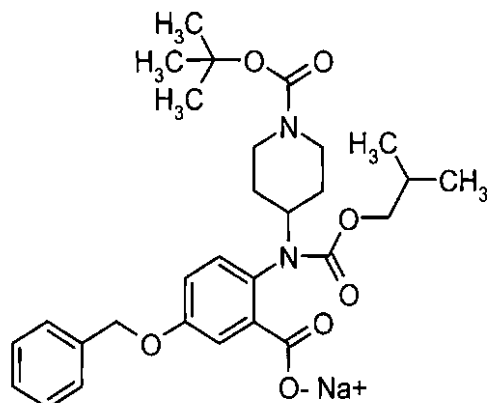
15

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

25

Etapla 1.3:

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

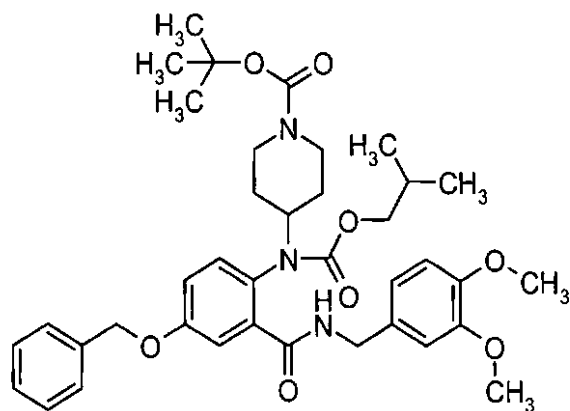


5

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

Etapla 1.4:

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

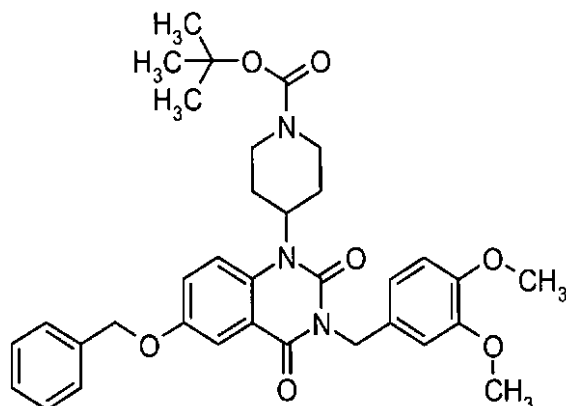


Se agita 15 min a TA una mezcla de 6 g de sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2-({1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4-il}[(2-metilpropoxi)carbonil]amino)benzoico
20 obtenido en la etapa 1.3, y 4,42 g de DIEA en 250 ml de DMF. Se añaden 6,48 g de HBTU y se deja agitar durante 30 min. Se añaden 2,48 g de veratrilamina y se agita la mezcla de reacción durante 48h00. Se evapora a presión reducida, se recoge el

residuo en AcOEt, se lava con una solución saturada de NH_4Cl , con una solución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (20/80, v/v) hasta (60/40, v/v) para dar 7,5 g del producto 5 esperado.

Etapa 1.5:

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



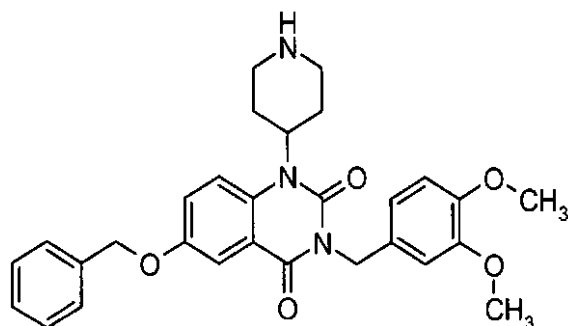
10

Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 110 °C, una mezcla de 2,5 g de 4-[[4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil](isobutoxicarbonil)-amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.4, y 7,4 g de NaOH en 18,5 ml de DCE. Se repite la misma reacción con 2 lotes más de 2,5 g de 4-[[4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil](isobutoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. Se juntan los 3 medios de reacción. Se recoge en DCM, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para dar 6,6 g del producto esperado.

20

Etapa 1.6:

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

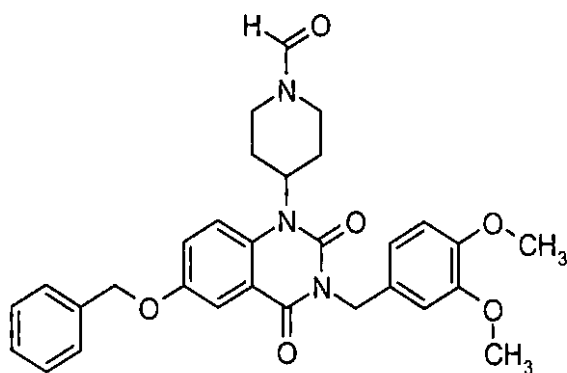


Se agita durante 2h00 a TA una mezcla de 3,5 g de 4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-

dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.5 y 25 ml de TFA en 50 ml de DCM. Se neutraliza con K_2CO_3 . Se filtra, se evapora el filtrado a presión reducida. Se recoge en DCM, se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$ y con una solución de NaOH al 8 %. Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para dar 2,67 g del producto esperado.

Etapa 1.7:

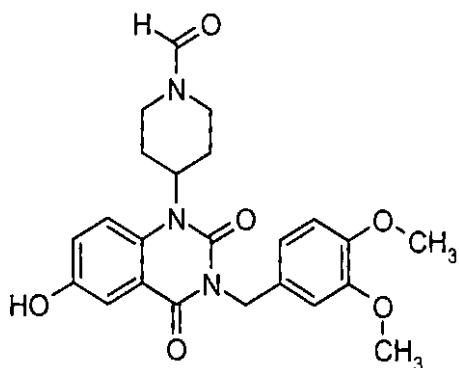
4-[6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



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

Etapa 1.8: compuesto No.5:

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



20

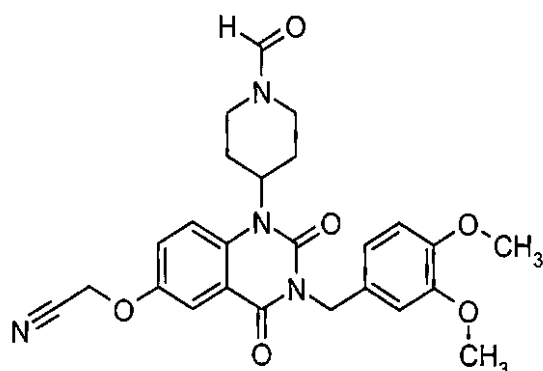
Se irradia bajo campo de microondas durante 2h00 a 80 °C una mezcla de 0,618 g de 4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-

1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.7, 0,44 g de formiato de amonio y 0,124 g de Pd/C (10 %) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra, se evapora el filtrado a presión reducida para dar 0,513 g del producto esperado.

5

Etapa 1.9: compuesto No.6

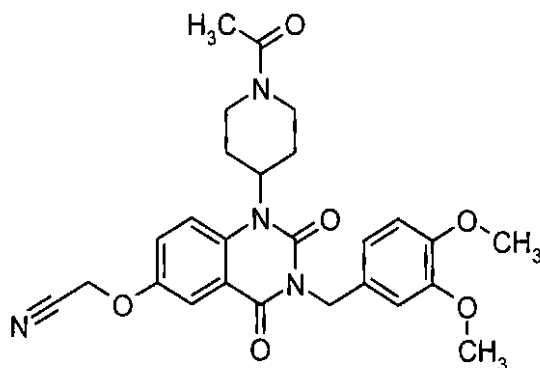
{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



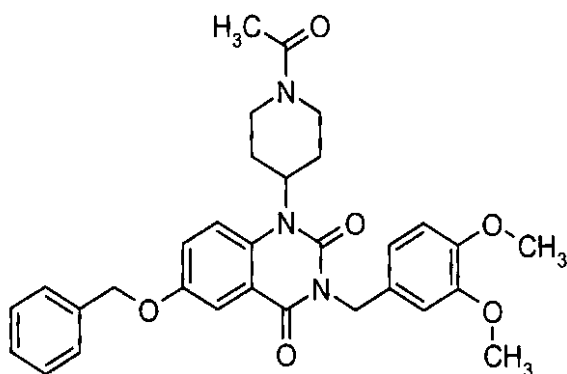
- 10 Se agitan a TA durante 15 min 0,17 g de 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.8, y 0,25 g de Cs_2CO_3 en 3 ml de DMF. Se añaden 0,056 g de bromoacetonitrilo y se irradia la mezcla de reacción bajo campo de microondas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

EJEMPLO 2: Compuesto No.3

- Preparación de **{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo**
- 20



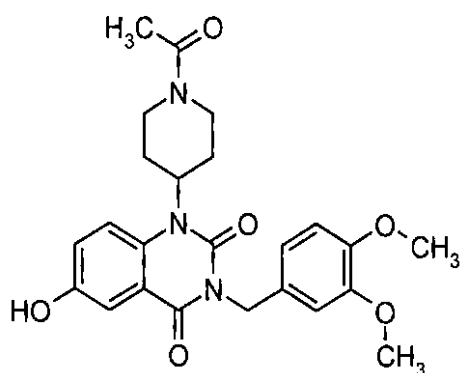
51

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

5

Se añaden 0,14 g de cloruro de acetilo a una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida según la etapa 1.6, y 0,24 g de NEt₃ en 10 ml de DCM enfriado a 0 °C. Se agita a TA durante toda la noche. Se lava 2 veces con una solución saturada de NH₄Cl, se filtra y se

10 evapora el filtrado a presión reducida para dar 0,64 g del producto esperado.

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

15

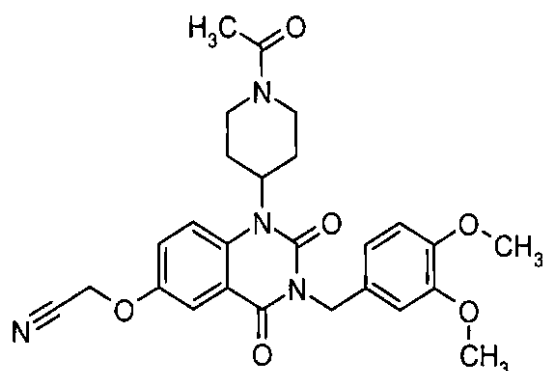
Se irradia bajo campo de microondas durante 2h00 a 80 °C una mezcla de 0,64 g de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.1, 0,44 g de formiato de amonio y

20 0,125 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra y se evapora el filtrado a presión reducida para dar 0,48 g del producto esperado.

52

Etapas 2.3: Compuesto No.3

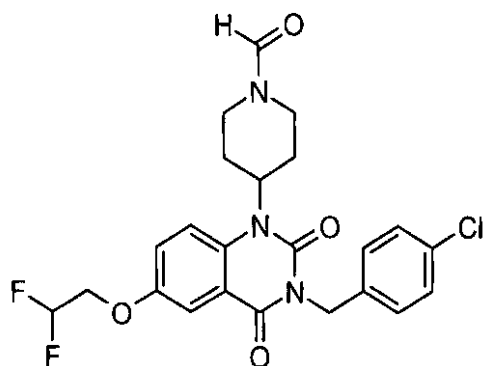
{[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



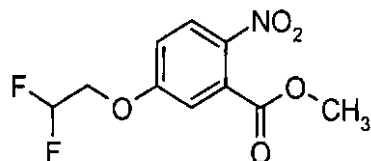
- 5 Se agitan a TA durante 15 min 0,12 g de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.2, y 0,172 g de Cs_2CO_3 en 3 ml de DMF. Se añaden 0,038 g de bromoacetonitrilo y se irradia a continuación la mezcla de reacción bajo campo de microondas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

EJEMPLO 3: compuesto n°34

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

**Etapas 3.1:**

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



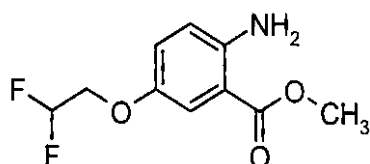
20

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

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

Etapas 3.2:

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



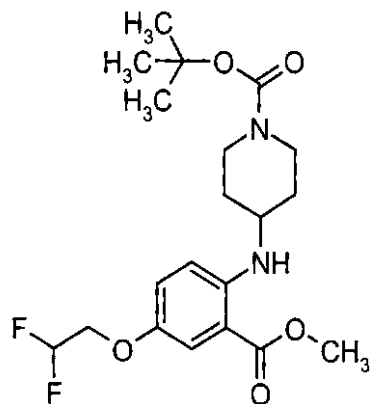
10

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

Se filtra y se evapora a presión reducida para dar 18,6 g del producto
15 esperado.

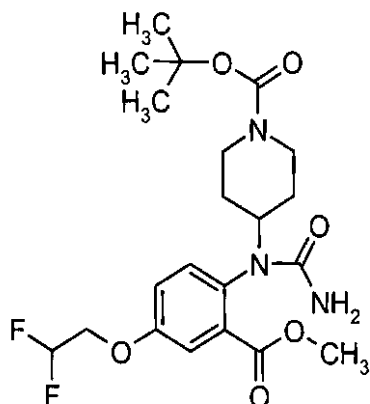
Etapas 3.3:

4-[[4-(2,2-Difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

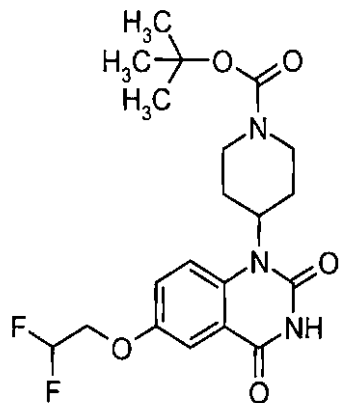


20

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

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

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

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

15

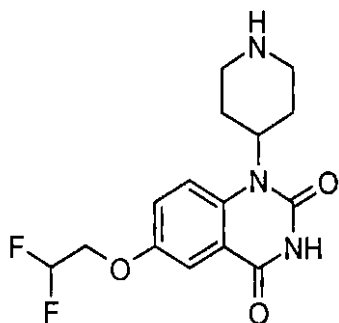
- Se irradian bajo campo de microondas durante 30 min a 130 °C, 2,5 g de 4-{carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 en solución en una mezcla de 10 ml de
- 20 dioxano y 5 ml de una solución acuosa de NaOH 1 N. Se extrae con AcOEt, se neutraliza con una solución acuosa de HCl 1 N, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en una

mezcla de AcOEt/pentano para dar el producto esperado. La misma reacción se reproduce con 2 lotes más de 2,5 g de 4-{carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 para dar en total 5,63 g del producto esperado.

5

Etapla 3.6:

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

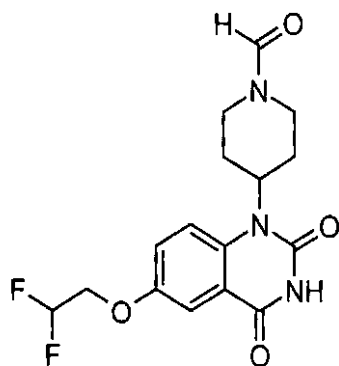


- 10 Se agita 2h00 a TA una solución de 5,63 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2*H*)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.5 en 70 ml de ácido fórmico. Se evapora el disolvente a presión reducida para dar 6,13 g del producto esperado en forma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

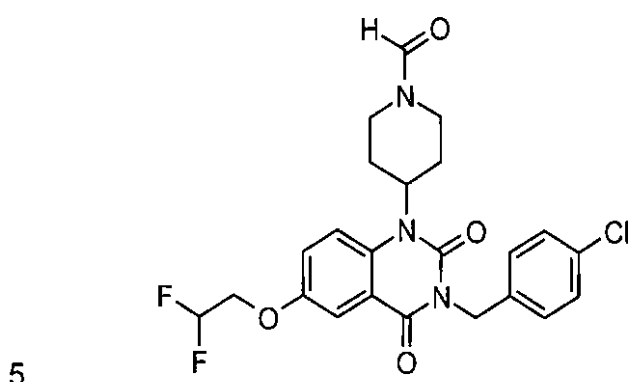
15

Etapla 3.7:

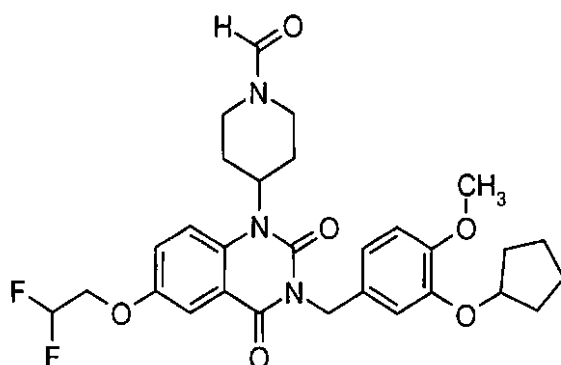
4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2*H*)-il]piperidin-1-carbaldehído



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

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

Se agita 1h00 a TA una mezcla de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, 0,096 g de 1-(bromometil)-4-clorobenceno y 0,3 g de Cs_2CO_3 en 3 ml de DMF. Se añade
10 AcOEt, se lava con agua y después con una solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar 0,116 g del producto esperado.

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

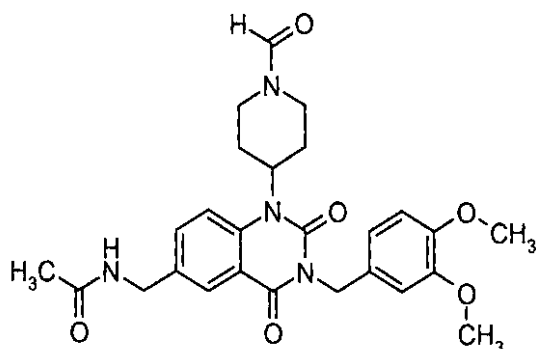
Se añaden 0,172 g de DIAD a una solución de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, 0,142 g de [4-(ciclopentiloxi)-3-metoxifenil]metanol y 0,223 g de PPh_3 en 3 ml de THF anhidro. Se agita 12h00 a TA y 1h00 a 60 °C. Se evapora a presión reducida y se purifica el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar
20

57

0,083 g del producto esperado.

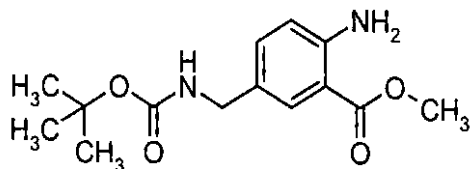
EJEMPLO 5: Compuesto n°20

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



Etapla 5.1:

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

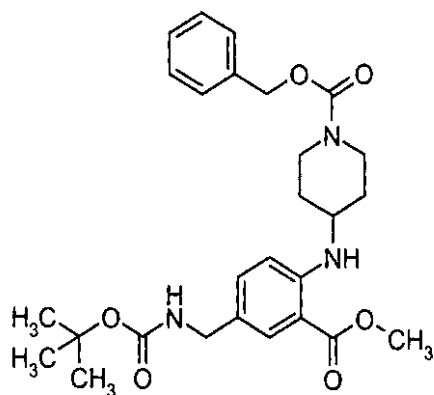


10

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

Etapla 5.2:

4-{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo

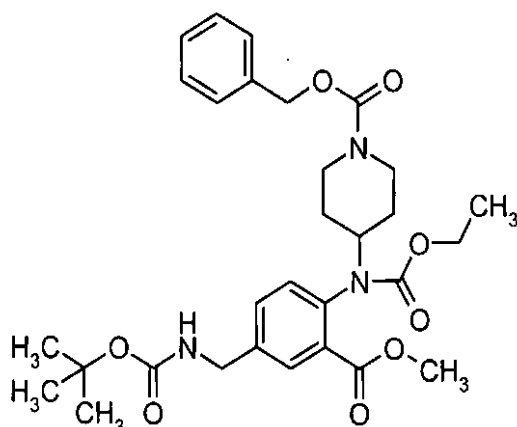


20

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

Etapas 5.3:

15 **4-[[4-(((1,1-Dimetiletoxi)carbonil)amino)metil]-2-(metoxicarbonil)fenil]-(etoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo**

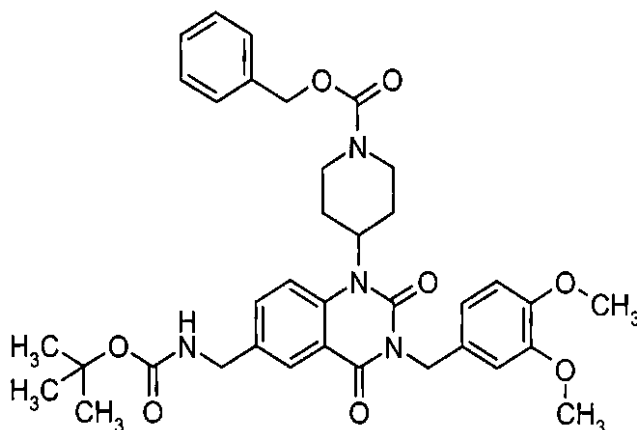


Se añaden 2,08 g de DIEA y después 1,745 g de cloroformiato de etilo a una solución de 1,6 g de 4-[[4-(((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)metil]-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.2 en 11 ml de DCM. Se agita a TA durante 4 días. Se evapora a presión reducida. Se recoge el residuo en 10 ml de piridina (10 ml) y se añaden 0,7 g de cloroformiato de etilo. Se agita 4h00 a TA. Se evapora a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (10/90, v/v) hasta (30/70, v/v) para dar 0,875 g del producto esperado.

59

Etapas 5.4:

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

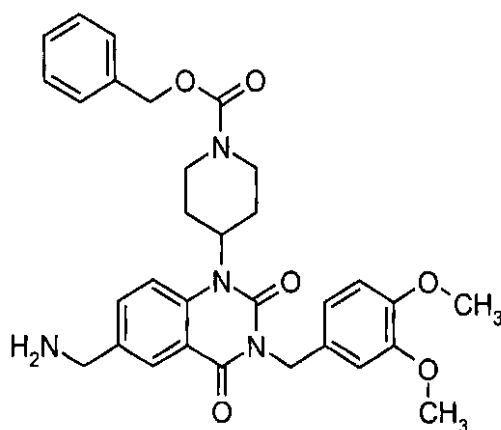


5

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

Etapas 5.5:

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

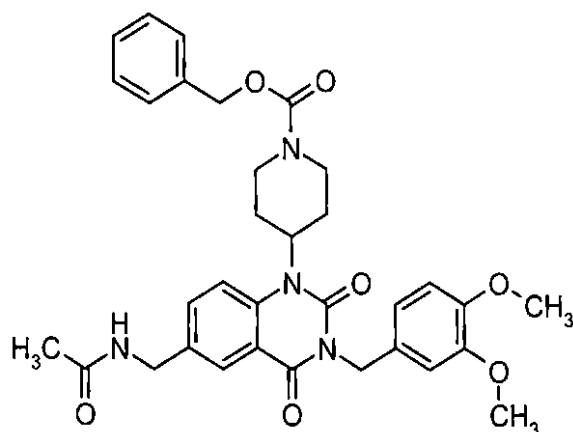


20

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

Etapas 5.6:

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



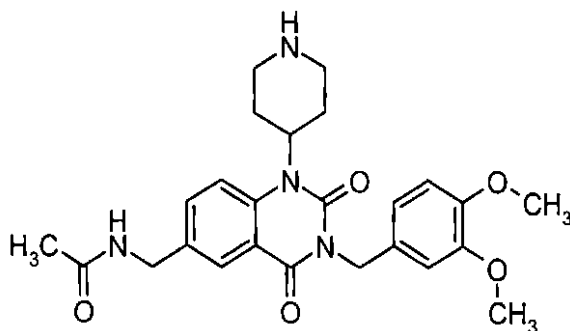
10

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

20

Etapas 5.7:

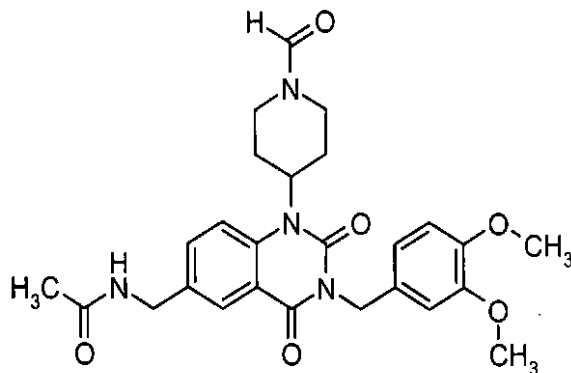
N-{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida



Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 80 °C una mezcla de 0,1 g de 4-{6-[(acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.6, 0,016 g de formiato de amonio y 0,018 g de Pd/C (10%) en 2 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra y se evapora el filtrado a presión reducida para dar 0,077 g del producto esperado.

Etapas 5.8: Compuesto n°20

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



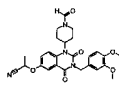
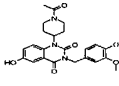
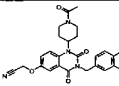
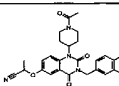
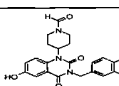
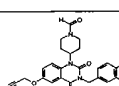
10

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

15

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

20

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
1		2-([3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi)propanonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71(d, 3H) 1,79(brdd, 2H) 2,41(dq, 1H) 2,53(dq, 1H) 2,80(td, 1H) 3,25(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,77(brs, 1H) 5,03(s, 2H) 5,60(q, 1H) 6,83(dd, 1H) 6,85 (d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,51(dd, 1H) 7,74(d, 1H) 7,84(d, 1H) 8,03(s, 1H)
2		1-(1-acetilpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69(d, 1H) 1,74(d, 1H) 2,05(s, 3H) 2,42(dq, 1H) 2,57(dq, 1H) 2,70(t, 1H) 3,24(t, 1H) 3,70(br s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,92(d, 1H) 4,51(d, 1H) 4,69(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,81(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,21(dd, 1H) 7,44(d, 1H) 7,65(d, 1H) 9,88(brs, 1H)
3		{[1-(1-acetilpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi}acetoneitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71(d, 1H) 1,76(d, 1H) 2,04(s, 3H) 2,41(dq, 1H) 2,56(dq, 1H) 2,70(t, 1H) 3,24(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,92(d, 1H) 4,51(d, 1H) 4,73(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 5,29(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,50(dd, 1H) 7,70(d, 1H) 7,83(d, 1H)
4		2-([1-(1-acetilpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi)propanonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71(d, 3H) 1,72(d, 2H) 1,77(d, 1H) 2,04(s, 3H) 2,41(qd, 1H) 2,56(dq, 1H) 2,70(d, 1H) 3,24(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,92(d, 1H) 4,51(d, 1H) 4,73(brs, 1H) 5,03(s, 2H) 5,60(q, 1H) 6,83(d, 1H) 6,85(m, 1H) 6,98(d, 1H) 7,51(dd, 1H) 7,74(d, 1H) 7,83(d, 1H)
5		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75(d, 1H) 1,78(d, 1H) 2,41(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,72 (brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,21(dd, 1H) 7,44(d, 1H) 7,66(d, 1H) 8,03(s, 1H) 9,85(brs, 1H)
6		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi}acetoneitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,78(d, 1H) 1,81(d, 1H) 2,42(qd, 1H) 2,54(dt, 1H) 2,81(td, 4H) 3,26(dt, 1H) 3,71(s, 3H) 3,72(s, 3H) 3,81(d, 1H) 4,32(d, 1H) 4,77(brs, 1H) 5,05(s, 2H) 5,30(s, 2H) 6,84(dd, 1H) 6,87(d, 1H) 6,99(d, 1H) 7,51(dd, 1H) 7,71(d, 1H) 7,85(d, 1H) 8,04(s, 1H)

62

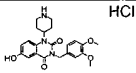
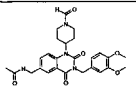
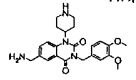
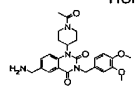
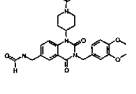
Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
7		2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,69(d, 3H) 1,75(d, 2H) 2,65(td, 2H) 2,87(t, 2H) 3,21(d, 2H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 4,68(bris, 1H)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

5

63

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

64

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
19	 HCl	hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86(d, 2H) 2,83(m, 2H) 3,12(t, 2H) 3,37(m, 2H) 3,70(s, 6H) 4,76(brs, 1H) 5,03(s, 2H) 6,83(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,21(dd, 1H) 7,44(d, 1H) 7,70(d, 1H) 8,70(brs, 2H) 9,91(s, 1H)
20		N-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75(d, 1H) 1,78(d, 1H) 1,86(s, 3H) 2,40(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,79(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 3,80(d, 1H) 4,29(d, 2H) 4,31(d, 1H) 4,77(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,80(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,96(d, 1H) 7,65(dd, 1H) 7,76(d, 1H) 7,96(d, 1H) 8,02(s, 1H) 8,46(t, 1H)
21	 HCl	hidrocloruro de 6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,89(d, 2H) 2,83-2,92(m, 2H) 3,16(brs, 2H) 3,38-3,42(m, 2H) 3,71(s, 6H) 4,13(brs, 2H) 4,82-4,97(m, 1H) 5,07(s, 2H) 6,83-6,88(m, 2H) 7,00(s, 1H) 7,91-7,99(m, 2H) 8,24(s, 1H) 8,42(br s, 3H) 9,16(brs, 1H)
22	 HCl	hidrocloruro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67-1,79(m, 2H) 2,05(s, 3H) 2,36-2,47(m, 1H) 2,51-2,61(m, 1H) 2,73(t, 1H) 3,27(t, 1H) 3,71(s, 6H) 3,93(d, 1H) 4,11-4,15(m, 2H) 4,52(d, 1H) 4,78(brs, 1H) 5,05(s, 2H) 6,82(d, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,87(s, 2H) 8,24(s, 1H) 8,32(brs, 3H)
23		N-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}formamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,73-1,83(m, 2H) 2,36-2,45(m., 1H) 2,48-2,57(m, 1H) 2,77-2,84(m, 1H) 3,23-3,29(m, 1H) 3,70(s, 1H) 3,71(s, 3H) 3,81(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,37(d, 2H) 4,77(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,67(dd, 1H) 7,78(d, 1H) 7,99(d, 1H) 8,03(s, 1H) 8,16(s, 1H) 8,62(t, 1H)

20

63

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
24		N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]formamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67-1,78(m, 2H) 2,05(s, 3H) 2,35-2,48(m, 1H) 2,53-2,62(m, 1H) 2,72(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,93(d, 1H) 4,37(d, 2H) 4,52(d, 1H) 4,75(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,67(dd, 1 H) 7,78(d, 1 H) 7,99(d, 1H) 8,16(s, 1H) 8,63(t, 1H)
25		N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63-1,81(m, 2H) 1,87(s, 3H) 2,05(s, 3H) 2,32-2,42(m, 1H) 2,54-2,63(m, 1H) 2,71(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,93(d, 1H) 4,30(d, 2H) 4,52(d, 1H) 4,76(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,81(dd 1H) 6,86(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,65(dd, 1H) 7,76(d, 1H) 7,97(d, 1H) 8,47(t, 1H)
26		hidrocloruro de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86-1,97(m, 3H) 2,54-2,62(m, 1H) 2,85-2,92(m, 1H) 3,31-3,35(m, 1H) 3,37-3,42(m, 1H) 3,71(s, 3H) 3,72(s, 3H) 3,73-3,78(m,1H) 3,76(t, 1H) 4,45(td, 2H) 4,87(br s, 1H) 5,05(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,83-6,88(m, 2H) 6,99(s, 1H) 7,52(dd, 1H) 7,63(d, 1H) 7,72(d, 1H) 8,95(brs, 1H)
27		hidrocloruro de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-pirrolidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25-2,32(m, 1H) 2,42-2,48(m, 1H) 3,11-3,19(m, 1H) 3,38-3,45(m, 1H) 3,58-3,64(m, 1H) 3,65-3,72(m, 1H) 3,73(s, 3H) 3,71(s, 3H) 4,45(td, 2H) 5,05-5,12(m, 2H) 5,47-5,54(m, 1H) 6,42(tt, 1H) 6,82-6,88(m, 2H) 7,01(s, 1H) 7,55(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,71(d, 1H) 8,87(brs, 1H)

53

69

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
28		3-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxybencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,52-1,62(m, 0,5H) 1,64-1,73(m, 0,5H) 1,75-1,84(m, 1H) 1,84-1,90(m, 1H) 2,54-2,67(m, 1,5H) 3,05(t, 0,5H) 3,59(t, 0,5H) 3,70(s, 3,5H) 3,70(s, 3H) 3,77(dd, 0,5H) 4,06(t, 0,5H) 4,17-4,27(m, 1H) 4,31(brs, 0,5H) 4,42(td, 2H) 4,44(brs, 0,5H) 5,04(s, 2H) 6,38(tt, 1H) 6,80-6,84(m, 1H) 6,84-6,88(m, 1H) 6,98(brs, 1H) 7,43(td, 1H) 7,60(brs, 1H) 7,62(d, 0,5H) 7,79(d, 0,5H) 7,99(s, 0,5H) 8,09(s, 0,5H)
29		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxybencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,55-1,65(m, 0,5H) 1,67-1,89(m, 2,5H) 1,99(s, 1,5H) 2,06(s, 1,5H) 2,52-2,65(m, 1H) 3,06(t, 0,5H) 3,30-3,37(m, 0,5H) 3,52(t, 0,5H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,52(t, 0,5H) 3,84(d, 0,5H) 3,91(d, 0,5H) 4,09(t, 0,5H) 4,28(brs, 0,5H) 4,39-4,48(m, 3H) 4,49(brs, 0,5H) 5,05(d, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,81-6,89(m, 2H) 6,99(d, 1H) 7,44-7,48(m, 1H) 7,59-7,62(m, 1H) 7,64(d, 0,5H) 7,82(d, 0,5H)
30		3-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxybencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 2,18-2,27(m, 1H) 2,36-2,46(m, 1H) 3,41-3,48(m, 0,5H) 3,53-3,60(m, 0,5H) 3,63-3,73(m, 1,5H) 3,85-3,95(m, 1,5H) 4,43(td, 2H) 5,06(s, 2H) 5,38-5,45(m, 0,5H) 5,46-5,54(m, 0,5H) 6,41(tt, 1H) 6,82-6,88(m, 2H) 7,00(s, 1H) 7,46 - 7,51(m, 1H) 7,61(d, 1H) 7,66(d, 0,5H) 7,72(d, 0,5H) 8,16(s, 0,5H) 8,20(s, 0,5H)
31		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxybencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,98(s, 1,5H) 2,04(s, 1,5H) 2,17-2,25(m, 0,5H) 2,27-2,35(m, 0,5H) 2,57-2,66(m, 1H) 3,40-3,45(m, 0,5H) 3,56-3,61(m, 0,5H) 3,70-3,78(m, 7,5H) 3,82-3,95(m, 1,5H) 4,48(td, 2H) 5,10(d, 2H) 5,45-5,58(m, 1H) 6,46(tt, 1H) 6,87-6,92(m, 2H) 7,05(dd, 1H) 7,53(td, 1H) 7,66(t, 1H) 7,72 (dd, 1H)

62

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
32		4-[[6-(2,2-difluoroetoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72-1,82(m, 2H) 2,35-2,44(m, 1H) 2,47-2,55(m, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,80(d, 1H) 4,32(d, 1H) 4,42(td, 2H) 4,71(brs, 1H) 6,40(tt, 1H) 7,43(dd, 1H) 7,55(d, 1H) 7,74(d, 1H) 8,03(s, 1H)
33		4-[[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,80(dd, 2H) 2,32-2,43(m, 1H) 2,44-2,52(m, 1H) 2,80(td, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,80(brd, 1H) 4,31(br d, 1H) 4,44(td, 2H) 4,78(brs, 1H) 5,09(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 7,30(dd, 1H) 7,49(dd, 1H) 7,58(d, 1H) 7,60(d, 1H) 7,62(d, 1H) 7,81(d, 1H) 8,03(s, 1H)
34		4-[[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72-1,83(m, 2H) 2,32-2,44(m, 1H) 2,45-2,53(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,25-3,30(dt, 1H) 3,80 (d, 1 H) 4,30 (d, 1 H) 4,44 (td, 2H) 4,78(brs, 1H) 5,09(s, 2H) 6,42 (tt, 1H) 7,32-7,40(m, 4H) 7,48(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,81(d, 1H) 8,03(s, 1H)
35		4-[[6-(2,2-difluoroetoxy)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoato de metilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,78(dd, 1H) 2,33-2,42(m, 1H) 2,44-2,52(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,79(brd, 1H) 3,84(s, 3H) 4,30(brd, 1H) 4,45(td, 2H) 4,79(brs, 1H) 5,18(s, 2 H) 6,42(tt, 1H) 7,43(d, 2H) 7,49(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,83(d, 1H) 7,91(d, 2H) 8,02(s, 1H)
36		ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxy)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,79(dd, 2H) 2,38(qd, 1H) 2,49(qd, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,79(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,45(td, 2H) 4,79(brs, 1H) 5,17(s, 2H) 6,42(tt, 1H) 7,40(d, 2H) 7,49(dd, 1H) 7,62(d, 1H) 7,83(d, 1H) 7,88(d, 2H) 8,02(s, 1H) 12,94(brs, 1H)
37		4-[[6-(2,2-difluoroetoxy)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-N-(2-metoxietil)benzamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72-1,82(m, 2H) 2,32-2,42(m, 1H) 2,44-2,54(m, 1H) 2,75-2,83(m, 1H) 3,21-3,29(m, 4H) 3,37-3,45(m, 4H) 3,77(br.d., 1H) 4,29(br.d., 1H) 4,44(td, 2H) 4,78(br.s., 1H) 5,14(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 7,35(m, 2H) 7,48(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,77(m, 2H) 7,81(d, 1H) 8,01(s, 1H) 8,47(t, 1H)

51

68

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
38		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76(dd, 2H) 2,37(s, 3H) 2,39-2,42(m, 1H) 2,50-2,54(m, 1H) 2,77-2,82(m, 1H) 3,19-3,30(m, 1H) 3,70(s, 6H) 3,79(d, 1H) 4,30(d, 1H) 4,76(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,60(dd, 1H) 7,71(d, 1H) 7,89(s, 1H) 8,03(s, 1H)
39		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70-1,80(m, 2H) 2,35-1,45(m, 1H) 2,47-2,56(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 4,30(brd, 1H) 4,43(td, 2H) 4,77(brs, 1H) 4,96(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,73(d, 1H) 6,78-6,82(m, 2H) 7,46(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,79(d, 1H) 8,03(s, 1H) 8,95 (s, 1 H)
40		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76(dd, 2H) 2,35-2,45(m, 1H) 2,50-2,54(m, 1H) 2,79(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,68(dt, 2H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 3,90(t, 2H) 4,30(brd, 1H) 4,42(td, 2H) 4,75(brs, 1H) 4,77(t, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,85(m, 2H) 6,97(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
41		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29(t, 3H) 1,76(dd, 2H) 2,33-2,45(m, 1H) 2,50-2,56(m, 1H) 2,76-2,82(m, 1H) 3,21-3,31(m, 1H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 3,94(q, 2H) 4,30(brd, 1 H) 4,41(dt, 2H) 4,75(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,81-6,86(m, 2H) 6,96(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
42		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69-1,82(m, 2H) 2,35-2,45(m, 1H) 2,45-2,55(m, 1H) 2,78(t, 1H) 3,21-3,28(m, 1H) 3,61(brs, 2H) 3,70(s, 3H) 3,78(d, 1H) 4,00(brs, 2H) 4,30(d, 1H) 4,42(t, 2H) 4,75(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(t, 1H) 6,82- 6,88(m, 2H) 6,97(s, 1H) 7,45(d, 1H) 7,59(s, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)

69

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
43		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,72-1,81(m, 1H) 1,85(brd, 1H) 1,86-2,03(m, 2H) 2,47(brs, 2H) 3,30-3,40(m, 1H) 3,42-3,52(m, 1H) 3,58-3,64(m, 2H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 4,42(td, 2H) 4,45(brs, 0,5H) 5,04(brs, 2H) 5,21(brs, 0,5H) 6,40(tt, 1H) 6,78-6,83(m, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,38-7,48(m, 1H) 7,59(brs, 1H) 7,64-7,74(m, 1H) 8,08(brs, 0,5H) 8,12(s, 0,5H)
44		3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-pirrolidin-3-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,96-2,09(m, 2H) 2,78-2,84(m, 1H) 3,05-3,12(m, 2H) 3,18-3,27(m, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 5,04(s, 2H) 5,47-5,53(m, 1H) 6,83(brs, 2H) 6,99(s, 1H) 8,15(dd, 1H) 8,20(d, 1H) 8,47(d, 1H)
45		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,91(s, 1,5H) 1,98(s, 1,5H) 2,14-2,22(m, 0,5H) 2,25-2,32(m, 0,5H) 2,43-2,50(m, 0,5H) 2,52-2,58(m, 0,5H) 3,31-3,39(m, 0,5H) 3,50-3,55(m, 0,5H) 3,63-3,73(m, 7,5H) 3,79-3,87(m, 1,5H) 5,00-5,06(m, 2H) 5,43-5,55(m, 1H) 6,82-6,90(m, 2H) 6,98(d, 1H) 7,84(dd, 1H) 8,17(dt, 1H) 8,43(dd, 1H)
46		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 2,19-2,27(m, 1H) 2,36-2,43(m, 1H) 3,43-3,47(m, 0,4H) 3,53-3,59(m, 0,6) 3,62-3,73(m, 1,6H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,84-3,94(m, 1,4H) 5,04(s, 2H) 5,42-5,49(m, 0,4H) 5,50-5,56(m, 0,6H) 6,86(s, 2H) 6,99(s, 1H) 7,85(d, 0,6H) 7,90(d, 0,4H) 8,15-8,22(m, 2H) 8,45(s, 1H)

20

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
47		4-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72-1,79(m, 2H) 1,82(q, 2H) 2,36-2,44(m, 1H) 2,49-2,55(m, 1H) 2,78(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,51-3,54(m, 2H) 3,70(s, 3H) 3,76-3,80(m, 1H) 3,95(t, 2H) 4,28-4,32(m, 1H) 4,41(td, 2H) 4,47(t, 1H) 4,75(s, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(t, 1H) 6,81-6,86(m, 2H) 6,96-6,97(m, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,59(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
48		4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil]-2-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,78-1,88(m, 2H) 2,34-2,44(m, 1H) 2,46-2,56(m, 1H) 2,80(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,71(s, 6H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,71(brs, 1H) 5,00(s, 2H) 6,83(d, 1H) 6,87(d, 1H) 6,97(s, 1H) 7,37(d, 1H) 7,69(dd, 1H) 7,77(d, 1H) 8,03(s, 1H)
49		4-[3-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,5-1,6(m, 2H) 1,63-1,71(m, 3H) 1,68-1,78(m, 1H) 1,78-1,98(m, 3H) 2,35-2,46(m, 1H) 2,47-2,57(m, 1H) 2,79(dt, 1H) 3,26(dt, 1H) 3,69(s, 3H) 3,79(br,d., 1H) 4,30(br,d., 1H) 4,43(td, 2H) 4,66-4,70(m, 1H) 4,76(br,s., 1H) 5,01(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,82 – 6,86(m, 2H) 6,96(s, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,6(d, 1H) 7,80(d, 1H) 8,03(s, 1H)
50		2-[5-([6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-2-metoxifenoxi)acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72-1,82(m, 2H) 2,35-2,45(m, 1H) 2,46-2,56(m, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,74(s, 3H) 3,79(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,35(s, 2H) 4,43(td, 2H) 4,76(brs, 1H) 5,00(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,88-6,95(m, 3H) 7,31(brs, 1H) 7,37(brs, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,59(d, 1H) 7,79(d, 1H) 8,02(s, 1H)
51		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 0,92(t, 3H) 1,72-1,82(m, 1H) 2,23(brs, 1H) 2,70-2,77(m, 0,5H) 3,00-3,10(m, 0,5H) 3,12-3,20(m, 1,5H) 3,44(d, 0,5H) 3,63(dd, 0,5H) 3,69(s, 6H) 3,80(d, 0,5H) 4,04(d, 0,5H) 4,29(d, 0,5H) 4,43(td, 2H) 4,62-4,70(m, 1H) 5,03(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,80(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,46(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,64(dd, 1H) 7,97(s, 0,5H) 8,11(s, 0,5H)

71

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
52		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,85-1,95(m, 4H) 2,18(t, 2H) 2,27-2,33(m, 1H) 2,34-2,41(m, 1H) 3,70(s, 1H) 3,71(s, 1H) 4,25-4,29(m, 1H) 4,40(td, 2H) 4,50-4,54(m, 1H) 4,55(br,s, 1H) 5,05(s, 2H) 6,38(tt, H) 6,80(d, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,56(d, 1H) 7,58(d, 1H) 8,12(s, 1H)
53		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,52-1,63(m, 0,5H) 1,65-1,73(m, 0,5H) 1,74-1,83(m, 1H) 1,87-1,93(m, 1H) 2,54-2,64(m, 1,5H) 3,06(dt, 0,5H) 3,57(t, 0,5H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,79(dd, 0,5H) 4,03(t, 0,5H) 4,20(d, 0,5H) 4,30(d, 0,5H) 4,38(brs, 0,5H) 4,53(brs, 0,5H) 4,99-5,07(m, 2H) 6,84-6,88(m, 2H) 6,98(s, 1H) 7,86(d, 0,5H) 8,01(d, 0,5H) 7,98(s, 0,5H) 8,08(s, 0,5H) 8,14-8,18(m, 1H) 8,44(s, 1H)
54		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,56-1,66(m, 0,5H) 1,70-1,82(m, 1,5H) 1,87(brd, 1H) 1,97(s, 1,5H) 2,05(s, 1,5H) 2,54(dd, 1H) 3,05(brt, 0,5H) 3,48(t, 0,5H) 3,70-3,72(m, 6H) 3,83(d, 0,5H) 3,94(brd, 0,5H) 4,04(t, 0,5H) 4,33(brs, 0,5H) 4,45(dd, 1H) 4,53(brs, 0,5H) 4,99-5,07(m, 2H) 6,83-6,87(m, 2H) 6,98(d, 1H) 7,84(d, 0,5H) 8,02(d, 0,5H) 8,16(dt, 1H) 8,44(dd, 1H)
55		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,73-1,82(m, 2H) 2,36-2,44(m, 1H) 2,44-2,55(m, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,80(brd, 1H) 4,32(brd, 1H) 4,62-4,67(m, 1H) 4,68-4,76(m, 3H) 4,76-4,82(m, 1H) 4,96-5,06(m, 1H) 7,44(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,73(d, 1H) 8,03(s, 1H) 11,46(brs, 1H)

22

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
56		4-[3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 572
57		4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 492
58		4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 492
59		4-[3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 572
60		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 532

73

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
61		1-(1-acetilpiperidin-3-yl)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 516
62		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-yl]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 454
63		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[piperidin-3-yl]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 474
64		N-[[1-(1-acetilpirrolidin-3-yl)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]metil]acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 495
65		3-[6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 502
66		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonyl)piperidin-3-yl]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 542

Handwritten signature or mark.

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
		2,4(1H,3H)-diona	
67		1-[(1-[(benciloxi)acetil]piperidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 622
68		1-[(1-[(benciloxi)acetil]piperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 638
69		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 518
70		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxietil)etoxi]piperidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 548
71		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 484

75

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
		ii]piperidin-1-carbaldehído	
72		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxieloxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-ii]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
73		1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-ii]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 558
74		4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-ii]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 526
75		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 490

9

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
76		4-[(3-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 493
77		N-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidroquinazolin-6-il)metil]acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 481
78		4-[(3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 522
79		4-[(3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 486
80		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[pirrolidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 460
81		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 528

77

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
		2,4(1H,3H)-diona	
82		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 502
83		3-[6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 488
84		1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 489
85		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-pirrolidin-3-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 476
86		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-	LCMS m/z [MH] ⁺ 479

78

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
		carbonitrilo	
87		1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 475
88		1-[1-[(benciloxi)acetil]pirrolidin-3-il]-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 608
89		2-[5-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-2-metoxifenoxi]acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 561
90		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 504

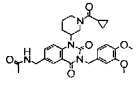
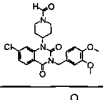
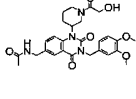
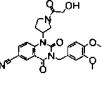
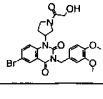
66

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
91		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 468
92		1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 544
93		1-[1-[(benciloxi)acetil]pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 624
94		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 504
95		N-({1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 521

08

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
96		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [M+Na]+ 534
97		4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 492
98		3-[6-[(acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [M+Na]+ 589
99		N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida	LCMS m/z [MH]+ 495
100		N-[[1-(1-acetilpiperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida	LCMS m/z [MH]+ 509

81

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
101		N-((1-(1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 535
102		4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	LCMS m/z [MH] ⁺ 458
103		N-((3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 525
104		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 465
105		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 518

22

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
106		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidina-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 424
107		N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 467
108		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 506
109		4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 530
110		3-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 574

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
111		4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 490
112		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 482
113		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 562
114		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 546
115		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 484

25

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASAS
116		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 488
117		4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 564
118		4-{3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 502

25

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
119		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	440
120		3-({4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil}amino)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	548
121		4-[3-[3-cloro-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	576
122		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	490
123		4-[3-(3,5-difluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	494
124		4-[3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	566
125		4-[3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	493

96

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
126		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	542
127		4-[3-(3,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
128		4-[3-(3-fluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	476
129		4-[3-(4-fluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	476
130		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	546
131		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532
132		4-[3-(2,3-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518

27

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
133		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	502
134		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	526
135		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-fenoxibencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
136		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-fluoropropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	534
137		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	503
138		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	503
139		1-(1-acetilazetidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	504

28

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
140		4-[3-(2,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
141		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	488
142		4-[3-[3-(benciloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	564
143		4-[3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	594
144		4-[3-(3,5-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	526
145		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	533
146		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanyl]bencil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	558

[Handwritten signature]

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
147		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
148		1-[1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	530
149		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
150		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	520
151		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo	483
152		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	526
153		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidina-1-carbaldehído	490

9

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
154		1-{1-[(benciloxi)acetil]azetidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	610
155		4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	502
156		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
157		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	557
158		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	557
159		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587
160		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	543

91

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
161		4-[3-(1-benzofur-6-ylmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	498
162		4-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bencil]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	656
163		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	489
164		4-{3-[3-cloro-4-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
165		4-[3-(bifenil-4-ylmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	534
166		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfanyl)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	504
167		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535

92

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
168		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-pirrolidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	527
169		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	506
170		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	502
171		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
172		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
173		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	636
174		3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)bencil]-1-(1-etenilpiperidin-4-il)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	626

93

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
175		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acetamida	615
176		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
177		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
178		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	546
179		4-{3-[3-cloro-4-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
180		4-{3-[4-(1,1-dimetiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	530
181		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	542

94

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
182		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
183		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida	629
184		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida	643
185		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida	659
186		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	586
187		4-{3-[3-(ciclobutilmetoxi)-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	626
188		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	600

95

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
189		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	600
190		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
191		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(2-metilpropoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	614
192		4-{3-[1,3-benzodioxol-5-ilmetil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	502
193		4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	554
194		4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	568
195		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	504

96

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
196		4-[3-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-7-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	530
197		4-[3-(2,3-dihidro-1-benzofur-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	500
198		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	544
199		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	513
200		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	540
201		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	535
202		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	555

97

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
203		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	511
204		4-{3-[3-cloro-4-(difluorometoxi)-5-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	588
205		4-{3-[2-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	568
206		4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
207		2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]-N-metilacetamida	575
208		4-{3-(bifenil-3-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	534
209		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
210		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	525
211		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587
212		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	524
213		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
214		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
215		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
216		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	509

[Handwritten signature]

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
217		4-{3-[4-(difluorometoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	524
218		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-metoxinaftalen-2-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
219		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	524
220		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	543
221		4-{3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	545
222		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
223		4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	574

100

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
224		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	560
225		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	541
226		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	574
227		4-[3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	570
228		4-[3-[4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
229		carbonato de 4-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenilo y de 1-metiletilo	590
230		4-[3-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	514

101

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
231		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)encil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	573
232		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletox)encil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	546
233		4-{3-[3,4-dimetoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
234		4-{3-[4-[(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	615
235		4-{3-[3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)encil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	562
236		4-{3-[3-cloro-4-(ciclobutilmetoxi)encil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	576
237		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-il sulfonil)encil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	607

102

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
238		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(difluorometoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
239		4-[3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	612
240		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
241		4-[3-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	515
242		4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
243		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	540
244		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
245		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	498
246		4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
247		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
248		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-piridin-3-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	565
249		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzoato de metilo	516
250		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	662
251		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	629

104

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
252		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-pirimidin-5-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	566
253		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(4'-fluoro-2-metoxibifenil-4-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	582
254		4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	614
255		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	514
256		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	516
257		4-({4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(metoxicarbonil)fenil}amino)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	429
258		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	516

18

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
259		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pirazol-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
260		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-tiofen-2-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
261		ácido 4-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)benzoico	502
262		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	539
263		ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)fenoxi]propanoico	630
264		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
265		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	539

106

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
266		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida	614
267		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
268		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(4-metil-2-fenilpirimidin-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
269		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
270		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
271		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	547
272		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(2-fluoro-4-tiofen-2-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558

10x

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
273		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
274		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(3-tiofen-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
275		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
276		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
277		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	526
278		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	525
279		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-ilpirimidin-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	542

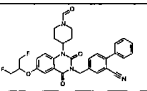
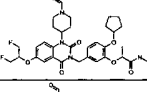
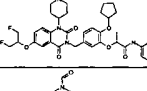
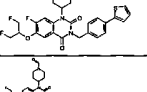
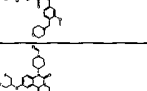
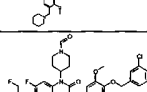
10

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
280		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
281		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	598
282		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
283		ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético	616
284		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-ilisoxazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	531
285		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	514
286		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535

109

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
287		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
288		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
289		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
290		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-oxazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	531
291		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556
292		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
293		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556

110

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
294		4-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo	559
295		(2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)fenoxi]-N-metilpropanamida	643
296		(2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)fenoxi]-N-fenilpropanamida	705
297		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	558
298		4-(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	587
299		4-(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	585
300		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680

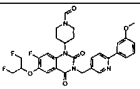
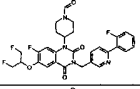
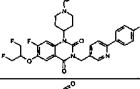
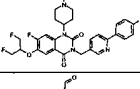
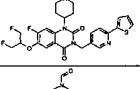
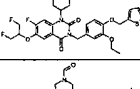
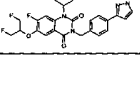
///

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
301		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-etilacetamida	643
302		ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico	630
303		4-[3-(3-fluoro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
304		4-[3-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
305		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-(((3R)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi)bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
306		4-[3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	572
307		4-[3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	612

112

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
308		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	522
309		4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	576
310		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	578
311		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	564
312		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
313		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(6-oxopiperidin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	504
314		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(5-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	519

113

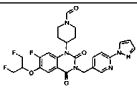
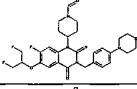
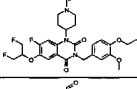
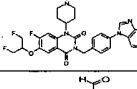
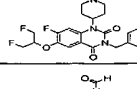
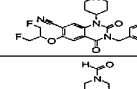
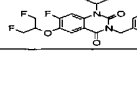
Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
315		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-({6-(3-metoxifenil)piridin-3-il}metil)}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	583
316		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-({6-(2-fluorofenil)piridin-3-il}metil)}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	571
317		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-({6-(4-fluorofenil)piridin-3-il}metil)}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	571
318		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-({6-(4-metoxifenil)piridin-3-il}metil)}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	583
319		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-({6-tiofen-2-ilpiridin-3-il}metil)}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	559
320		4-({3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	632
321		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	556

114

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
322		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	554
323		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	562
324		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	647
325		4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	681
326		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	558
327		4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
328		4-[3-{[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	603

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
329		4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo	577
330		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	542
331		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	571
332		3-[5-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)piridin-2-il]benzonitrilo	578
333		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	564
334		4-[3-[4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
335		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	575

116

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
336		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	543
337		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	561
338		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	564
339		4-({3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	592
340		5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxibenzonitrilo	531
341		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carbonitrilo	543
342		4-({3-[4-bromobencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	554

117

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
343		4-{3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	724
344		4-{3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	582
345		4-{3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
346		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi)bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	492
347		4-{3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
348		4-{7-fluoro-3-[3-(2-fluoroetoxi)-4-hidroxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	554
349		4-{3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	712

118

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
350		4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
351		4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
352		4-[3-{4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
353		4-[3-{4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
354		4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
355		4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
356		4-[3-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650

119

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
357		2-((3,4-diclorobencil)oxi)-5-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)benzonitrilo	675
358		4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
359		4-{3-bencil-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	476
360		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(2-feniletil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	580
361		4-[3-(2-cloro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	552
362		4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	698
363		4-[3-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]-4-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680

120

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
364		4-[3-(4-bromo-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	584
365		4-[3-(4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]bencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
366		4-[3-(4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
367		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-feniletil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	610
368		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	506
369		4-[3-(4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
370		4-[3-(4-(benciloxi)-3-clorobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616

121

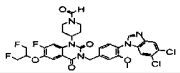
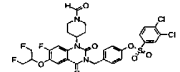
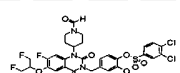
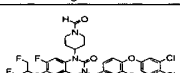
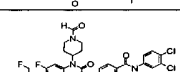
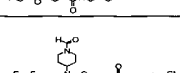
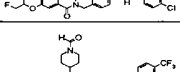
Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
371		4-[3-{3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
372		4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
373		4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	728
374		4-[3-{4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	660
375		4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
376		4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
377		4-[3-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	714

12

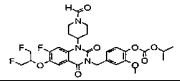
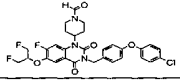
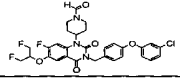
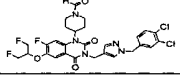
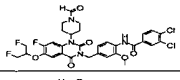
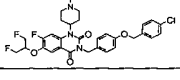
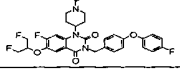
Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
378		4-[3-{4-[(3-clorofenoxy)metil]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
379		4-[3-{4-[(3-clorofenoxy)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
380		4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	648
381		4-[3-{4-(benciloxi)-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
382		4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
383		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
384		4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680

123

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
385		4-[[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-2-metoxifenoxi)metil]benzonitrilo	637
386		3-[[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-2-metoxifenoxi)metil]benzonitrilo	637
387		4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
388		4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
389		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	696
390		4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
391		4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	648

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
392		4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-yl)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	660
393		3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenilo	700
394		3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo	730
395		4-{3-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	666
396		N-(3,4-diclorofenil)-4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzamida	645
397		N-(3,4-diclorobencil)-4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzamida	659
398		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]oxi}-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	698

125

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
399		carbonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo y de 1-metiletilo	608
400		4-[3-[4-(4-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	602
401		4-[3-[4-(3-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	602
402		4-[3-([1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	624
403		3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida	693
404		4-[3-[4-[(4-clorobencil)oxi]bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
405		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	586

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
406		4-{3-[4-(3,4-diclorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	636
407		4-[3-{6-[(3,4-diclorobencil)oxi]piridin-3-il}metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	651
408		4-[3-[4-(2-clorobencil)oxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
409		4-[3-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-3-il]metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	624
410		4-[3-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indol-5-il]metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	673
411		3-[4-{(3,4-diclorobencil)oxi}-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carbonitrilo	687
412		4-[3-[4-(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	644

127

Compuesto N°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASAS LC/UV/MS MH+
413		4-{3-[4-(5-cloro-1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	626
414		4-[3-{4-[(4-cloro-2-metoxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	676
415		4-[3-{4-[(3-cloro-4-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehido	730

128

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

5 **1) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos conformes a la invención frente a la PDE7**

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

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

Material

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

25

Enzima

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

Soluciones de compuestos conformes a la invención

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

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

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

10

Ensayo enzimático PDE7

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

específicamente al 5'-AMP formado en la reacción enzimática se obtiene restando el valor medio de los blancos del valor medio de los controles (o de los tratados).

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

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

10 Resultados

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

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

15 **2) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos conformes a la invención frente a la PDE8**

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

20

Compuesto	CI_{50} PDE7 (μM)	CI_{50} PDE8 (μM)
N° 11	0,039	0.14
N° 251	0.046	0.39
N° 294	0,037	0,015

3) Evaluación de los compuestos conformes a la invención en un modelo murino de infarto de miocardio consecutivo a un episodio de isquemia-reperfusión

5 Se anestesian ratones machos C57B6 (23-26 g) (ketamina 1 g/kg + xilazina 0,02 g/kg, IP) y se les aplica respiración asistida antes de sufrir una toracotomía con el fin de exponer el corazón. Se induce entonces la isquemia cardiaca mediante la ligadura transitoria de la arteria coronaria izquierda. Después de 45 minutos de oclusión coronaria, se levanta la ligadura para permitir la perfusión de la zona

10 isquémica. Después del cierre del tórax y la restauración del vacío pleural, los animales se colocan en una jaula para despertar.

Los compuestos n° 11, 56, 233 y 309 a ensayar se administran 5 minutos antes de la perfusión por vía intravenosa a la dosis de 3 mg/kg y se comparan con el

15 vehículo (cremofores RH40 al 7,5 % + glicofuroles al 22,5 % en una solución de suero fisiológico).

Después de 24 horas de perfusión cardíaca, los animales se anestesian de nuevo (ketamina 1 g/kg + xilazina 0,02 g/kg, IP) antes de recibir por vía intravenosa

20 nitroprusiato de sodio (1 mg/ml a 1 ml/min durante 4 minutos) para dilatar la vasculatura coronaria. La arteria coronaria izquierda se vuelve a ligar, y se inyecta una solución de azul Evans (3 %, 200 a 300 µl) por retroperfusión carotidiana para determinar la zona con riesgo ventricular. Se extrae entonces el corazón y se sumerge en una solución saturada de KCl para pararlo en diástole. Se realizan cortes

25 transversales de 1 mm, se incuban en cloruro de trifeniltetrazolio (al 1 % en PBS) a 37 °C durante 2 minutos, y después se ponen en formaldehído (4 %) durante una noche. La sal de tetrazolio permite revelar la zona viable en el seno de la zona de riesgo. La superficie del infarto con respecto a la zona de riesgo se determina por análisis de imágenes.

30

Ninguno de los compuestos ensayados modifica la zona de riesgo expresada con respecto a la superficie del ventrículo izquierdo. Los compuestos n°11, 56, 233, y 309 reducen significativamente el tamaño de los infartos expresado con respecto a la zona de riesgo, en 43 %, 33 %, 40 % y 32 % respectivamente.

35

Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente,

conformes a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para la preparación de medicamentos destinados a tratar al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular.

- 5 Como enfermedades cardiovasculares, se pueden citar, por ejemplo, (i) las enfermedades coronarias, (ii) las enfermedades del músculo cardíaco, (iii) las enfermedades de las válvulas cardíacas, (iv) las enfermedades del pericardio, (v) las enfermedades del ritmo cardíaco y las enfermedades de la conducción cardíaca y (vi) las enfermedades de los vasos.

10

- Según la invención, los compuestos de la fórmula (I), conformes a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para la preparación de medicamentos destinados a tratar al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular seleccionada entre el infarto de
- 15 miocardio, en particular las disfunciones cardíacas contráctiles consecutivas a un infarto de miocardio, las enfermedades asociadas a lesiones de reperfusión del músculo cardíaco y/o esquelético, la hipertensión pulmonar, la fibrosis hepática, la restenosis arterial después de angioplastia con o sin colocación de stent, la aterosclerosis y sus complicaciones tales como, por ejemplo, la ruptura de placa, el
- 20 aneurisma y las enfermedades coronarias, la insuficiencia cardíaca, las cardiopatías dilatadas y las miocarditis de origen viral y/o bacteriano.

- La utilización de los compuestos de la fórmula general (I), conformes a la invención, como medicamento o para fabricar un medicamento destinado a tratar y/o
- 25 prevenir al menos una enfermedad mencionada antes, forma parte integrante de la invención, y en particular los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre los compuestos n° 1 a 6, 11 a 14, 16, 20, 22 a 25, 32 a 43, 47 a 52, 55 a 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 a 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 a 118, 124, 130, 131, 133 a 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193,
- 30 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a 280, 282, 283, 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 297 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394, y 403.

- 35 La invención tiene igualmente por objeto un compuesto que responde a la fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, en particular los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre los compuestos n° 1 a 6, 11 a 14, 16, 20,

22 a 25, 32 a 43, 47 a 52, 55 a 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 a 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 a 118, 124, 130, 131, 133 a 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 5 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a 280, 282, 283, 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 297 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394, y 403, destinado a tratar al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular, de forma ventajosa tal como se ha definido anteriormente.

10

Las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto conforme a la invención son útiles en la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) según la invención, así como al menos un excipiente 15 farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

135

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

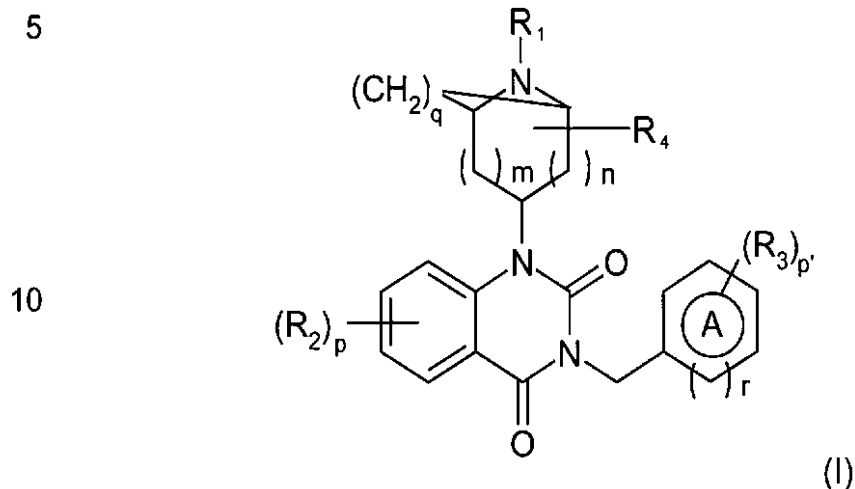
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,5 mg a 800 mg de principio activo por individuo, más particularmente de 0,5 mg a 5 200 mg, según la forma galénica.

Puede haber casos en los que sean apropiadas unas dosis más altas o más bajas; dichas dosificaciones no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico 10 según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Un método de tratamiento y/o de prevención de las enfermedades cardiovasculares indicadas anteriormente comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención, o de uno de sus 15 hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. La utilización de un compuesto que responde a la fórmula general (I)



15 en la que:

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa:

20 ■ un átomo de hidrógeno,

■ -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con:

. uno o varios grupos hidroxilo,

25 . un grupo benciloxi,

. un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un arilo, o

. un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

30 — R₂ representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo ciano,

■ un grupo nitro,

35 ■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un -NH₂, o bien con un grupo -NHC(O)R_b, siendo R_b tal como se define más adelante,

■ un grupo -OR_a en el que R_a representa:

. un átomo de hidrógeno,

. un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxí, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupos ciano,

. un grupo alquínilo (C_2-C_6),

5 . un grupo arilo;

— R_3 representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

10 ■ un grupo hidroxí,

■ un grupo ciano,

■ un grupo $-SCF_3$,

■ un grupo nitro,

15 ■ un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

■ un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido sobre el alquilo terminal,

■ un grupo sulfonamida opcionalmente sustituido,

20 ■ un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6), con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

■ un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con:

25 - uno o varios átomos de halógeno,

- un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos hidroxí,

- un grupo heteroarilo,

30 - uno o varios grupos hidroxí que pueden estar sustituidos con un grupo arilo estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o

- un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo $CO(O)Ra$, o con un grupo alquilo (C_1-C_6), siendo Ra tal como se ha definido precedentemente,

35 ■ un grupo $-C(O)NRbRc$, siendo Rb y Rc tal como se definen más adelante,

■ un grupo $-C(O)ORc$, o un grupo $-O-C(O)ORc$, con Rc tal como se define más adelante,

■ un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con

- un grupo amino-alquilo,
- un grupo amino-cicloalquilo,
- un grupo cicloalquilo,
- un grupo heterocicloalquilo,
- 5 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
- uno o varios grupos hidroxilo,
- uno o varios átomos de halógeno,
- un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- un grupo -C(O)OR_c, con R_c tal como se define más adelante,
- 10 - un grupo -C(O)NR_bR_c, con R_b y R_c tal como se definen más adelante,
- y/o
- un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo
- 15 -O-halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,
- un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo, o un grupo -O-heterocicloalquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con
- un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alquilo (C₁-C₆),
- 20 - uno o varios átomos de halógeno, y/o
- un grupo alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido él mismo con un grupo arilo
- un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo, o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con
- 25 uno o varios átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupos hidroxilo, o con un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- un grupo -N-alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido el grupo alquilo (C₁-C₆) con
- uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de
- 30 halógeno y/o con un grupo SO₂,
- un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

o bien R₃ forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido con un

35 grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo arilo pudiendo estar sustituido él mismo con uno o varios átomos de halógeno;

— R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

10

20

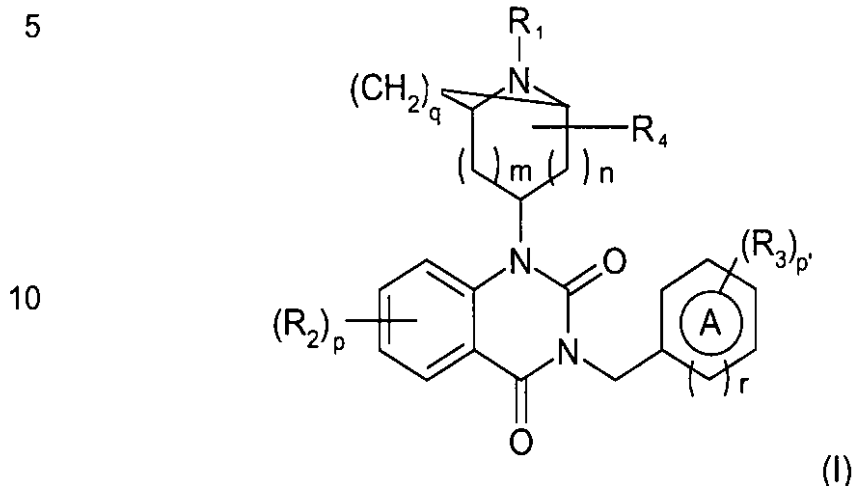
25

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{---} R_4 \\ | \\ \text{---} \end{array}$$

en el estado de base o de sal de adición a un ácido:

para la preparación de un medicamento destinado a tratar al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular.

2. La utilización de un compuesto que responde a la fórmula general (I)



15 en la que:

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa:

20 ■ un átomo de hidrógeno,

■ -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con:

. uno o varios grupos hidroxilo,

25 . un grupo benciloxi,

. un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un arilo, o

. un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

30 — R₂ representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo ciano,

■ un grupo nitro,

35 ■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un -NH₂, o bien con un grupo -NHC(O)Rb, siendo Rb tal como se define más adelante,

■ un grupo -ORa en el que Ra representa:

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxil, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupos ciano,
- 5 . un grupo alquínico (C_2-C_6),
- . un grupo arilo;

- R_3 representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 10 ■ un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxil,
- un grupo ciano,
- un grupo $-SCF_3$,
- un grupo nitro,
- 15 ■ un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
- un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido sobre el alquilo terminal,
- un grupo sulfonamida opcionalmente sustituido,
- 20 ■ un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6), con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6),
- 25 ■ un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con:
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos hidroxil,
 - un grupo heteroarilo,
 - 30 - uno o varios grupos hidroxil que pueden estar sustituidos con un grupo arilo estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o
 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo $CO(O)Ra$, o con un grupo alquilo (C_1-C_6), siendo Ra tal como se ha definido precedentemente,
 - 35 ■ un grupo $-C(O)NRbRc$, siendo Rb y Rc tal como se definen más adelante,
 - un grupo $-C(O)ORc$, o un grupo $-O-C(O)ORc$, con Rc tal como se define más adelante,

142

- un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con
 - un grupo amino-alquilo,
 - un grupo amino-cicloalquilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - 5 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupos hidroxilo,
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - 10 - un grupo $-C(O)OR_c$, con R_c tal como se define más adelante,
 - un grupo $-C(O)NR_bR_c$, con R_b y R_c tal como se definen más adelante,
 - y/o
 - un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o
 - 15 varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C_1-C_6), un grupo $-O$ -halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,
 - un grupo $-O$ -cicloalquilo, un grupo $-O$ -arilo, o un grupo $-O$ -heterocicloalquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con
 - un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o
 - 20 varios átomos de halógeno, o con un grupo alquilo (C_1-C_6),
 - uno o varios átomos de halógeno, y/o
 - un grupo alquilo (C_1-C_6), pudiendo estar sustituido él mismo con un grupo arilo
 - un grupo $-NH-CO-NH$ -arilo, un grupo $-NH-CO-NH$ -heteroarilo, o un grupo
 - 25 $-NH-CO-NH$ -alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupos hidroxilo, o con un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo $-N$ -alquilo (C_1-C_6), pudiendo estar sustituido el grupo alquilo (C_1-C_6) con
 - 30 uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con un grupo SO_2 ,
 - un grupo $-NH-CO$ -arilo, un grupo $-NH-CO$ -heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
 - 35 o bien R_3 forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C_1-C_6), un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con un grupo arilo pudiendo estar sustituido él mismo con uno o varios átomos de halógeno;

— R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6);

— R_b representa:

- . un átomo de hidrógeno,
- 5 . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C_1-C_6), o con un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,
- . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),
- 10 . un grupo alquinilo (C_2-C_6),
- . un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- . un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

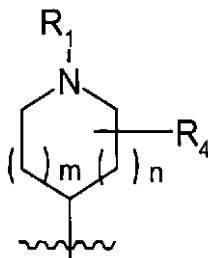
— R_c representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C_1-C_6)
15 opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

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

20 — m y n representan independientemente uno de otro el valor 0, 1 o 2, entendiéndose que $m+n \leq 3$;

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

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



con R_1 , R_4 , m y n tal como se han definido precedentemente,

— r representa el valor 0 o 1;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido;
como medicamento.

3. La utilización según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la enfermedad cardiovascular se elige entre (i) las enfermedades coronarias, (ii) las enfermedades del músculo cardíaco, (iii) las enfermedades de las válvulas cardíacas, (iv) las enfermedades del pericardio, (v) las enfermedades del ritmo cardíaco y las enfermedades de la conducción cardíaca y (vi) las enfermedades de los vasos.
4. La utilización según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la enfermedad cardiovascular se elige entre el infarto de miocardio, en particular las disfunciones cardíacas contráctiles consecutivas a un infarto de miocardio, las enfermedades asociadas a las lesiones de reperfusión del músculo cardíaco y/o esquelético, la hipertensión pulmonar, la fibrosis hepática, la restenosis arterial después de angioplastia con o sin colocación de stent, la aterosclerosis y sus complicaciones, la insuficiencia cardíaca, las cardiopatías dilatadas y las miocarditis de origen viral y/o bacteriano.
5. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo.
6. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque $q = 0$, m y n representa cada uno 1.
7. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), en particular un metilo, sustituido con un grupo $-NH-C(O)-R_b$, siendo R_b tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.
8. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque R_2 representa un grupo $-OR_a$, siendo R_a tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.
9. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque R_2 es un átomo de halógeno, o un ciano, o un hidrógeno, o un hidroxilo, o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, o bien con un grupo $-NHC(O)R_b$, siendo R_b tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.
10. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, y R_2 representa $-OR_a$, siendo R_a tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

11. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque A es un fenilo, R₁ es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, p=1 y R₂ representa un metilo sustituido con un grupo -NH-CO-Rb, siendo Rb tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

12. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque A es un fenilo, R₁ es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, p es igual a 2, uno de los R₂ es -ORa, siendo Ra tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2, y el otro de los R₂ es un átomo de halógeno.

13. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el grupo R₂ está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, y porque puede tener además un grupo R₂, idéntico o diferente del grupo R₂ mencionado precedentemente, en la posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, estando dicho compuesto de la fórmula (I) en estado de base, de hidrato, de solvato, de isómeros o de sus mezclas.

14. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) se elige entre los compuestos

n°1: 2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo

n°2: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

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

n°4: 2-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo

n°5: {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo

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

n°11: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°12: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

n°13: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°14: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

- n°16: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°20: N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- 5 n°22: hidrocloruro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°23: N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida
- n°24: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-10 tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida
- n°25: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- n°32: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°33: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°34: 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°35: 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-20 dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoato de metilo
- n°36: ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico
- n°37: 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-N-(2-metoxietil)benzamida
- 25 n°38: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°39: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°40: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-30 dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°41: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°42: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°43: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído
- n°47: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

- n°48: 4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°49: 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°50: 2-(5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-2-metoxifenoxi)acetamida
- n°51: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído
- n°52: 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído
- 10 n°55: 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°56: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°57: 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°58: 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°59: 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°72: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°74: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°76: 4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°78: 4-[3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°79: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°89: 2-[5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]acetamida
- n°90: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°91: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°97: 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

- n°102: 4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°108: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°111: 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°112: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°114: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°116: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°117: 4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°118: 4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°124: 4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°130: 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°131: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°133: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°134: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°135: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°143: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°155: 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°158: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°160: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

152

- n°287: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°289: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°292: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°294: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- n°295: (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-
10 formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilpropanamida
- n°297: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°298: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-
15 ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°299: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°300: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°301: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-etilacetamida
- n°302: ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico
- 25 n°305: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(3R)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il]oxi)bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°306: 4-{3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°307: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°308: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°309: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°310: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°311: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°312: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°315: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°316: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°317: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-
10 il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°318: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°319: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°320: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°321: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-
20 ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°323: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°324: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-
25 carbaldehído
- n°325: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°326: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-
30 3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°327: 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°328: 4-[3-[[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°329: 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- n°330: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

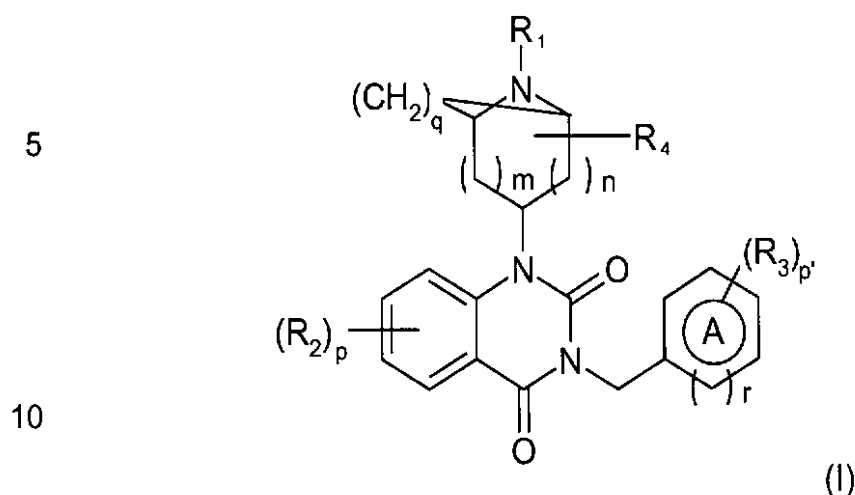
- n°331: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°332: 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo
- 5 n°333: 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°334: 4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°335: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°336: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°337: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°339: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°340: 5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxibenzonitrilo
- n°341: 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carbonitrilo
- n°342: 4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°343: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°344: 4-{3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°345: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°349: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°350: 4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°351: 4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

- (fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°352: 4-[3-{4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°353: 4-[3-{4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-
 5 (fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°354: 4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°355: 4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 10 n°357: 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]-5-{(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo
 n°358: 4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°360: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(2-
 15 feniletil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°362: 4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°369: 4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 20 n°371: 4-[3-{3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°373: 4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 25 n°375: 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°376: 4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°377: 4-[3-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-
 30 fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°379: 4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°380: 4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 35 n°381: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°382: 4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-

- 1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°383: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{4-(trifluorometil)bencil}oxi)bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°384: 4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°385: 4-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrilo
 n°386: 3-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrilo
- 10 n°387: 4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°388: 4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°389: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°390: 4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°391: 4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°392: 4-[3-{4-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°393: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenilo
- 25 n°394: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo
- 30 n°403: 3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida;
 en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

157

15. Un compuesto que responde a la fórmula general (I):



en la que:

15 — A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa:

■ un átomo de hidrógeno,
 ■ -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un
 20 grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con:

- . uno o varios grupos hidroxilo,
- . un grupo benciloxi,
- . un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un arilo, o
- 25 . un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

— R₂ representa:

■ un átomo de hidrógeno,
 30 ■ un átomo de halógeno,
 ■ un grupo ciano,
 ■ un grupo nitro,
 ■ un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un -NH₂, o bien con un grupo -NHC(O)Rb, siendo Rb tal como se define más adelante,

35 ■ un grupo -ORa en el que Ra representa:

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, con un grupo arilo y/o

con uno o varios grupos ciano,

. un grupo alquinilo (C_2-C_6),

. un grupo arilo;

5 — R_3 representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo hidroxilo,

■ un grupo ciano,

10 ■ un grupo $-SCF_3$,

■ un grupo nitro,

■ un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

■ un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno de ellos

15 opcionalmente sustituido sobre el alquilo terminal,

■ un grupo sulfonamida opcionalmente sustituido,

■ un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6), con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

■ un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con:

- uno o varios átomos de halógeno,

- un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o varios átomos de

25 halógeno, o con uno o varios grupos hidroxilo,

- un grupo heteroarilo,

- uno o varios grupos hidroxilo que pueden estar sustituidos con un grupo arilo estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o

30 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo $CO(O)Ra$, o con un grupo (C_1-C_6) alquilo, siendo Ra tal como se ha definido precedentemente,

■ un grupo $-C(O)NRbRc$, siendo Rb y Rc tal como se definen más adelante,

■ un grupo $-C(O)ORc$, o un grupo $-O-C(O)ORc$, con Rc tal como se define

35 más adelante,

■ un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con

- un grupo amino-alquilo,

- un grupo amino-cicloalquilo,

- un grupo cicloalquilo,
 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupos hidroxilo,
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C₁-C₆),
 - un grupo -C(O)OR_c, con R_c tal como se define más adelante,
 - un grupo -C(O)NR_bR_c, con R_b y R_c tal como se definen más adelante,
- 5 y/o
- un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo -O-halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,
 - un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo, o un grupo -O-heterocicloalquilo,
- 15 cada uno de ellos opcionalmente sustituido con
- un grupo arilo, estando él mismo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alquilo (C₁-C₆),
 - uno o varios átomos de halógeno, y/o
 - un grupo alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido él mismo con un
- 20 grupo arilo
- un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo, o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupos hidroxilo, o con un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- 25 ■ un grupo -N-alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido el grupo alquilo (C₁-C₆) con
- uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con un grupo SO₂.
- un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno de
- 30 ellos opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

- o bien R₃ forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo arilo pudiendo estar sustituido él mismo con uno o varios átomos de halógeno;
- 35
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 - R_b representa:

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C_1-C_6), o con un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

5

- . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),
- . un grupo alquinilo (C_2-C_6),
- . un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- . un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

10

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

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

15

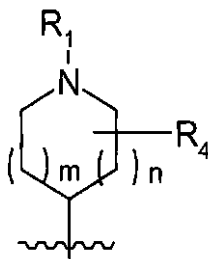
— m y n representan independientemente uno de otro el valor 0, 1 o 2, entendiéndose que $m+n \leq 3$;

20

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

25

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



- 30 con R_1 , R_4 , m y n tal como se han definido precedentemente,

— r representa el valor 0 o 1;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

destinado a tratar al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la

aparición de al menos una enfermedad cardiovascular.

16. El compuesto según la reivindicación precedente, caracterizado porque las enfermedades cardiovasculares se eligen entre (i) las enfermedades coronarias, (ii) las enfermedades del músculo cardíaco, (iii) las enfermedades de las válvulas cardíacas, (iv) las enfermedades del pericardio, (v) las enfermedades del ritmo cardíaco y las enfermedades de la conducción cardíaca y (vi) las enfermedades de los vasos.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular se elige entre el infarto de miocardio, en particular las disfunciones cardíacas contráctiles consecutivas a un infarto de miocardio, las enfermedades asociadas a las lesiones de perfusión del músculo cardíaco y/o esquelético, la hipertensión pulmonar, la fibrosis hepática, la restenosis arterial después de angioplastia con o sin colocación de stent, la aterosclerosis y sus complicaciones, la insuficiencia cardíaca, las cardiopatías dilatadas y las miocarditis de origen viral y/o bacteriano.

18. El compuesto según una de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque:

- A es tal como se define en la reivindicación 5;
- q, m y n son tal como se definen en la reivindicación 6;
- 20 — R_2 es tal como se define en la reivindicación 7, 8 o 9.

19. El compuesto según una de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque:

A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, y R_2 representa $-ORa$, siendo Ra tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

20. El compuesto según una de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque:

A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, $p=1$ y R_2 representa un metilo sustituido con un grupo $-NH-CO-Rb$, siendo Rb tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

21. El compuesto según una de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque:

A es un fenilo, R_1 es un grupo $-C(O)R$ en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m equivalen cada uno a 1, p es igual a 2, uno de los R_2 es $-ORa$, siendo Ra tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2, y el otro de los R_2 es un átomo de halógeno.

22. El compuesto según una de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque:

el grupo R₂ está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina, y porque puede tener además un grupo R₂, idéntico o diferente del grupo R₂ mencionado precedentemente, en la posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina, estando dicho compuesto de la fórmula (I) en estado de base, 5 de hidrato, de solvato, de isómeros o de sus mezclas.

23. El compuesto según una de las reivindicaciones 15 a 17, elegido entre:

- n°1: 2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo
- n°2: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolina-10 2,4(1H,3H)-diona
- n°3: {[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetónitrilo
- n°4: 2-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo
- 15 n°5: {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetónitrilo
- n°6: {[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetónitrilo
- n°11: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-20 dihydroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°12: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°13: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°14: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°16: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°20: N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-30 tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- n°22: hidrocloreuro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
- n°23: N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]formamida
- 35 n°24: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]formamida
- n°25: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida

- n°32: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°33: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°34: 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°35: 4-{[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}benzoato de metilo
- n°36: ácido 4-{[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}benzoico
- 10 n°37: 4-{[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-N-(2-metoxietil)benzamida
- n°38: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°39: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°40: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°41: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°42: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°43: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído
- 25 n°47: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°48: 4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°49: 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°50: 2-(5-{[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil}-2-metoxifenoxi)acetamida
- n°51: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído
- 35 n°52: 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído
- n°55: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°56: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°57: 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°58: 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°59: 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°72: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°74: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°76: 4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°78: 4-[3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°79: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°89: 2-[5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]acetamida
- 20 n°90: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°91: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°97: 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°102: 4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°108: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°111: 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°112: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°114: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°116: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°117: 4-{3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°118: 4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°124: 4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°130: 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°131: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°133: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°134: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°135: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°143: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°155: 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°158: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°160: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°165: 4-[3-(bifenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°166: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfanyl)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°167: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°170: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°175: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acetamida
- n°178: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°183: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida
- n°184: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida
- n°185: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida
- 10 n°186: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°188: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°189: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°190: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°193: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°194: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°200: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°201: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°203: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°206: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°207: 2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]-N-metilacetamida
- n°212: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°213: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°215: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°216: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-

dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n°218: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-metoxinaftalen-2-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

5 n°223: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n°224: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n°226: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

10 n°228: 4-[3-[4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°230: 4-[3-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

15 n°232: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n°233: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°234: 4-[3-[4-[(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

20 n°239: 4-[3-[4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°240: 4-[3-[4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

25 n°242: 4-[3-[4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°243: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n°245: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

30 n°246: 4-[3-[4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°250: 4-[3-[4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

35 n°251: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n°254: 4-[3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

- n°258: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°263: ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico
- 5 n°264: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°270: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°275: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-
10 dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°276: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°278: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°279: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-ilpirimidin-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°280: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°282: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
20 il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°283: ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético
- n°285: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(thiéno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°286: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°287: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°289: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-
30 il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°292: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°294: 4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- 35 n°295: (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilpropanamida

- n°297: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°298: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°299: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°300: 4-[3-[4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°301: 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-
10 formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-etilacetamida
- n°302: ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico
- n°305: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(3R)-2-oxo-1-
15 fenilpirrolidin-3-il]oxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°306: 4-{3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°307: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°308: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°309: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°310: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°311: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°312: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-
30 dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°315: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°316: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°317: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°318: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

170

- n°319: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°320: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°321: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°323: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°324: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°325: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°326: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°327: 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°328: 4-[3-{[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°329: 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo
- 25 n°330: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°331: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°332: 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo
- 30 n°333: 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°334: 4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°335: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°336: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n°337: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n°339: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n°340: 5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxibenzonitrilo
- n°341: 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carbonitrilo
- 10 n°342: 4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°343: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-
- 15 carbaldehído
- n°344: 4-[3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°345: 4-[3-[4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°349: 4-[3-[4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°350: 4-[3-[4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°351: 4-[3-[4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°352: 4-[3-[4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°353: 4-[3-[4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°354: 4-[3-[4-[(2-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°355: 4-[7-fluoro-3-[4-[(2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n°357: 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]-5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo
- n°358: 4-[3-[4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

- n°360: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(2-feniletíl)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°362: 4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 carbaldehído
- n°369: 4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°371: 4-[3-{3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 n°373: 4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°375: 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°376: 4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 n°377: 4-[3-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°379: 4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n°380: 4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°381: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 n°382: 4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°383: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{4-(trifluorometil)bencil]oxi}bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n°384: 4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°385: 4-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrilo
- n°386: 3-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]metil}benzonitrilo
- 35 n°387: 4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n°388: 4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-

173

- (fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°389: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 n°390: 4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 5 n°391: 4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
 n°392: 4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
 10 n°393: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenilo
 n°394: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo
 15 n°403: 3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida
 20 en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

Resumen:

La presente invención tiene por objeto la utilización de compuestos de la fórmula (I) en estado de base, de hidrato, de solvato, o de sus mezclas como medicamentos o para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de al menos una enfermedad cardiovascular y/o a prevenir la aparición de al menos una enfermedad cardiovascular.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/517 A61P9/00 A61K9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 040 793 A1 (MASAYUKI ISHIKAWA [JP]) 2 December 1981 (1981-12-02) * abstract page 1, lines 1-5 pages 33-43; tables II-III page 49; table IV claims 1-9	1-23
A	US 3 879 393 A (HAVERA HERBERT JOHN) 22 April 1975 (1975-04-22) * abstract column 1, lines 16-26 columns 142-13; example 18 column 2; line 62 - column 3, line 50 claims 1-17	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2010

Date of mailing of the international search report

04/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050672

126

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BENDER ANDREW T ET AL: "Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular regulation to clinical use" PHARMACOLOGICAL REVIEWS, vol. 58, no. 3, September 2006 (2006-09), pages 488-520, XP002552943 ISSN: 0031-6997 page 509, column d, line 45 - page 512, column g, line 9	1-16
A	GRASSY G ET AL: "Inhibitory effects on platelet aggregation and cyclic AMP phosphodiesterase of azaindolizine-type compounds" CHEMOMETRICS AND INTELLIGENT LABORATORY SYSTEMS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 1, 1 August 1993 (1993-08-01) , pages 71-84, XP026502520 ISSN: 0169-7439 [retrieved on 1993-08-01] * abstract page 72; table 1	1-23
A	MOVSESIAN M A: "Therapeutic potential of cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors in heart failure." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS MAY 2000, vol. 9, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 963-973, XP002552944 ISSN: 1354-3784 the whole document	1-23
A	MATSUMOTO TAKAYUKI ET AL: "Phosphodiesterases in the vascular system." JOURNAL OF SMOOTH MUSCLE RESEARCH, vol. 39, no. 4, August 2003 (2003-08), pages 67-86, XP002552945 ISSN: 0916-8737 page 72, line 17 - page 73, line 9 page 74, line 16 - page 77, line 30	1-23
A	OMORI KENJI ET AL: "Overview of PDEs and their regulation" CIRCULATION RESEARCH, vol. 100, no. 3, February 2007 (2007-02), pages 309-327, XP002552946 ISSN: 0009-7330 the whole document	1-23
X,P	FR 2 921 926 A1 (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 10 April 2009 (2009-04-10) * abstract claims 1-17	1-23

177

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050672

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0040793	A1	02-12-1981	DE 3172006 D1	03-10-1985
US 3879393	A	22-04-1975	AU 470731 B2	25-03-1976
			AU 6945074 A	04-12-1975
			CA 1016170 A1	23-08-1977
			DE 2428858 A1	09-01-1975
			FR 2233063 A1	10-01-1975
			GB 1467471 A	16-03-1977
			IL 44906 A	30-12-1977
			NL 7407910 A	20-12-1974
			ZA 7403366 A	28-05-1975
FR 2921926	A1	10-04-2009	AR 070655 A1	28-04-2010
			AU 2008337382 A1	25-06-2009
			CA 2701150 A1	25-06-2009
			EC SP100058 A	30-04-2010
			EP 2205593 A1	14-07-2010
			WO 2009077680 A1	25-06-2009
			PA 8797701 A1	15-05-2009
			PE 09602009 A1	10-08-2009
			UY 31376 A1	29-05-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050672

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K31/517 A61P9/00 A61K9/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 040 793 A1 (MASAYUKI ISHIKAWA [JP]) 2 décembre 1981 (1981-12-02) * abrégé page 1, ligne 1-5 pages 33-43; tableaux II-III page 49; tableau IV revendications 1-9	1-23
A	US 3 879 393 A (HAVERA HERBERT JOHN) 22 avril 1975 (1975-04-22) * abrégé colonne 1, ligne 16-26 colonnes 142-13; exemple 18 colonne 2, ligne 62 - colonne 3, ligne 50 revendications 1-17	1-23

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 juillet 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/08/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Garabatos-Perera, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050672

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BENDER ANDREW T ET AL: "Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular regulation to clinical use" PHARMACOLOGICAL REVIEWS, vol. 58, no. 3, septembre 2006 (2006-09), pages 488-520, XP002552943 ISSN: 0031-6997 page 509, colonne d, ligne 45 - page 512, colonne g, ligne 9	1-16
A	GRASSY G ET AL: "Inhibitory effects on platelet aggregation and cyclic AMP phosphodiesterase of azaindolizine-type compounds" CHEMOMETRICS AND INTELLIGENT LABORATORY SYSTEMS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 1, 1 août 1993 (1993-08-01), pages 71-84, XP026502520 ISSN: 0169-7439 [extrait le 1993-08-01] * abrégé page 72; tableau 1	1-23
A	MOVSESIAN M A: "Therapeutic potential of cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors in heart failure." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS MAY 2000, vol. 9, no. 5, mai 2000 (2000-05), pages 963-973, XP002552944 ISSN: 1354-3784 le document en entier	1-23
A	MATSUMOTO TAKAYUKI ET AL: "Phosphodiesterases in the vascular system." JOURNAL OF SMOOTH MUSCLE RESEARCH, vol. 39, no. 4, août 2003 (2003-08), pages 67-86, XP002552945 ISSN: 0916-8737 page 72, ligne 17 - page 73, ligne 9 page 74, ligne 16 - page 77, ligne 30	1-23
A	OMORI KENJI ET AL: "Overview of PDEs and their regulation" CIRCULATION RESEARCH, vol. 100, no. 3, février 2007 (2007-02), pages 309-327, XP002552946 ISSN: 0009-7330 le document en entier	1-23
X,P	FR 2 921 926 A1 (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 10 avril 2009 (2009-04-10) * abrégé revendications 1-17	1-23

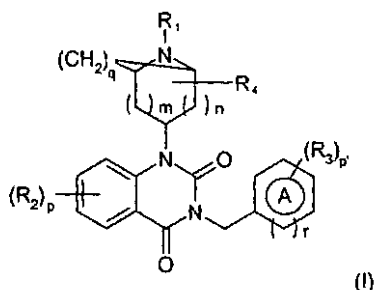
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050672

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0040793	A1	02-12-1981	DE 3172006 D1	03-10-1985
US 3879393	A	22-04-1975	AU 470731 B2	25-03-1976
			AU 6945074 A	04-12-1975
			CA 1016170 A1	23-08-1977
			DE 2428858 A1	09-01-1975
			FR 2233063 A1	10-01-1975
			GB 1467471 A	16-03-1977
			IL 44906 A	30-12-1977
			NL 7407910 A	20-12-1974
			ZA 7403366 A	28-05-1975
FR 2921926	A1	10-04-2009	AR 070655 A1	28-04-2010
			AU 2008337382 A1	25-06-2009
			CA 2701150 A1	25-06-2009
			EC SP100058 A	30-04-2010
			EP 2205593 A1	14-07-2010
			WO 2009077680 A1	25-06-2009
			PA 8797701 A1	15-05-2009
			PE 09602009 A1	10-08-2009
			UY 31376 A1	29-05-2009



SOBRE
CON ARTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

183

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0096328

Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2011 - 16:43:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431630006	30/09/2011	50.491.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-132796- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:30:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

Act. 411 PRESENTACION Folios: 184

Código: 00751-841-023-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 30 de 2011 - 16:43:51

184

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0089641
		Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 07:47:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768195	12/09/2011	46.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	
			Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
			27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
			=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-132796- 00000-0000
Fecha: 2011-10-07 11:30:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185
Act. 411 PRESENTACION Folios: 184

Codigo: 00751- 841-023 -3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

185

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091504
	Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15	

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	115 PTC CAP-IL EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE MODELO DE UTILID	324.000.00	324.000.00
			<u>\$324.000.00</u>

SON: **TRESCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-132796-00000-0000
 Fecha: 2011-10-07 11:30:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 185
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 184

Código: 00751-841-023-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 16 de 2011 - 16:39:24



No. 11-132796-00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:30:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 184

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐