



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-126036-00000-0000

Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ APLICACIONES TERAPEUTICAS DE DERIVADOS DE QUINAZOLINODIONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-126036-00000-0000

Fecha: 2011-09-27 11:02:24

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 196

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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 PÁEZ
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. **Gilbert MARCINIAK**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. **Jean-François NAVE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

3. **Fabrice VIVIANI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050549
Publicación Internacional No. WO 2010/109148 A1

Fecha: 25 de marzo de 2010
Fecha: 30 de septiembre de 2010

6

Título (54)
APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE DERIVADOS DE QUINAZOLINODIONA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/517

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

27 de marzo de 2009

(31) Número de Solicitud

0901460

2

9

Comprobante de pago No.: 11-0091527**Fecha:** 16 de septiembre de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0089683**Fecha:** 13 de septiembre de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0091567**Fecha:** 16 de septiembre de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0091568**Fecha:** 16 de septiembre de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0091569**Fecha:** 16 de septiembre de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0091579**Fecha:** 16 de septiembre de 2011

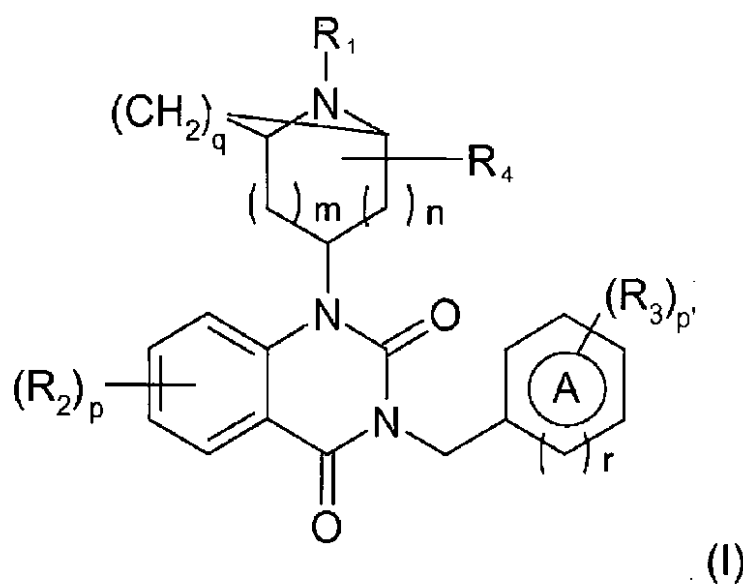
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$297.000,00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/109148 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:

Luz Clemencia Goébez

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

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/109148 A1

Descripción:

Páginas en español 151

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s)

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

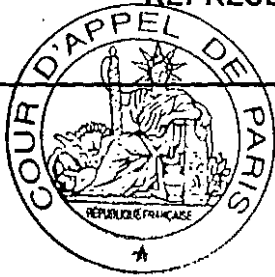
3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad solicitante de SANOFI-AVENTIS a **SANOFI**.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



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

SANOFI

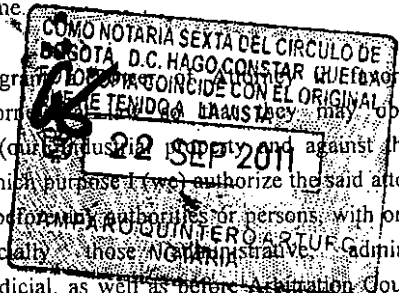
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

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

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, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time

In addition, we grant (confer) power to the above-named attorneys to 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 of 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

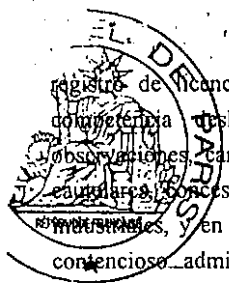


COUR D'APPEL

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

22 SEP 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de marcas 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 comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso 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.

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

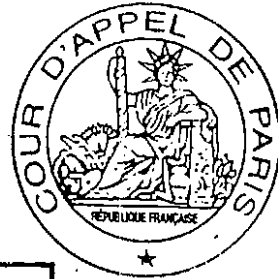
Firma

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^e 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

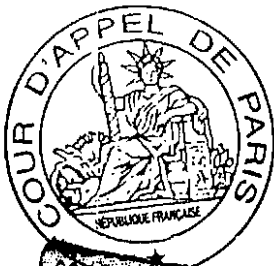
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45089*

9. Sceau : *Jean MARTIN*

10. Signature : *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 Notaria de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

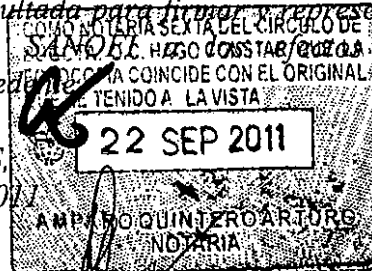
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

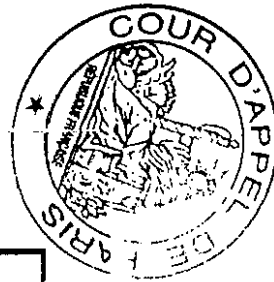
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

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. HAGO CONSTAR QUE LA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

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
10. Signature : 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

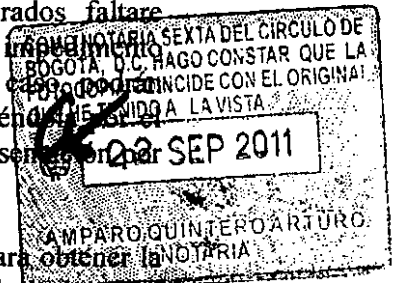
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 Paris, 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, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiendo 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 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 inversión, 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 Insiglares Melo
Jeannette Insiglares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

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)

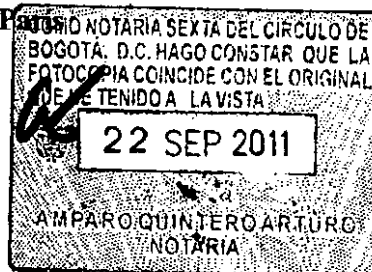
APOSTILLA

(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 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. 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 Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

CERTIFICADO

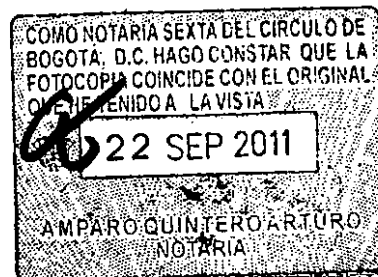
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(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



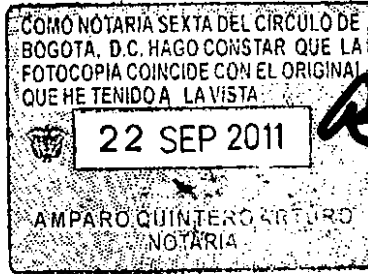
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

08259016
Nueva insignia
Cuya firma aparece en el
documento de senape y
asignaciones indicadas

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ 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



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/109148 A1

(43) Date de la publication internationale
30 septembre 2010 (30.09.2010)

PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/517 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050549

(22) Date de dépôt international :
25 mars 2010 (25.03.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0901460 27 mars 2009 (27.03.2009) 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) :
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).

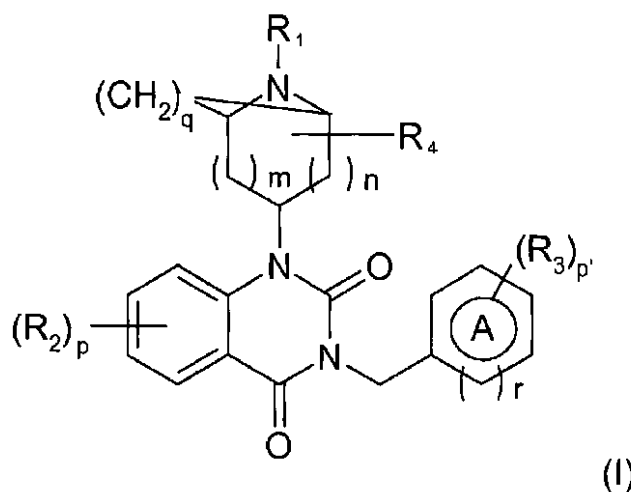
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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 USES OF QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES

(54) Titre : APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DE DERIVES DE QUINAZOLINEDIONE



(57) Abstract : The subject matter of the present invention is the use of compounds of formula (I) in the form of a base, a hydrate or a solvate, or of mixtures thereof, as a medicament or for preparing a medicament intended for the treatment and/or prevention of disorders associated with the central nervous system (abbreviated to CNS) and/or associated with the peripheral nervous system (abbreviated to PNS).

(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 médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) au traitement et/ou à la prévention des désordres liés au système nerveux central (abrégeé SNC) et/ou liés au système nerveux périphérique (abrégeé SNP).

13

WO 2010/109148 A1 

Publiée :

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

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE DERIVADOS DE QUINAZOLINODIONA

La invención tiene por objeto la utilización de derivados de quinazolinodiona como medicamentos o para preparar un medicamento, destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastornos asociados con el sistema nervioso central (abreviado SNC) y/o asociados con el sistema nervioso periférico (abreviado SNP). La invención se refiere más en particular a la utilización de derivados de quinazolinodiona como medicamentos o para preparar un medicamento, destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastornos psiquiátricos y/o destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastornos neurológicos.

El sistema nervioso central o SNC comprende encéfalo, médula espinal y nervios craneales.

El sistema nervioso periférico o SNP es la parte del sistema nervioso formada por ganglios y nervios que hace circular la información entre los órganos y el sistema nervioso central o SNC y que realiza las órdenes motoras de este último. Comprende el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo.

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

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

La inhibición de las fosfodiesterasas se traduce en un aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc y 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 GMPc mediante inhibidores selectivos de fosfodiesterasas aparece como un método prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades (Bender y Beavo, Pharmacol Rev (2.006), 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 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

15

variantes de corte y empalme (Bender y Beavo, Pharmacol Rev (2.006), 58, 488-520; Lugnier, Pharmacol Therapeut (2.006), 109, 366-398).

Las PDE 4, 7 y 8 hidrolizan específicamente el AMPc y las PDE 5, 6 y 9 el GMPc.

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

La PDE7A humana (Michaeli et al, J Biol Chem (1.993), 268, 12.925-12.932; Han et al, J Biol Chem (1.997), 272, 16.152-16.157; Wang et al, Biochem Biophys Res Commun (2.000), 276, 1.271-1.277) y la PDE7B humana (Sasaki et al, Biochem
10 Biophys Res Commun (2.000), 271, 575-583; Gardner et al, Biochem Biophys Res Commun (2.000), 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.

15 Se conocen tres variantes de corte y empalme para la PDE7A. Las PDE7A1 y PDE7A3 se expresan principalmente en las células del sistema inmunitario y de los pulmones mientras que la PDE7A2 se expresa sobre todo en los músculos del esqueleto, el corazón y los riñones. Para la PDE7B, se han identificado igualmente recientemente tres variantes (Giembycz y Smith, Drugs Future (2.006), 31, 207-229).

20 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. Aunque la PDE7A se expresa abundantemente en las células hematopoyéticas, los pulmones, la placenta, las células de Leydig, el bazo, los tubos colectores de los riñones y las suprarrenales, se detecta una fuerte expresión de
25 PDE7B en el páncreas, el corazón, el tiroides y los músculos del esqueleto (Giembycz y Smith, Drugs Future (2.006), 31, 207-229). Sin embargo, en determinados tejidos se observa una co-expresión de los ARN mensajeros (ARNm) de la PDE7A y de la PDE7B. Es el caso de los osteoblastos (Ahlstrom et al, Cell Mol Biol Lett (2.005), 10, 305-319) y de determinadas regiones del cerebro: varias zonas de la corteza, el gyrus dentado, la mayoría de los componentes del sistema olfativo, el estriato, numerosos
30 núcleos del tálamo y las células piramidales del hipocampo (Miro et al, Synapse (2.001), 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, Neuroscience (2.005), 132, 1.173-1.185). Por el contrario, en determinadas zonas del cerebro, solamente se expresa una de las dos isoformas. Así, sólo están presentes los ARNm de PDE7A en numerosos núcleos del
35 tronco cerebral. Asimismo, los ARNm de PDE7B están presentes en altas

concentraciones en el núcleo accumbens y el núcleo dorsal motor del nervio vago aunque no se detectan los ARNm de PDE7A (Miro et al, Synapse (2.001), 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, Neuroscience (2.005), 132, 1.173-1.185).

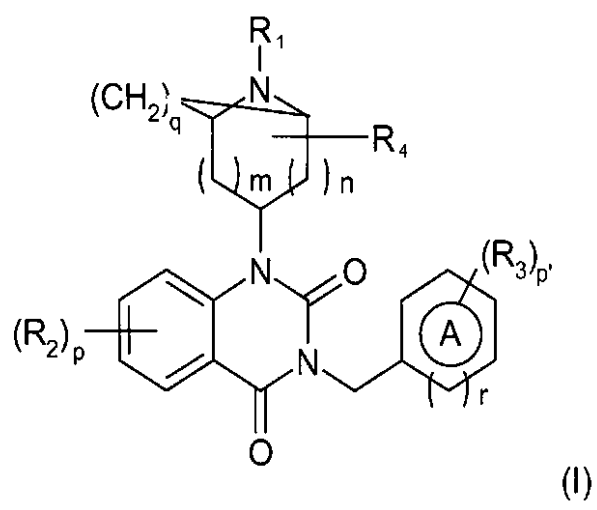
La patente internacional WO/119057 describe un método de tratamiento de anomalías de movimiento asociadas con una patología de trastorno neurológico de movimiento, tal como la enfermedad de Parkinson, el método de tratamiento que comprende la administración a un paciente de una cantidad de un agente inhibidor de PDE7, eficaz, para inhibir la actividad enzimática de PDE7.

La presente invención tiene por objeto en particular aplicaciones terapéuticas de derivados de quinazolinodiona, que pueden resultar ser poderosos inhibidores de PDE7 o de PDE7 y de PDE8 según los derivados.

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

15

20



25

en la que:

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa :

■ un átomo de hidrógeno,

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

30

. uno o varios grupos hidroxilo,

. un grupo benciloxi,

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

35

. un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

17

- un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
- R_2 representa :
 - un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de halógeno,
 - 5 ■ un grupo ciano,
 - un grupo nitro,
 - un grupo alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido por un $-NH_2$ o por un grupo $-NHC(O)R_b$, con R_b tal como se define más adelante,
 - un grupo $-OR_a$ en el que R_a representa :
 - 10 . un átomo de hidrógeno,
 - . un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios grupos hidroxilo, por un grupo arilo y/o por uno o varios grupos ciano,
 - . un grupo alcinilo (C_2-C_6),
 - 15 . un grupo arilo;
- R_3 representa :
 - un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo hidroxilo,
 - 20 ■ un grupo ciano,
 - un grupo $-SCF_3$,
 - un grupo nitro,
 - un grupo oxo,
 - un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-$ SO₂-arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
 - 25 ■ un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido en 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 por un grupo alquilo (C_1-C_6), por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - 30 ■ un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_6),
 - un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por:
 - 35 - uno o varios átomos de halógeno,

- un grupo arilo que puede estar sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios grupos hidroxil,
- un grupo heteroarilo,
- pudiendo estar uno o varios grupos hidroxil sustituidos por un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o
- un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo CO(O)Ra o por un grupo alquilo (C₁-C₆), siendo Ra tal como se definió anteriormente;
- un grupo -C(O)NR_bR_c, siendo R_b y R_c tal como se define más adelante,
- un grupo -C(O)OR_c o un grupo -O-C(O)OR_c, siendo R_c tal como se define más adelante,
- un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por:
 - un grupo amino-alquilo,
 - un grupo amino-cicloalquilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - un grupo heterocicloalquilo
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupos hidroxil,
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C₁-C₆),
 - un grupo -C(O)OR_c, siendo R_c tal como se define más adelante,
 - un grupo -C(O)NR_bR_c, siendo R_b y R_c tal como se define más adelante,
 - un grupo oxo y/o
 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo -O- halogenoalquilo y/o por un grupo halogenoalquilo,
 - un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo o un grupo -O-heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por:
 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alquilo (C₁-C₆),
 - un grupo oxo,
 - uno o varios átomos de halógeno y/o
 - un grupo alquilo (C₁-C₆), pudiendo él mismo estar sustituido por un grupo arilo y/o un grupo oxo,
 - un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o

varios átomos de halógeno, por un grupo ciano, por un grupo nitro, por uno o varios grupos hidroxilo o por 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) por:

5 - uno o varios grupos oxo y/o

- uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituido(s) por uno o varios átomos de halógeno y/o por un grupo SO_2 ,

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

10 o R_3 forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi (C_1-C_6), un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por un grupo arilo, pudiendo él mismo estar sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

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

15 — Rb representa :

. un átomo de hidrógeno,

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

20 halógeno,

. un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),

. un grupo alcinilo (C_2-C_6),

. un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

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

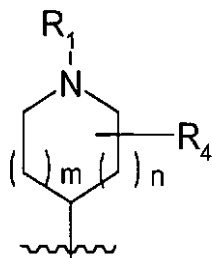
o entonces Rb y R_c forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heteroarilo policíclico o un grupo heterocicloalquilo;

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

30 — p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, 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

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

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



5 con R1, R4, m y n tal como se definió anteriormente,

— r representa el valor 0 ó 1,

como medicamento o para la preparación de un medicamento, destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de los trastornos asociados con el sistema nervioso central y/o asociados con el sistema nervioso periférico.

10 Según un modo de realización, dichos trastornos se eligen entre trastornos psiquiátricos y trastornos neurológicos.

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse igualmente en forma cristalina, amorfa u oleosa, formando estas formas parte de la invención.

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

30 Según la presente invención, los N-óxidos de los compuestos que contienen

una amina forman parte igualmente de la invención.

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

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

10 - en (C_1-C_6) , los índices numéricos determinan el número posible de átomos de carbono presentes en una cadena o un ciclo. Así, como ejemplo, C_1-C_6 representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo, como 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
15 puede tener de 3 a 6 átomos de carbono;

- alcoxi: un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;

- alcinilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas. Por ejemplo, un grupo alcinilo (C_2-C_6) puede representar un etinilo, propinilo ...;

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

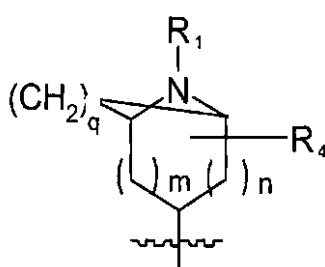
- aminoalquilo: un grupo -NH alquilo (C_1-C_6) o incluso $-N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;

25 - arilo: un sistema aromático monocíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 14 eslabones por ciclo, preferiblemente de 5 a 10 eslabones por ciclo. Como ejemplos de grupos arilos monocíclicos, se pueden citar fenilo o naftilo. el grupo arilo puede estar sustituido por un grupo que puede ser uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometilitio, un grupo nitro,
30 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 de 5 a 14 eslabones por ciclo, preferentemente de 5 a 10 eslabones por ciclo y que comprende de 2 a 10 ciclos, del que al menos uno de los ciclos es
35

aromático. Como ejemplo de grupo arilos policíclicos, se pueden citar: el aceantrileno, antraceno, azuleno, coroneno, rubiceno, naftaleno; el grupo arilo policíclico puede estar sustituido por 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 unidos por un enlace sencillo o una cadena carbonada que puede contener 2 átomos de carbono. Como ejemplo, el ciclo citado anteriormente es del tipo:



con $q = 1$ ó 2 y con los otros grupos e índices tal como se define más adelante;

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

- halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo;

- halogenoalquilo: alquilo (C_1 - C_6) sustituido por uno a tres átomos de halógeno;

- heteroarilo: un sistema aromático monocíclico que comprende de 5 a 14 eslabones, preferentemente de 5 a 10 eslabones y que comprende uno a varios heteroátomos, tales como los átomos de nitrógeno, oxígeno o 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, furano, imidazol, morfolina, tiofeno, piperazina, diazetidina, dihidropirrolidina, piperidina o azepina, etc; un heterociclo bicíclico puede ser isoquinoleína, pteridina, cromano, etc; un heterociclo tricíclico puede ser fenantrolina, xanteno, etc;

- heteroarilo policíclico: un sistema aromático policíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 14 eslabones por ciclo, preferiblemente de 5 a 10 eslabones por ciclo y que comprende de 2 a 10 ciclos, comprendiendo además uno a

varios heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre sobre al menos uno de los ciclos y del que al menos los ciclos son aromáticos. Como ejemplo de grupo heteroarilo bicíclico, se pueden citar: indol, benzofurano, benzimidazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, indazol, quinazolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-benzofurano, 2,3-dihidro-indeno, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinazolina;

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

- hidroxil: 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 tal como se ha definido anteriormente;

- trifluorometiltio se define por la fórmula $-S-CF_3$,

Se entiende además que en la presente descripción, cuando un átomo o un grupo está sustituido u opcionalmente sustituido por uno o varios grupos o átomos definidos, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí y ser soportados llegado el caso, por el mismo átomo o átomos diferentes.

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

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

Entre los compuestos conforme a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de fórmula (I), en la que R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), en

particular un metilo, sustituido con un grupo -NHC(O)Rb en el que Rb, los demás sustituyentes e índices son tal como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I), definida anteriormente.

Entre los compuestos conforme a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de fórmula general (I), en la que R_2 representa un grupo -ORa , siendo el grupo Ra y todos los demás sustituyentes e índices como se ha definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

Entre los compuestos conforme a la invención, se puede citar un grupo de compuestos de fórmula general (I), en la que R_2 es un átomo de halógeno o un ciano o un hidrógeno o un hidroxilo o un alquilo ($C_1\text{-}C_6$) opcionalmente sustituido por un -NH_2 o por un grupo -NHC(O)Rb , siendo Rb y los otros sustituyentes e índices tal como se define en la fórmula general (I) definida anteriormente.

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

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

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

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I), el grupo R_2 está en posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina. Los compuestos de fórmula (I) 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 iguales o diferentes.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I), p es igual a 1 ó 2.

Los compuestos de 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 entre sí.

5 Las combinaciones de los grupos de compuestos de acuerdo con la invención precitados forman parte también de la invención.

Como ejemplos de compuestos preferidos según 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-
10 tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo

n° 2: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-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

15 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}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]quinazolin-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)quinazolin-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: hidrocloreto de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-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-

- 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
- 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-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
- 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-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
- 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
- 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

- 27
- 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]octan-8-carbaldehído
- 5 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
- n° 58: 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 25 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
- n° 97: 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 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
- 35 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

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

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

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

n° 143: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 155: 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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-(metilsulfanil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 167: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 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
- n° 178: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-
10 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-formil
15 piperidin-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-formil piperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida
- 20 n° 186: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 188: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 189: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-
25 2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 190: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 193: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n° 194: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 200: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-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-
35 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
- 5 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
- 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
- 15 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
- n° 223: 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 224: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 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
- 25 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
- 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
- 35 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

31

- metil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n° 242: 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluoro metil)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-
5 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-
10 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-(fluoro metil)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
- n° 254: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-
15 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-
20 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
- n° 275: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-
25 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
- n° 278: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-
30 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
- n° 282: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)]

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

n° 283: ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético

n° 285: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tien[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

10 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-15 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

20 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

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

25 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

30 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

35 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-(fluoro metil)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-metil propoxi)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

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-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

n° 320: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoro metil)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-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-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-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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 25 n° 338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 339: 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 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
- 30 n° 341: 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo
- 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
- 35 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

5 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

10 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

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

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

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

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

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

25 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

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-

30 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

35 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35

37

n° 392: 4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]}piperidin-1-carbaldehído

n° 393: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenilo

n° 394: 3,4-diclorobencenosulfonato de 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo

10 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 según la invención pueden prepararse por los métodos ilustrados en los esquemas 1 a 4 siguientes.

15 En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente, un grupo que puede sustituirse fácilmente, con la salida de un par electrónico, por ruptura de un enlace heterolítico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo, durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un mesilato, tosilato, triflato, etc.
20 Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, pág. 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 25 afectarle y que recompone la molécula tras su escisión según métodos conocidos por el experto en la materia.

Por grupo protector temporal de aminas o alcoholes, se entienden los grupos protectores tales como los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T. W. y Wuts P. G. M., Ed. Wiley Intersciences 1.999 y en Protecting Groups, 30 Kocienski P. J., 1.994, Georg Thieme Verlag.

Se pueden citar por ejemplo grupos protectores temporales de aminas: bencilos, carbamatos, (tales como *terc*-butiloxycarbonilo escindible en medio ácido, benciloxycarbonilo escindible por hidrogenolisis), grupos protectores temporales de ácidos carboxílicos: ésteres de alquilo (tales como metilo o etilo, *terc*-butilo hidrolizable 35 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 acetales lineales o cíclicos, como por ejemplo 1,3-dioxano-2-ilo o 1,3-dioxolan-2-ilo y referirse a los métodos generales bien conocidos descritos en Protective Groups, citado anteriormente.

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

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

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

Los compuestos de 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 y R₃ tal como se indica en los esquemas. Sin embargo, se entiende que R₄ puede ser tal como se define en la fórmula general de (I), que R₂ et R₃ pueden tener las posiciones indicadas en la fórmula general (I) y que p y p' pueden ser tal como se definió en la fórmula general de (I).

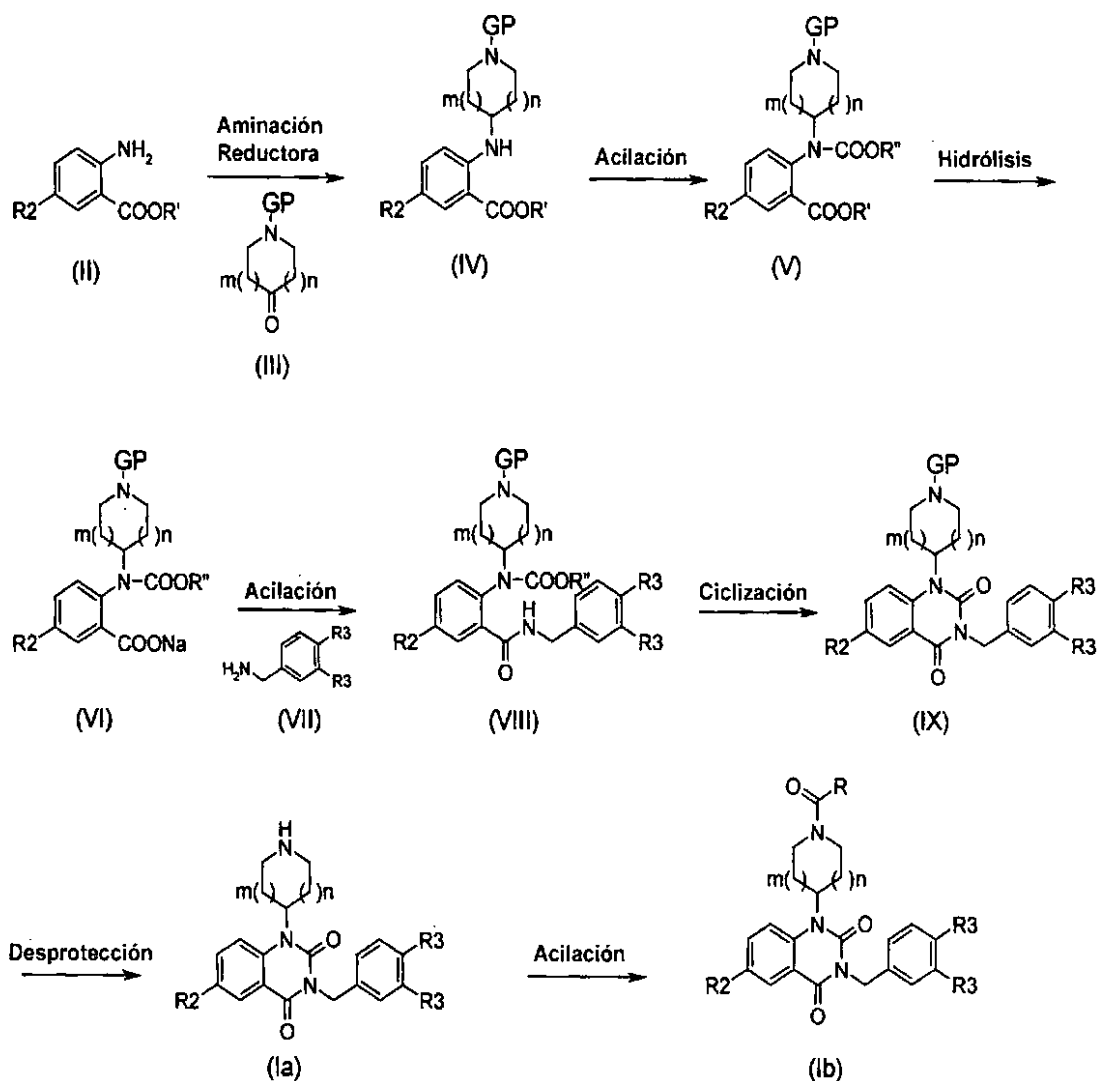
Las rutas de síntesis descritas más adelante sirven únicamente como ilustración y no son en ningún caso limitativas. El experto en la materia podrá aplicar sin dificultad la enseñanza siguiente a los compuestos de fórmula (I) para los que R, R₁, R₂, R₃, R₄, Ra, Rb, Rc, m, n, p, p' y q son tal como se ha definido en la fórmula general (I).

Según el esquema 1, el compuesto de fórmula (IV) se obtiene por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que R' representa un grupo alquilo (C₁-C₆) y R₂ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) en medio ácido y en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio. El grupo GP del compuesto

de fórmula (III) es un grupo protector de la función amina, que puede ser ventajosamente terc-butiloxycarbonilo (boc). El compuesto de fórmula (IV) así formado se acila a continuación según los métodos conocidos por el experto en la materia, con un cloroformato de alquilo o de arilo para proporcionar el compuesto de fórmula (V) en el que R'' representa un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo sustituido. Una reacción de hidrólisis en medio básico permite obtener los compuestos de fórmula (VI) que por una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (VII), en el que R₃ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), da lugar a los compuestos de fórmula (VIII). Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los derivados de quinazolinodiona de 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 proporcionar los compuestos de fórmula (Ia), que por una reacción de acilación proporcionan los compuestos de fórmula (Ib).

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

Esquema 1.

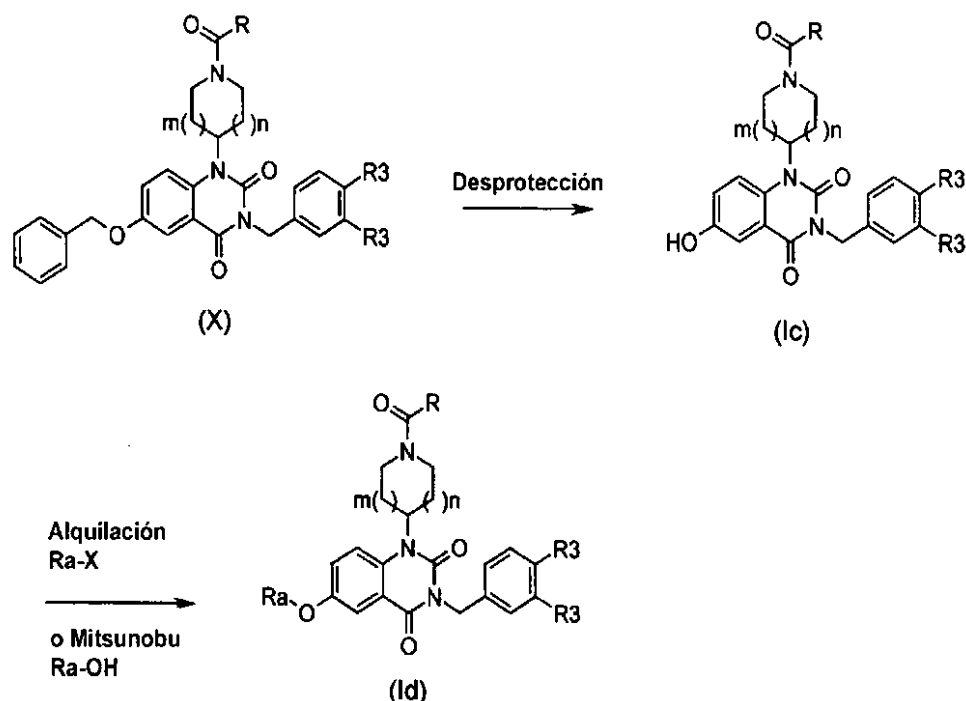


Los compuestos de fórmula (I) para los que R_2 representa $-ORa$, siendo Ra tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), responden a la fórmula (Id).

- 5 Pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (X) según el esquema 2 siguiente. Los compuestos de fórmula (Ic), obtenidos por una reacción de hidrogenolisis de los compuestos de fórmula (X), se someten por ejemplo a una reacción de alquilación con un agente alquilante de tipo $Ra-X$ en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I) y X representa un grupo saliente (tal como un átomo de halógeno, por ejemplo) en presencia de una base tal como
- 10 carbonato de cesio (Cs_2CO_3) o a una reacción de Mitsunobu (Synthesis 1.981, 1), con un alcohol de tipo $Ra-OH$, siendo Ra tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), para proporcionar los compuestos de fórmula (Id).

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

Esquema 2.

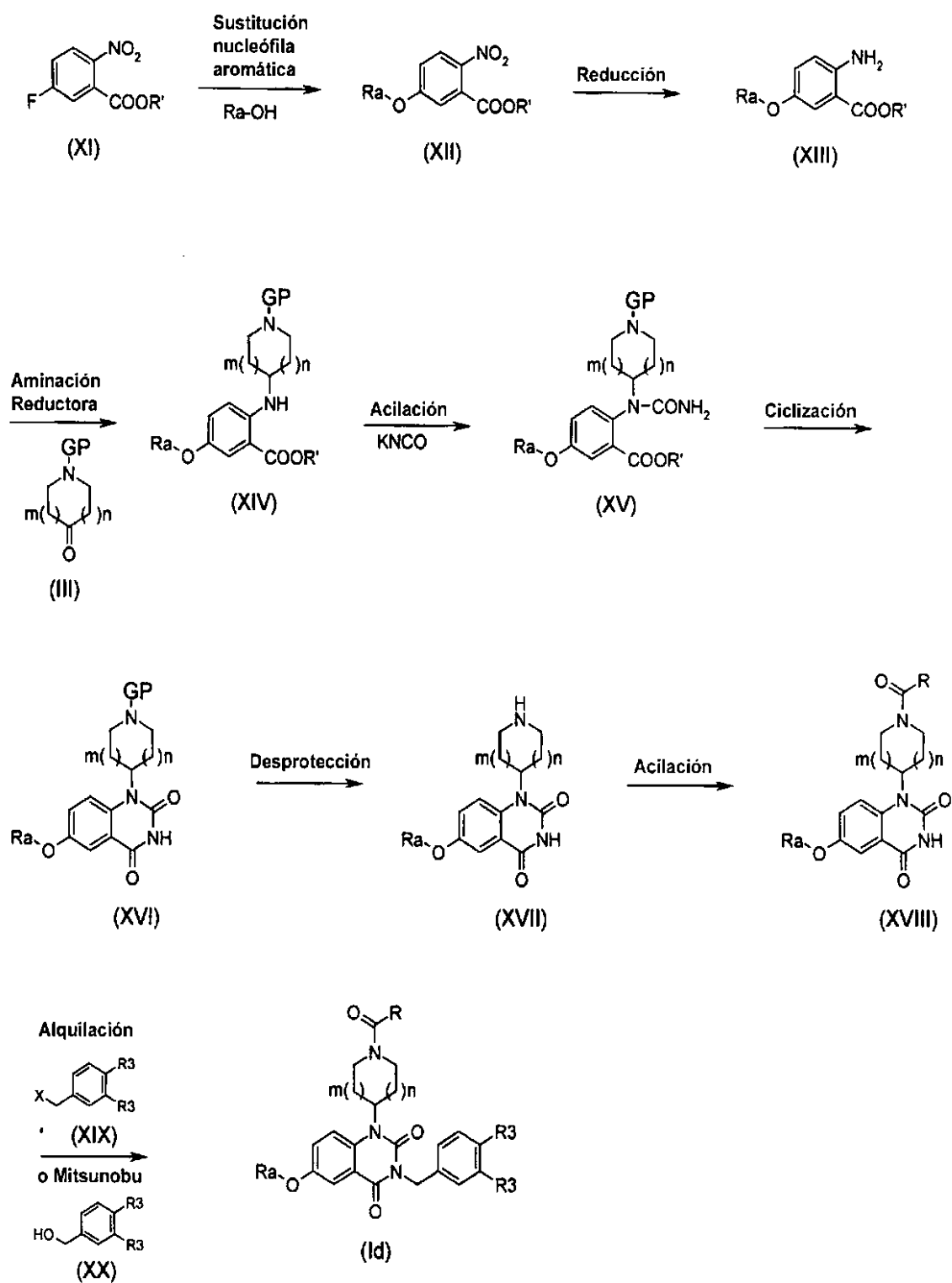


Alternativamente, los compuestos de fórmula (Id) pueden obtenerse según el procedimiento descrito en el esquema 3.

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

ha definido anteriormente.

Esquema 3.



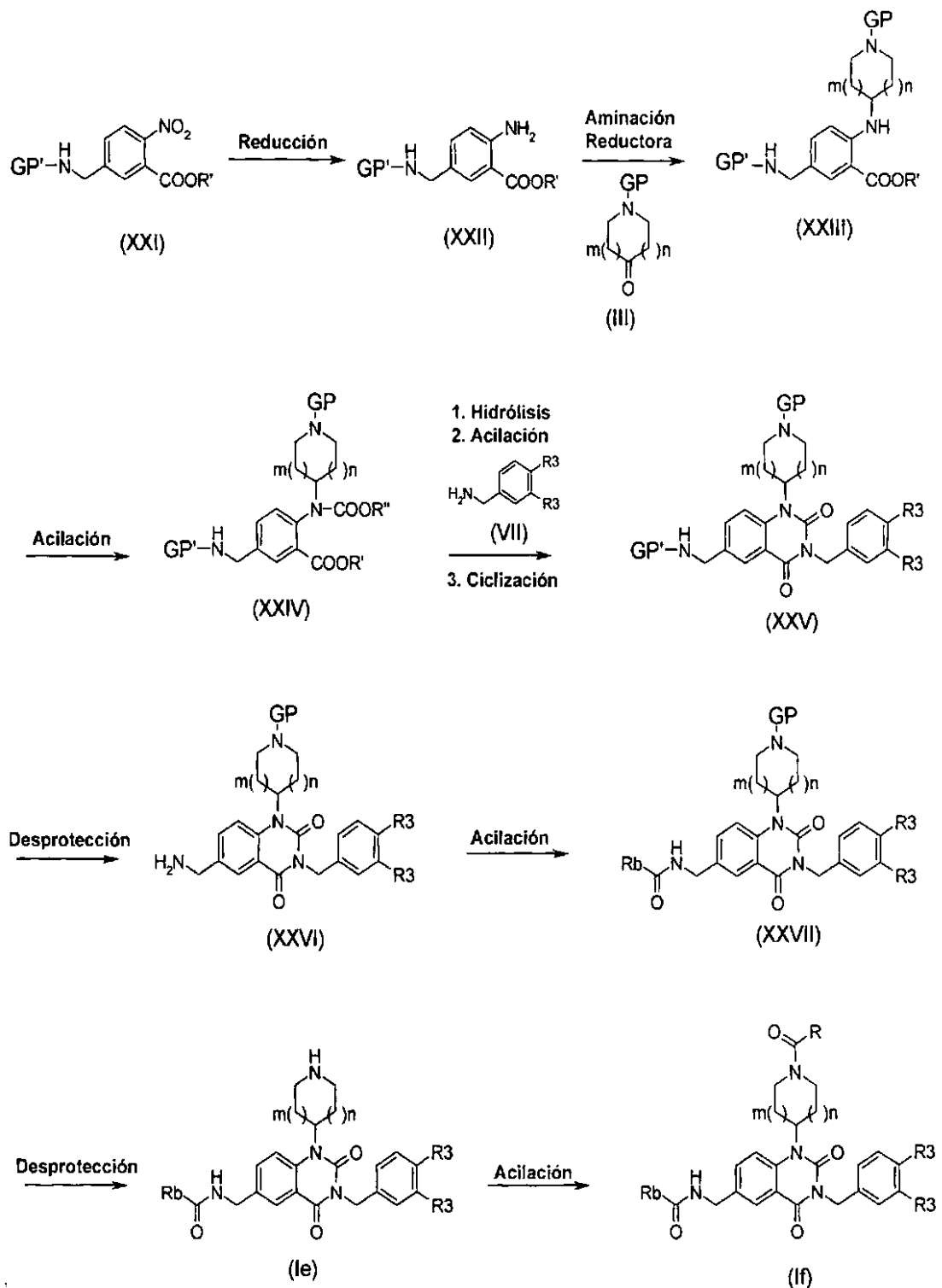
Los compuestos de fórmula (Ie) y (If) en los que R_2 representa más particularmente un grupo de tipo $-CH_2-NHC(O)R_b$, definiéndose R_b como en el compuesto de fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 4 siguiente.

Se entiende que en el esquema 3, el grupo R_2 ilustrado es de tipo $-O-Ra$ y está en la posición 6 de la estructura quinazolino-diona (véase, por ejemplo, el

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

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

Esquema 4.



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

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

Los modos de operación y los ejemplos siguientes describen la preparación de

45

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

En los modos de operación y ejemplos que siguen:

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

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

- s = singlete,

- d = doblete,

- m = multiplete,

- s a = señal ancha (broad signal en inglés)

- t = triplete,

- c = cuádruplete

- DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado

- CDCl₃ = cloroformo deuterado ;

Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas;

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

En los ejemplos siguientes, se utilizan las abreviaturas siguientes:

ACN: acetonitrilo

AcOEt : acetato de etilo

AcOH : ácido acético

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

DCM: diclorometano

DCE : 1,2-dicloroetano

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA: di-isopropilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

EtOH: etanol

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

IBCF: cloroformato de isobutilo

MeOH : metanol

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

TA: temperatura ambiente

min: minuto

THF: tetrahidrofurano

NEt₃ = trietilamina

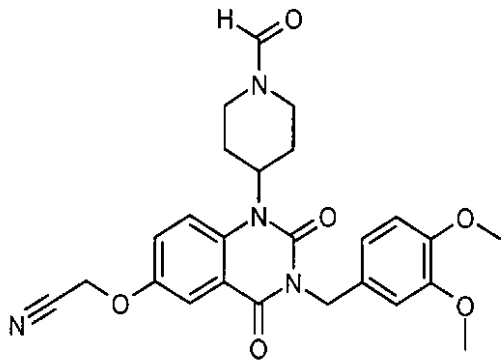
5 TFA: ácido trifluoroacético

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos corresponden a los que se muestran en la tabla siguiente, que muestra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

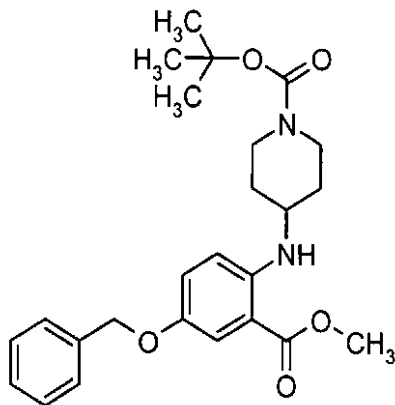
EJEMPLO 1: compuesto n° 6

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



Etapla 1.1:

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



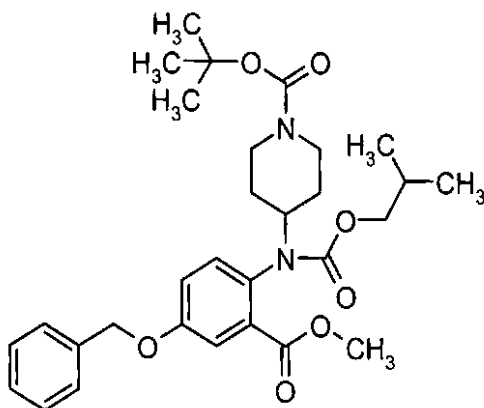
Se irradia bajo campo de microondas (Biotage Initiator Sixty), durante 20 min, a

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 disolución saturada de NH_4Cl , con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (30/70, v/v) para proporcionar 10,2 g del producto esperado.

10

Etapas 1.2:

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



15

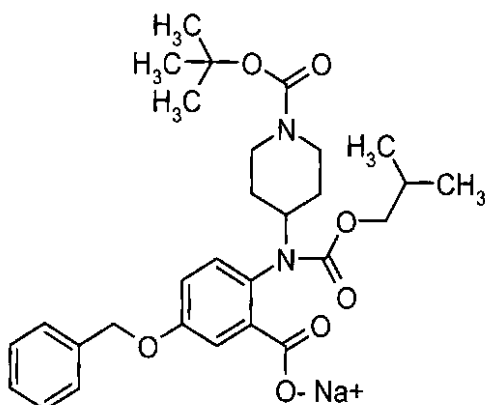
Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 80°C, una mezcla de 2 g de 4-[[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.1, de 0,87 ml de DIEA, 1,78 ml de IBCF, 1 g de NaOH en 10 ml de DCE. Se repite la misma reacción con 4 lotes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

20

48

Etapla 1.3:

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

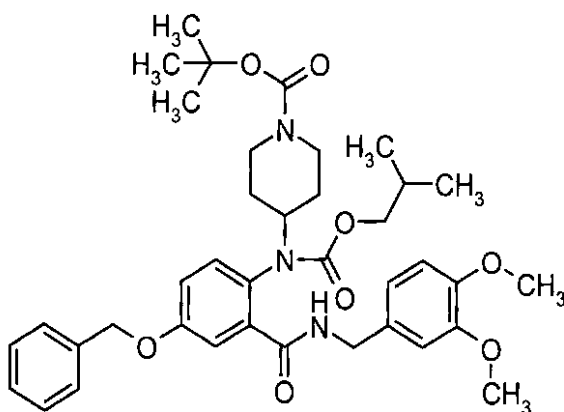


5

Se calienta 3h 00 a 100°C una mezcla de 9,3 g de 4-{[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil][(2-metilpropoxi)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.2, 34,4 ml de NaOH 2 N en 57 ml de MeOH. Se evapora la disolución a presión reducida y se añade DCM. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para proporcionar 8,7 g del producto esperado.

Etapla 1.4 :

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



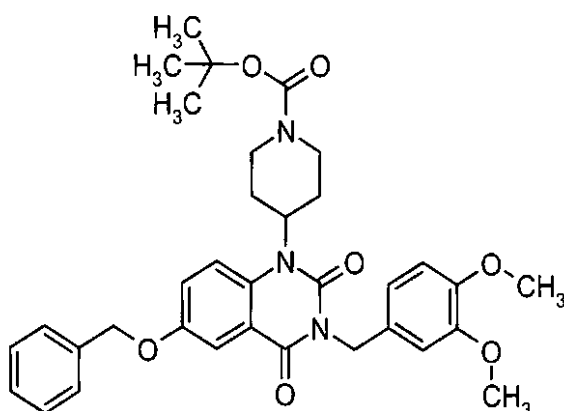
Se agita 15 min a TA una mezcla de 6 g de sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2-({1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4-il})[(2-metilpropoxi)carbonil]amino)benzoico obtenido en la etapa 1.3, 4,42 g de DIEA en 250 ml de DMF. Se añaden 6,48 g de HBTU y se deja agitar durante 30 min. Se añaden 2,48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

20

mezcla de reacción durante 48 h 00. Se evapora a presión reducida, se recoge el resto en AcOEt, se lava con una disolución saturada de NH_4Cl , con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla
5 AcOEt/Heptano (20/80, v/v) hasta (60/40, v/v) para proporcionar 7,5 g del producto esperado.

Etapas 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

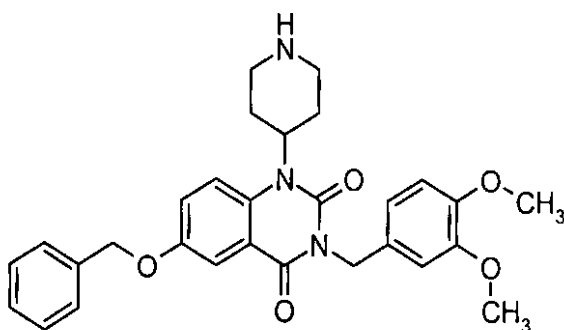


10

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, 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-
15 [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 proporcionar 6,6 g del producto esperado.

Etapas 1.6 :

20 6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

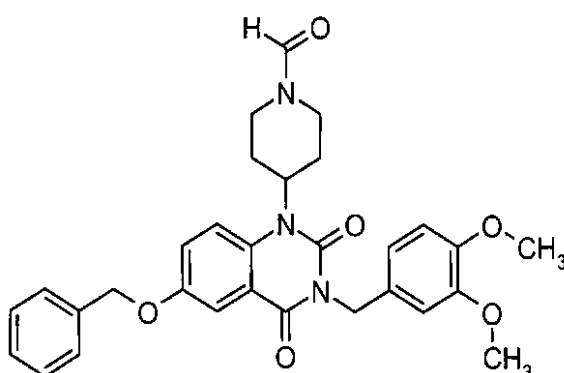


Se agita durante 2 h 00 a TA una mezcla de 3,5 g de 4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de

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 líquido filtrado a presión reducida. Se recoge en DCM, se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$, después con una disolución de $NaOH$ al 8%. Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para proporcionar 2,67 g del producto esperado.

Etapa 1.7:

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



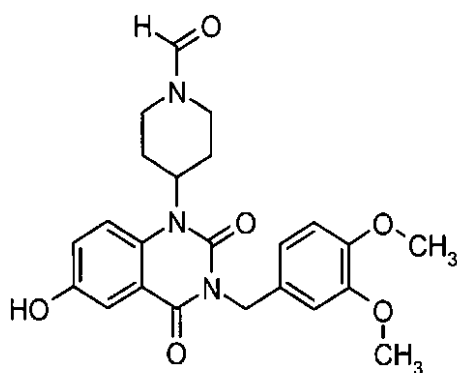
10

Se irradia bajo campo de microondas durante 1 h 00 a $140^\circ C$ una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 1.7, 0,113 g de formiato de amonio en 5 ml de ACN. Se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,62 g del producto esperado.

15

Etapa 1.8: compuesto N° 5:

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



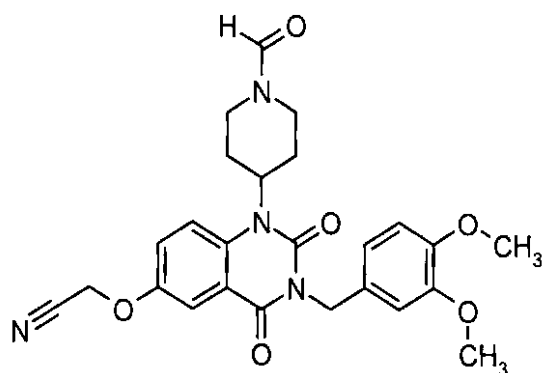
20

Se irradia bajo campo de microondas durante 2 h 00 a $80^\circ C$, 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 líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,513 g del producto esperado.

Etapas 1.9: compuesto N° 6

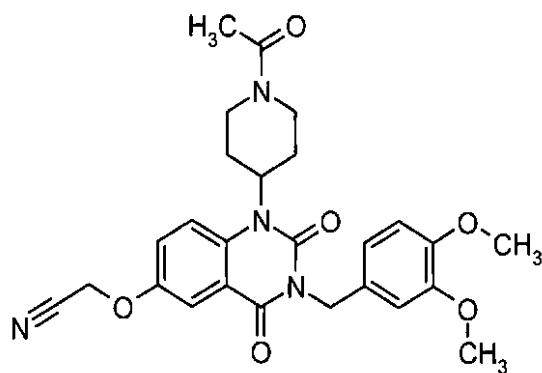
5 **[[3-(3,4-Dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]acetonitrilo**

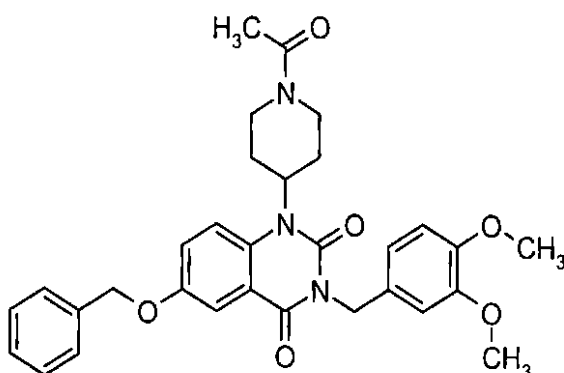


Se agitan a TA durante 15 min 0,17 g de 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.8, 0,25 g de Cs₂CO₃ en 3 ml de DMF. Se añaden 0,056 g de bromoacetonitrilo y se irradia a continuación la mezcla de reacción bajo campo de microondas durante 15 min, a 100°C. Se filtra, se evapora a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (1/99, v/v) hasta (4/96, v/v) para proporcionar 0,112 g del producto esperado.

EJEMPLO 2: Compuesto N° 3

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

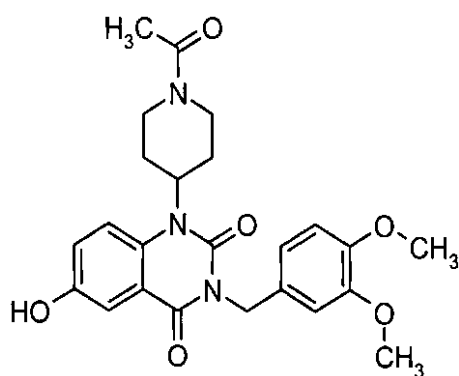


Etapa 2.1:**1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona**

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-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida según la etapa 1.6, 0,24 g de NEt_3 en 10 ml de DCM enfriado a 0°C . Se agita a TA durante toda la noche. Se lava 2 veces con una disolución saturada de NH_4Cl , se filtra, después se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,64 g del producto esperado.

10

Etapa 2.2: Compuesto N° 2**1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona**

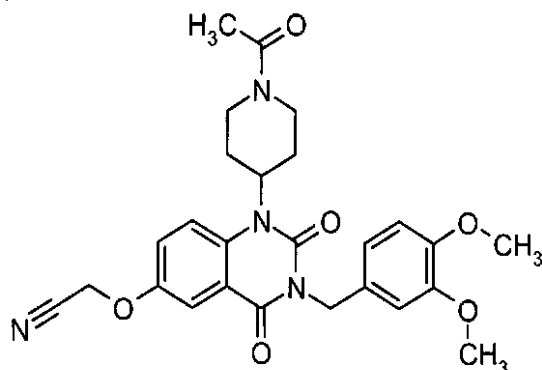
15

Se irradia bajo campo de microondas durante 2 h 00, a 80°C , una mezcla de 0,64 g de 1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.1, 0,44 g de formiato de amonio y 0,125 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,48 g del producto esperado.

20

Etapla 2.3: Compuesto N° 3

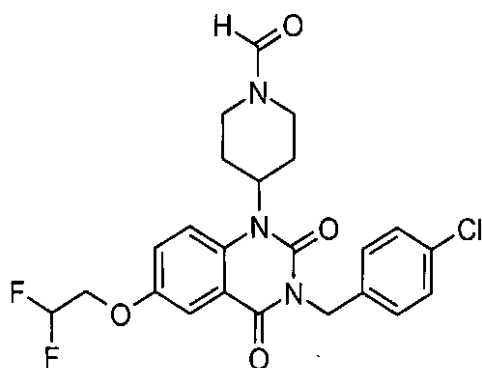
{[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



- 5 Se agitan a TA durante 15 min 0,12 g de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.2, 0,172 g de Cs₂CO₃ 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 líquido filtrado a presión reducida. Se cromatografía el
10 residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (1/99, v/v) hasta (4/96, v/v) para proporcionar 0,094 g del producto esperado.

EJEMPLO 3: Compuesto n° 34

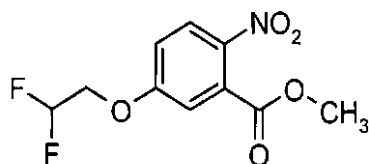
Síntesis de 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



15

Etapla 3.1:

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

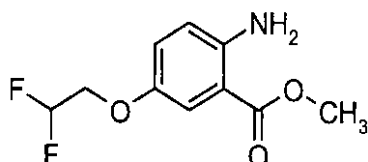


- Se añaden 8,53 g de 2,2-difluoroetanol a una disolución de 17,31 g de 5-fluoro-
20 2-nitrobenzoato de metilo, 9,64 g de NEt₃, 32,71 g de 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-

1-fosfabciclo[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 disolución acuosa de HCl 1 N, con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida para proporcionar 21 g del producto esperado.

Etapas 3.2:

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

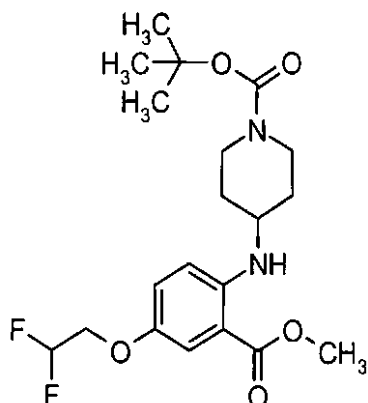


Se agitan bajo atmósfera de hidrógeno durante 24 h 00 a TA, 21 g de 5-(2,2-difluoroetoxy)-2-nitrobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 3.1 y 1 g de Pd/C (10%) en una mezcla de 300 ml de AcOEt, 50 ml de EtOH y 5 ml de AcOH.

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

Etapas 3.3:

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

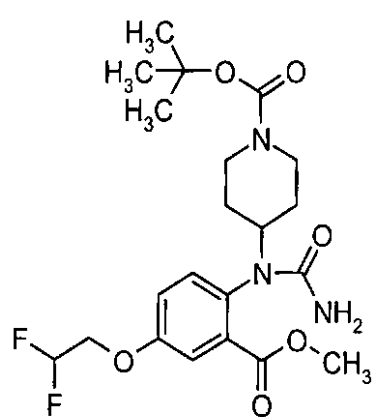


Se calienta a 90°C , durante 10 min, una mezcla de 4 g de 2-amino-5-(2,2-difluoroetoxy)benzoato de metilo, 6,88 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.2 en 15 ml de AcOH. Se deja enfriar a TA y se añaden 7,3 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Se deja agitar 12 h 00 a TA. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de K_2CO_3 , después con agua. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se evapora a presión reducida para proporcionar 6,63 g del producto esperado.

33

Etapa 3.4 :

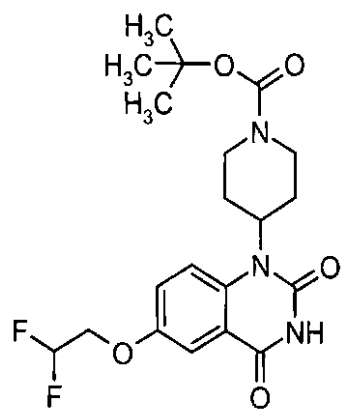
4-{Carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



5 Se añaden 1,95 g de isocianato de potasio en disolución en 4 ml de agua a una disolución de 6,63 g de 4-{[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.3 en 40 ml de AcOH. Se agita 12 h 00 a TA. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de K₂CO₃, después con agua. Se seca sobre MgSO₄, se filtra, se evapora a presión reducida
10 para proporcionar 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

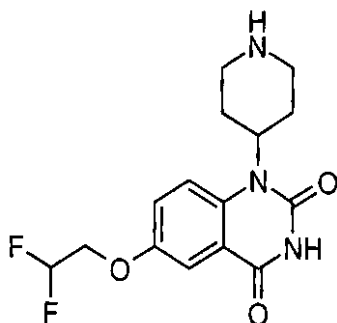


15 Se irradian bajo campo de microondas durante 30 min, a 130°C, 2,5 g de 4-{carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 en disolución, en una mezcla de 10 ml de dioxano y 5 ml de una disolución acuosa de NaOH 1 N.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

reproduce con 2 lotes más de 2,5 g de 4-{carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 para proporcionar en total 5,63 g del producto esperado.

Etapas 3.6:

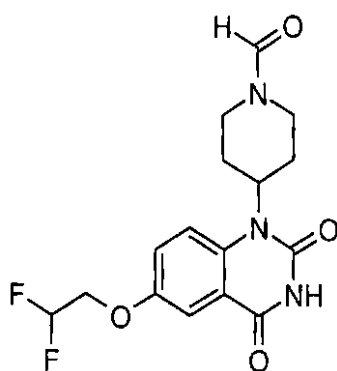
5 **6-(2,2-Difluoroetoxi)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona**



Se agita 2 h 00 a TA una disolución 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 proporcionar 6,13 g del producto esperado en forma de sal del ácido fórmico.

Etapas 3.7:

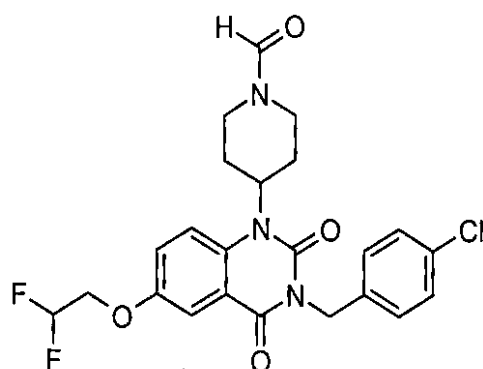
15 **4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2*H*)-il]piperidin-1-carbaldehído**



Se irradia bajo campo de microondas durante 1 h 00, a 140°C, una mezcla de 6,13 g de 6-(2,2-difluoroetoxi)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona obtenida en la etapa 3.6, 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, después con éter, para proporcionar 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



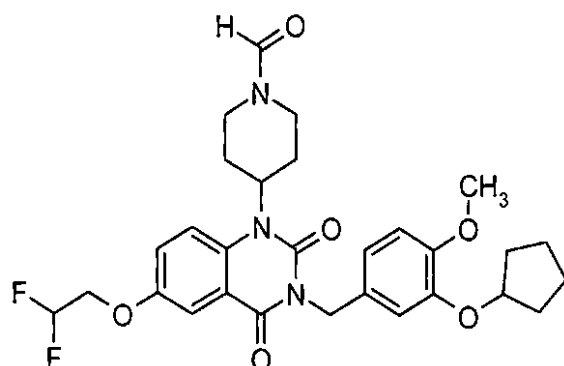
5

Se agita 1 h 00 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 AcOEt, se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se evapora a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,116 g del producto esperado.

Ejemplo 4: Compuesto n° 49

Síntesis del 4-[3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

15

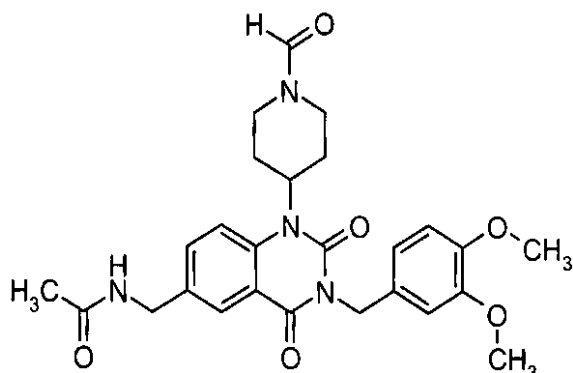


Se añaden 0,172 g de DIAD a una disolución de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, 0,142 g de [4-(ciclopentiloxi)-3-metoxifenil]metanol y 0,223 g de PPh_3 en 3 ml de THF anhidro. Se agita 12 h 00 a TA, después 1 h 00 a 60°C . Se evapora a presión reducida y se purifica el residuo en gel de sílice eluyendo con AcOEt para proporcionar 0,083 g del producto esperado.

20

EJEMPLO 5: Compuesto n° 20

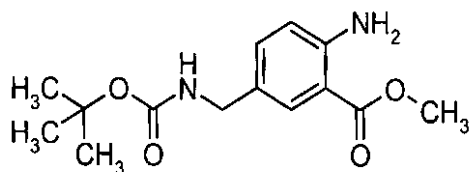
Síntesis de N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida



5

Etapla 5.1:

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

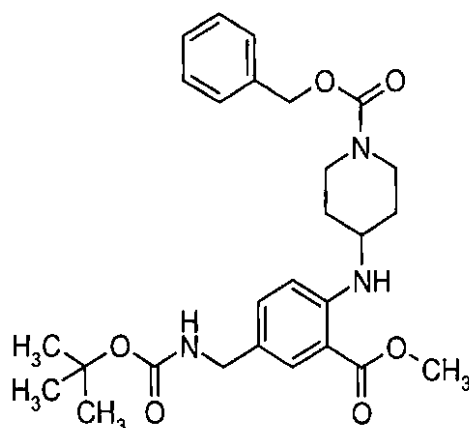


Se irradia bajo campo de microondas durante 5 min, a 120°C, una mezcla de
 10 0,273 g de 5-{{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil}-2-nitrobenzoato de metilo, 0,166 g de
 formiato de amonio y 0,094 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH, previamente purgado
 con nitrógeno. Se filtra, se evapora el líquido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

15

Etapla 5.2:

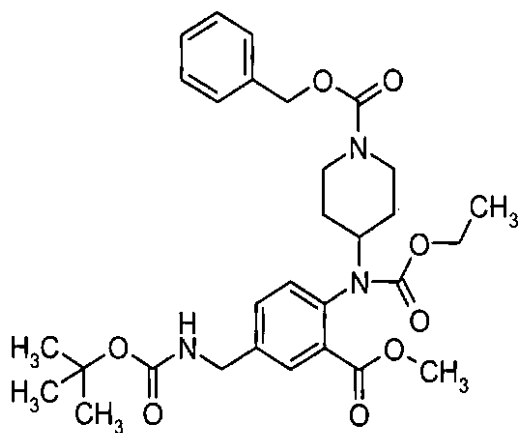
4-[[4-({[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añade gota a gota a TA una disolución de 1,66 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y 1 g de 2-amino-5-({[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino}metil)benzoato de metilo obtenido en la etapa 5.1 en 20 ml de DCM a una suspensión de 2,04 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en una mezcla de 20 ml de DCM y 0,41 ml de AcOH. Se agita 15 h 00 a TA, después se vuelven a añadir 2,04 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Después de 6 h 00 de agitación, se añaden 1,66 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y se agita 48 h 00 a TA. Se añade una disolución saturada de NaHCO_3 , se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO_3 , 2 veces con una disolución saturada de NH_4Cl . Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (40/60, v/v) para proporcionar 1,6 g del producto esperado.

Etapas 5.3 :

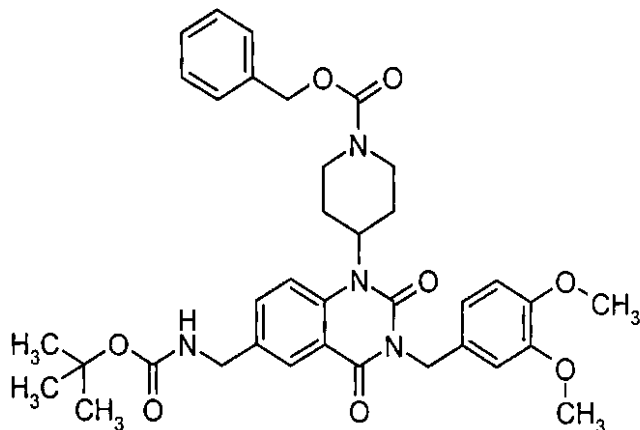
4-{{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxycarbonil)fenil](etoxycarbonil)amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añaden 2,08 g de DIEA, después 1,745 g de cloroformato de etilo a una disolución de 1,6 g de 4-{{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxycarbonil)fenil]amino}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 cloroformato de etilo. Se agita 4 h 00 a TA. Se evapora a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (10/90, v/v) hasta (30/70, v/v) para proporcionar 0,875 g del producto esperado.

Etapa 5.4 :

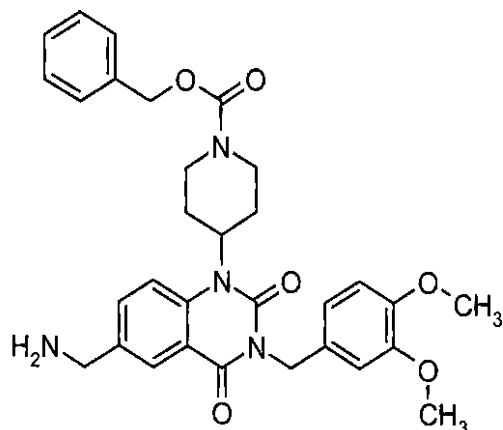
4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2*H*)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



5

Se agita 15 h 00 a TA una mezcla de 0,165 g de 4-{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi) carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil](etoxicarbonil) amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.3, 0,028 g de LiOH en 5 ml de THF/H₂O (70/30). Se irradia a continuación bajo campo de microondas durante 1 h 00 a 100°C.

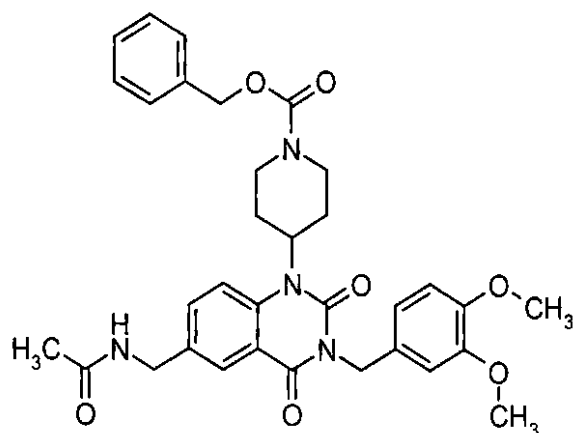
- 10 Se filtra y se evapora el líquido filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo en 5 ml de DMF. Se añaden 0,108 g de DIEA y se agita 10 min a TA. Se añaden 0,159 g de HBTU y se agita 30 min a TA. Se añaden a continuación 0,061 g de veratrilamina y se agita 1 h 00 a TA. Se añaden 0,5 ml de DBU y se agita 48 h 00 a TA. Se evapora a presión reducida, se recoge el residuo en AcOEt. Se lava 3 veces con una disolución saturada de NH₄Cl y 2 veces con agua. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/DCM (10/90, v/v) hasta (20/80, v/v) para proporcionar 0,104 g del producto esperado.
- 15

Etapa 5.5 :**4-[6-(Aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo**

5

Se agita 2 h 00 a TA una disolución de 0,102 g de 4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-(((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]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 disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,09 g del producto esperado.

10

Etapa 5.6:**4-{6-[(Acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo**

15

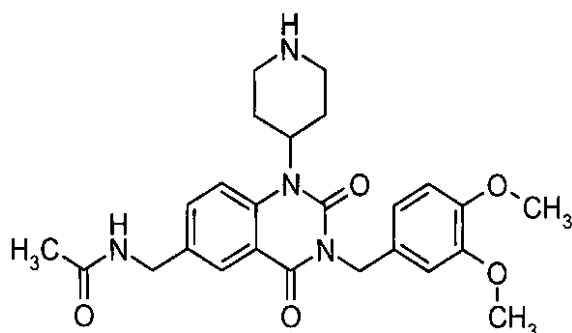
Se añaden 0,049 g de anhídrido acético a una disolución de 0,09 g de 4-[6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.5, 0,09 ml de NEt₃ en 3 ml de DCM y se agita 1 h 00 a TA. Se añade DCM y se lava con una disolución saturada de NH₄Cl,

20

después con una disolución de HCl 1 N, NaOH 2 N, después con agua. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,104 g del producto esperado.

Etapas 5.7:

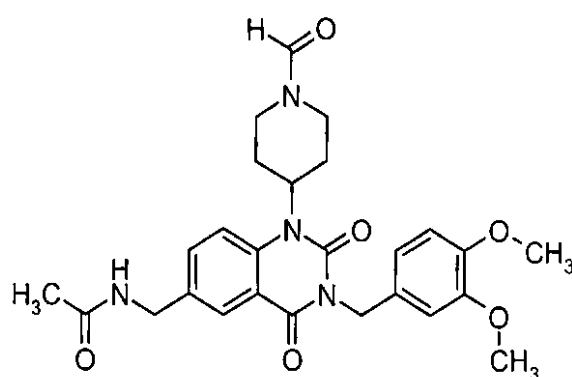
- 5 ***N*-{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}acetamida**



- 10 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(2*H*)-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, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,077 g del producto esperado.

Etapas 5.8: Compuesto n° 20

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

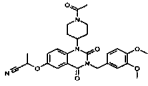
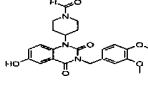
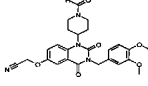


- 20 Se irradia bajo campo de microondas durante 1 h 00, a 140°C, una mezcla de 0,070 g de *N*-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil}acetamida obtenida en la etapa 5.7, 0,028 g de formiato de amonio en 2 ml de ACN. Se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla MeOH/DCM (0,5/99,5, v/v) hasta (7/93, v/v) para proporcionar 0,035 g del producto esperado.

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 compuestos intermedios (especialmente los compuestos 32, 55, 120 y 257)

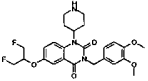
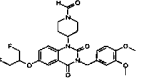
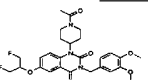
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
1		2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 (d, 3H); 1,79 (dd a, 2H); 2,41 (dc, 1H); 2,53 (dc, 1H); 2,80 (td, 1H); 3,25 (t, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,71(s, 3H); 3,80 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,77 (s a, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,60 (c, 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-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,69 (d, 1H); 1,74 (d, 1H); 2,05 (s, 3H); 2,42 (dc, 1H); 2,57 (dc, 1H); 2,70 (t, 1H); 3,24 (t, 1H); 3,70 (s a, 3H); 3,71(s, 3H); 3,92 (d, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,69 (s a, 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 (s a, 1H)
3		{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 (d, 1H); 1,76 (d, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,41(dc, 1H); 2,56 (dc, 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 (s a, 1 H); 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)

64

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
4		2-([1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 (d, 3H); 1,72 (d, 2H); 1,77 (d, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,41 (cd, 1H); 2,56 (dc, 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 (s a, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,60 (c, 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-carbaldehído	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,75 (d, 1H); 1,78 (d, 1H); 2,41 (dc, 1H); 2,53 (dc, 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 (s a, 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 (s a, 1H)
6		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,78 (d, 1H); 1,81 (d, 1H); 2,42 (cd, 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(s a, 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)

69

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
7		2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo	RMN de ¹ H (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 (s a, 1H); 5,04 (s, 2H); 5,59 (c, 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-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo	RMN de ¹ H (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 (s a, 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-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo	RMN de ¹ H (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 (s a, 1H); 5,01(s, 2H); 5,54 (c, 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);

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
10		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (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 (t a, 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 (s a, 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	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,76 (d, 1H); 1,80 (d, 1H); 2,41 (cd, 1H); 2,53 (cd, 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]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,70 (d, 1H); 1,76 (d, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,41(dc, 1H); 2,56 (dc, 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)

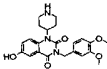
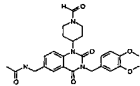
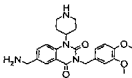
67

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
13		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,75 (d, 1H); 1,79 (d, 1H); 2,40 (dc, 1H); 2,52 (dc, 1H); 2,79 (td, 1H); 3,25 (td, 1H); 3,69 (s, 6H); 3,79 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,75 (s a, 1H); 4,88 (c, 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)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,70 (d, 1H); 1,74 (d, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,41(cd, 1H); 2,56 (cd, 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 (s a, 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-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (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 (s a, 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)

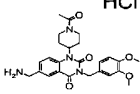
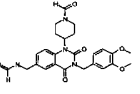
69

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
16		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,76 (d, 1H); 1,80 (d, 1H); 2,41(cd, 1H); 2,53 (cd, 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(s a, 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	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,43 (s, 9H); 1,67(d, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,92 (s a, 2H); 3,70 (s, 3 H); 3,71 (s, 3H); 4,05 (s a, 2H); 4,61(s a, 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 (s a, 1H)
18		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 (d, 2H); 2,06 (td, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,65 (cd, 2H); 2,85 (d, 2H); 3,70 (s, 3 H); 3,71(s, 3H); 4,43 (s a, 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)

69

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
19	HCl 	hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (s a, 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 (s a, 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	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ pm 1,75 (d, 1H); 1,78 (d, 1H); 1,86 (s, 3H); 2,40 (cd, 1H); 2,53 (cd, 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 (s a, 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-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,89 (d, 2H); 2,83-2,92 (m, 2H); 3,16 (s a, 2H); 3,38-3,42 (m, 2H); 3,71(s, 6H); 4,13 (s a, 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 (s a, 3H); 9,16 (s a, 1H)

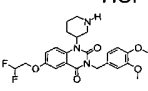
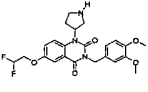
20

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
22		hidrocloruro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (s a, 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 (s a, 3H)
23		N-([3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil)formamida	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (s a, 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)

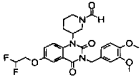
17

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
24		N-([1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil)formamida	RMN de ¹ H (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 (s a, 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	RMN de ¹ H (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 (s a, 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)

72

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
26	HCl 	hidrocloruro de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-3-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 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(s a, 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 (s a, 1H)
27	HCl 	hidrocloruro de 6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-pirrolidin-3-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 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(s a, 1H)

23

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
28		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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(s a, 0,5H); 4,42 (td, 2H); 4,44 (s a, 0,5H); 5,04 (s, 2H); 6,38 (tt, 1H); 6,80-6,84 (m, 1H); 6,84-6,88 (m, 1H); 6,98 (s a, 1H); 7,43 (td, 1H); 7,60 (s a, 1H); 7,62 (d, 0,5H); 7,79 (d, 0,5H); 7,99 (s, 0,5H); 8,09 (s, 0,5H)

hlc

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
29		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (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 (s a, 0,5H); 4,39-4,48 (m, 3H); 4,49 (s a, 0,5H); 5,05 (d, 2H); 6,41 (tt, 1H); 6,81-6,89 (m, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,44-7,48 (m, 1H); 7,59-7,62 (m, 1H); 7,64 (d, 0,5H); 7,82 (d, 0,5H)
30		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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)

56

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
31		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ¹ H (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)
32		4-[6-(2,2-difluoroetoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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 (s a, 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	RMN de ¹ H (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 (d a, 1H); 4,31 (d a, 1H); 4,44 (td, 2H); 4,78 (s a, 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)

96

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
34		4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆); δ ppm 1,72-1,83 (m, 2H); 2,32-2,44 (m, 1H); 2,45-2,53 (m, 1H); 2,80 (dt, 1H); 3,25-3,30 (dt, 1H); 3,80 (d, 1 H); 4,30 (d, 1 H); 4,44 (td, 2H); 4,78 (s a, 1H); 5,09 (s, 2H); 6,42 (tt, 1H); 7,32-7,40 (m, 4H); 7,48 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,03 (s, 1H)
35		4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoato de metilo	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆); δ ppm 1,78 (dd, 1H); 2,33-2,42 (m, 1H); 2,44-2,52 (m, 1H); 2,80 (dt, 1H); 3,26 (dt, 1H); 3,79 (d a, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,30 (d a, 1H); 4,45 (td, 2H); 4,79 (s a, 1H); 5,18 (s, 2 H); 6,42 (tt, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,49 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,91 (d, 2H); 8,02 (s, 1H)
36		ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆); δ ppm 1,79 (dd, 2H); 2,38 (cd, 1H); 2,49 (cd, 1H); 2,80 (dt, 1H); 3,26 (dt, 1H); 3,79 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,45 (td, 2H); 4,79 (s a, 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 (s a, 1H)

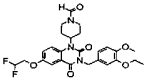
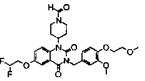
77

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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	RMN de ¹ H (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 (d a, 1H); 4,29 (d a, 1H); 4,44 (td, 2H); 4,78 (s a, 1H); 5,14 (s, 2H); 6,41 (tt, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,48 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,81 (d, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,47 (t, 1H)
38		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (s a, 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)

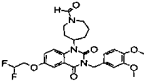
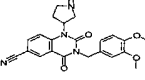
28

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
39		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (d a, 1H); 4,30 (d a, 1H); 4,43 (td, 2H); 4,77 (s a, 1H); 4,96 (s, 2H); 6,41 (tt, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,78-6,82 (m, 2H); 7,46 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,95 (s, 1 H)
40		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[3-(2-hidroxiétoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (d a, 1H); 3,90 (t, 2H); 4,30 (d a, 1H); 4,42 (td, 2H); 4,75 (s a, 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)

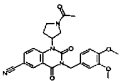
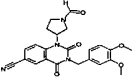
29

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
41		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (d a, 1H); 3,94 (c, 2H); 4,30 (d a, 1 H); 4,41 (dt, 2H); 4,75 (s a , 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	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 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 (s a, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,00 (s a, 2H); 4,30 (d, 1H); 4,42 (t, 2H); 4,75 (s a, 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)

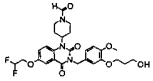
8

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
43		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,72-1,81 (m, 1H); 1,85 (d a, 1H); 1,86-2,03 (m, 2H); 2,47 (s a, 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 (s a, 0,5H); 5,04 (s a, 2H); 5,21 (s a, 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 (s a, 1H); 7,64-7,74 (m, 1H); 8,08 (s a, 0,5H); 8,12 (s, 0,5H)
44		3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-pirrolidin-3-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ¹ H (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 (s a, 2H); 6,99 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,47 (d, 1H)

81

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
45		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ¹ H (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-tetrahydroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ¹ H (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 H); 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)

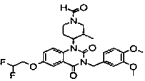
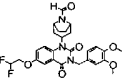
2

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
47		4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72-1,79 (m, 2H); 1,82 (c, 2H); 2,36-2,44 (m, 1H); 2,49-2,55 (m, 1H); 2,78 (td, 1H); 3,25 (td, 1H); 3,51-3,54 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,76-3,80 (m, 1H); 3,95 (t, 2H); 4,28-4,32 (m, 1H); 4,41 (td, 2H); 4,47 (t, 1H); 4,75 (s, 1H); 5,01 (s, 2H); 6,39 (tt, 1H); 6,81-6,86 (m, 2H); 6,96-6,97 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,02 (s, 1H)
48		4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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 (s a, 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)

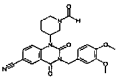
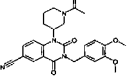
83

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
49		4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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 (d a, 1H); 4,30 (d a, 1H); 4,43 (td, 2H); 4,66-4,70 (m, 1H); 4,76 (s a, 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]-metoxifenoxi}acetamida	RMN de ¹ H (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 (s a, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,41 (tt, 1H); 6,88-6,95 (m, 3H); 7,31 (s a, 1H); 7,37 (s a, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,02 (s, 1H)

84

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
51		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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 (s a, 1H); 2,70-2,77 (m, 0,5H); 3,00-3,10 (m, 0,5H); 3,12-3,20 (m, 1,5H); 3,44 (d, 0,5H); 3,63 (dd, 0,5H); 3,69 (s, 6H); 3,80 (d, 0,5H); 4,04 (d, 0,5H); 4,29 (d, 0,5H); 4,43 (td, 2H); 4,62-4,70 (m, 1H); 5,03 (s, 2H); 6,41 (tt, 1H); 6,80 (dd, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,97 (s, 0,5H); 8,11 (s, 0,5H)
52		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído	RMN de ¹ H (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 (s a, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,38 (tt, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 8,12 (s, 1H)

85

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
53		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ¹ H (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 (s a, 0,5H); 4,53 (s a, 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-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ¹ H (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 (d a, 1H); 1,97 (s, 1,5H); 2,05 (s, 1,5H); 2,54 (dd, 1H); 3,05 (t a, 0,5H); 3,48 (t, 0,5H); 3,70-3,72 (m, 6H); 3,83 (d, 0,5H); 3,94 (d a, 0,5H); 4,04 (t, 0,5H); 4,33 (s a, 0,5H); 4,45 (dd, 1H); 4,53 (s a, 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)

98

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
55		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	RMN de ¹ H (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 (d a, 1H); 4,32 (d a, 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 (s a, 1H)
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	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-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 492

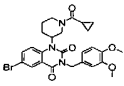
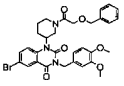
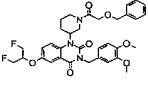
87

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
58		4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 492
59		4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 572
60		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 532
61		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 516

28

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

89

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
66		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonyl)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 542
67		1-{1-[(benciloxi)acetil]piperidin-3-il}-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-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]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 638

99

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolin-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
72		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 484

91

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
73		1-[(1-(ciclopropilcarbonyl)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 558
74		4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 526
75		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-3-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 490

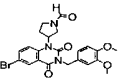
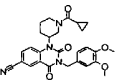
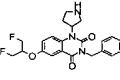
92

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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-tetrahidroquinazolin-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

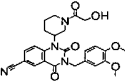
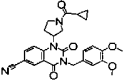
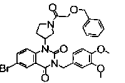
03

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 460
81		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 528
82		1-(1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 502

94

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
83		3-[6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]pirrolidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 488
84		1-[1-(ciclopropilcarbonyl)piperidin-3-yl]-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 489
85		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-pirrolidin-3-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 476

95

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
86		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 479
87		1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 475
88		1-{1-[(benciloxi)acetil]pirrolidin-3-il}-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 608

96

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 504
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

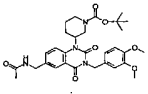
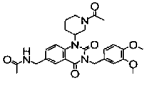
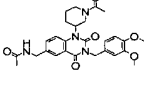
93

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
92		1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-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]quinazolin-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]pirrolidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 504

48

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
95		N-((1-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 521
96		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]quinazolin-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

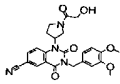
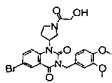
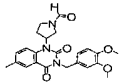
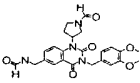
99

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
98		3-{6-[(acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}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-(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

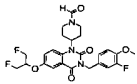
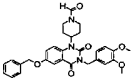
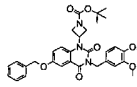
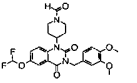
100

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
101		N-((1-[1-(ciclopropilcarbonyl)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 458
103		N-((3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)metil)acetamida	LCMS m/z [MH] ⁺ 525

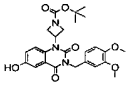
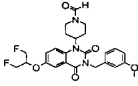
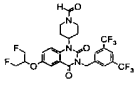
101

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
104		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 465
105		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] ⁺ 518
106		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-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

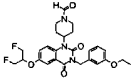
102

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
108		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}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]azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 574
111		4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] ⁺ 490

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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]azetidín-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

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
115		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] ⁺ 484
116		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}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

105

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

106

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS 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)azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	548
121		4-{3-[3-cloro-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	576
122		4-[3-[3,5-difluorobencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-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

107

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

109

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	504
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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)sulfanil]bencil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
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]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	530

III

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	520
151		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo	483
152		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)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]azetidin-1-carbaldehído	490
154		1-{1-[(benciloxi)acetil]azetidin-3-il}-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	610

112

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
155		4-[3-(4-etoibencil)-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

113

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
161		4-[3-(1-benzofur-6-ilmetil)-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]piperazin-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-ilmetil)-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-(metilsulfanil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	504

114

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

115

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
173		4-[3-{4-(ciclopentiloxi)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]bencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	636
174		3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)bencil]-1-(1-etenilpiperidin-4-il)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	626
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

112

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

118

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
196		4-[3-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	530

119

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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

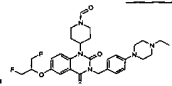
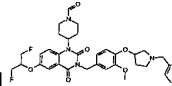
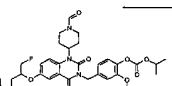
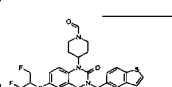
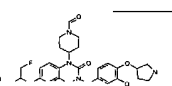
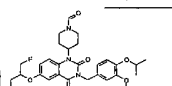
Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
203		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	511
204		4-{3-[3-cloro-4-(difluorometoxi)-5-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
209		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
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

122

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
221		4-[3-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	545
222		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
223		4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	574
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-il)bencil}-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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
231		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)bencil]-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-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	546

125

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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)bencil]-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)bencil]-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-ilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	607
238		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(difluorometoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518

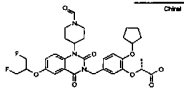
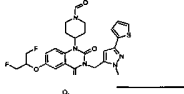
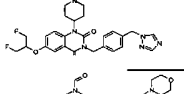
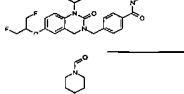
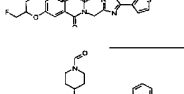
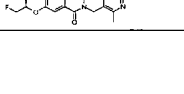
Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
239		4-[3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	612
240		4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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

127

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
245		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-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

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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-iletíl)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

131

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

132

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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

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

135

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

137

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

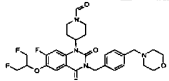
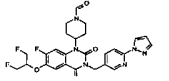
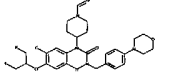
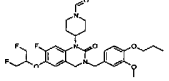
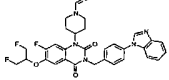
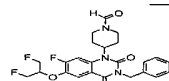
138

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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
329		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo	577
330		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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-benzimidazol-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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
341		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo	543
342		4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	554
343		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	724
344		4-{3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	582
345		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
346		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	492

144

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

147

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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

148

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

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

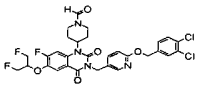
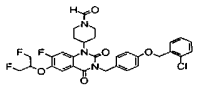
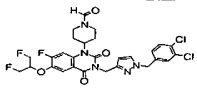
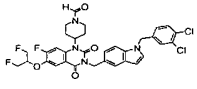
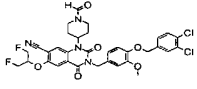
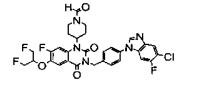
Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
383		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{[4-(trifluorometil)bensil]oxi}bensil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
384		4-{3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
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

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
389		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxiencil)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]piperidín-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
392		4-[3-[4-{5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il}-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-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

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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
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

153

Nº Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
401		4-{3-[4-(3-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	602
402		4-[3-{[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	624
403		3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida	693
404		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	616
405		4-[7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehido	586
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-carbaldehido	636

N° Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
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-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo	687
412		4-[3-{{4-(5-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	644

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

Los compuestos conforme a la invención tienen por objeto ensayos farmacológicos que demuestran su interés como sustancias terapéuticamente activas.

1) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos conforme a la invención con respecto a la PDE7

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

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

Material

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

Enzima

La PDE7 humana se purificó parcialmente a partir de la línea celular HUT-78 según un método análogo al descrito por Bloom y Beavo (Proc Natl Acad Sci USA,
25 (1.996), 93, 14.188-14.192). La preparación de la enzima obtenida se conserva a $-80^{\circ}C$ en un tampón que contiene 20 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 5 mM de $MgCl_2$, 4 mM de AEDT, 1 mM de ditioneitol y 20% de glicerol. Al estar la PDE7 parcialmente purificada contaminada con PDE4, es necesario añadir 10 μM de rolipram (inhibidor selectivo de PDE4) en el ensayo enzimático para inhibir totalmente la actividad PDE4.
30 La constante de Michaelis (K_m) de la PDE7 para el AMPc medida mediante el ensayo radioquímico descrito más adelante, es 21 nM.

Disoluciones de compuestos conforme a la invención

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

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

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

Ensayo enzimático PDE7

El ensayo se realiza en tubos Eppendorf de 1,5 ml que contienen 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de suero de buey, 0,063 μCi de $[^3H]$ -AMPc (correspondiente a una concentración de AMPc comprendida entre 15 y 25 nM), 10 μM de rolipram y la PDE7 en un volumen final de 100 μl . El ensayo se realiza en ausencia (muestra control) o en presencia (muestra tratada) de los compuestos ensayados como inhibidores de PDE7. La concentración final de DMSO en el ensayo es 2%. La reacción se inicia por la adición de la enzima y las muestras se mantienen a temperatura ambiente durante 30 minutos. La dilución enzimática se ajusta de manera que se obtiene una tasa de conversión de 10 a 15%. La reacción enzimática se detiene por inmersión de los tubos Eppendorf tapados en baño-maría a 100°C, durante 3 minutos. Los blancos (reacción detenida inmediatamente después de la adición de la enzima) se incluyen en cada experimento. Las muestras se centrifugan después a 10.000 x g durante 1 minuto y una alícuota de 10 μl de sobrenadante se deposita a 2 cm del borde inferior de una hoja de PEI celulosa en la que se han depositado previamente 10 μg de AMPc y 10 μg de 5'-AMP. Para facilitar la migración y el cortado posterior de las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP, se delimitan 18 vías de migración de 1 cm de ancho por placa raspando la celulosa con una espátula sobre 1 mm de ancho. Las placas se desarrollan en toda su longitud con una disolución 0,30 M de LiCl en agua por cromatografía ascendente. El 5'-AMP ($R_f = 0,20$) y el AMPc ($R_f = 0,47$) se visualizan bajo luz U.V. a 254 nm. Las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP se cortan y el nucleótido se extrae cuantitativamente en viales de conteo con 2 ml de una disolución que contiene 16 M de ácido fórmico y 2 M de formato de amonio en agua (agitador giratorio durante 15 min). Después de añadir 10 ml de líquido de centelleo (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la radiactividad se cuenta mediante un contador de centelleo líquido (modelo 1.414, Perkin Elmer / Wallac). Cada ensayo se realiza en duplicado. La radiactividad asociada específicamente al 5'-AMP formado en la reacción enzimática se obtiene restando el valor medio de los blancos del valor

medio de los controles (o de las tratadas).

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

Resultados

Como ejemplos ilustrativos y no limitativos, las quinazolinodionas 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

2) Medida de la actividad inhibidora de los compuestos conforme a la invención con respecto a la PDE8

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

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 conforme a la invención en un modelo in vitro de activación microglial

Las células gliales participan activamente en el mecanismo neurodegenerativo para la producción de factores neurotóxicos. La producción de estos mediadores forma parte de procesos neuroinflamatorios observados en las enfermedades neurodegenerativas y, en particular, en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Numerosos trabajos han demostrado que la inhibición de la activación glial y, como consecuencia, la reducción de la producción de factores pro-inflamatorios tales como la interleucina-1, liberados por las células gliales activadas reduce significativamente la degeneración neuronal.

Los compuestos según la invención se han evaluado en un modelo in vitro de activación microglial. Después de activación por los lipopolisacáridos (LPS), las células microgliales segregan cantidades importantes de interleucina-1 que se pueden cuantificar por una dosificación específica en las células sobrenadantes.

Se incuban los cultivos de células microgliales de la línea MG7 procedente de córtex de ratón en presencia de concentraciones variables de compuestos según la invención. Después de 1 hora de incubación a 37°C, se ponen las células en presencia de LPS, inductor de la producción de interleucina-1. Después de 24 h de tratamiento, se miden las cantidades de interleucina-1 beta en los sobrenadantes de cultivo por dosificación ELISA.

El compuesto n° 297 disminuye significativamente y de manera dependiente de la concentración, la secreción de interleucina-1 beta por las células microgliales MG7 activadas por el LPS. El efecto inhibitor máximo observado es de 47% a 3 µM.

Según la invención el compuesto de fórmula (I) definida anteriormente, conforme a la invención, se puede utilizar como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de trastornos asociados al sistema nervioso central y/o asociados al sistema nervioso periférico.

Según la invención el compuesto de fórmula (I), conforme a la invención, se puede utilizar como medicamento o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de trastornos psiquiátricos y/o de trastornos neurológicos.

Según la invención los compuestos de fórmula (I), conforme a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinados al tratamiento o a la prevención de trastornos psiquiátricos elegidos entre:

ansiedad, depresión, trastornos del humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis, trastornos asociados con la esquizofrenia, trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos, trastornos asociados con la utilización de sustancias psicotrópicas, especialmente en el caso de abuso de una sustancia y/o de dependencia a una sustancia, incluyendo la dependencia alcohólica y/o la dependencia a la nicotina, migraña, estrés, trastornos asociados con enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos mnésicos, trastornos cognitivos, en particular demencias seniles, trastornos asociados con la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de la atención o de la vigilancia, isquemia, trastornos asociados con traumatismos craneales, trastornos asociados con enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, incluyendo la corea y la corea de Huntington.

Según la invención los compuestos de fórmula (I), conforme a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinados al tratamiento y/o a la prevención de trastornos neurológicos, que se pueden traducir en anomalías de movimiento o trastornos motores, asociados con una patología elegida entre discinesia, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano postencefálico, distonías dopa-sensible, síndrome de Shy-Drager, síndrome del trastorno de movimientos periódicos de los miembros (PLMD, por sus siglas en inglés), síndrome de los movimientos periódicos de los miembros en el sueño (PLMS), síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).

Según un modo de realización, los compuestos de fórmula (I), conforme a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para preparar un medicamento destinados al tratamiento de al menos una anomalía de movimiento o un trastorno motor asociado a la enfermedad de Parkinson en particular dicha anomalía de movimiento o dicho trastorno motor se elige entre un temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y una deficiencia de los reflejos posturales.

Según un modo de realización, los compuestos de fórmula (I), conforme a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para preparar un medicamento destinados a la prevención y/o al tratamiento de trastornos neurológicos que se traducen en anomalías de movimiento o de trastornos motores asociados con traumatismos de la médula espinal, en particular en el tratamiento de traumatismos espinales. En el sentido de la presente invención, se entienden por traumatismo de la médula espinal, las patologías agudas o crónicas que tienen un origen externo y que

destruyen los tractos y/o las neuronas espinales y que sobrevienen por ejemplo por una caída, un choque, un aplastamiento o un accidente de tráfico.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I), conformes a la invención, se pueden utilizar como medicamentos o para preparar un medicamento destinado(s) a la
5 prevención y/o al tratamiento de los trastornos:

- asociados con la esquizofrenia, en particular en (i) la prevención y/o el tratamiento de síntomas positivos o negativos y/o (ii) en la prevención y/o el tratamiento de déficits mnésicos;

- asociados con la enfermedad de Parkinson, en particular (i) en la prevención
10 y/o el tratamiento sintomático de los trastornos motores, de la depresión y/o de los trastornos cognitivos y/o (ii) en su tratamiento de fondo (neuroprotector) y/o

- asociados con la enfermedad de Alzheimer, en particular (i) en la prevención y/o el tratamiento sintomático de los trastornos motores y/o de trastornos del comportamiento (agresividad, depresión) y/o (ii) en su tratamiento de fondo
15 (neuroprotector).

La utilización de compuestos de fórmula general (I), conformes a la invención, como medicamentos o para preparar un medicamento destinado(s) a tratar y/o evitar los trastornos o las patologías mencionadas anteriormente, que forman parte integrante de la invención y en particular los compuestos de fórmula (I) elegidos entre
20 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, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a
25 280, 282, 283, 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 287 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394 y 403.

La invención tiene igualmente por objeto un compuesto que responde a la fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, para el tratamiento y/o la prevención de trastorno(s) asociado(s) al sistema nervioso central y/o asociado(s) al
30 sistema nervioso periférico, eligiéndose dicho(s) trastorno(s) preferentemente entre trastornos psiquiátricos y trastornos neurológicos.

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

farmacéuticamente aceptable.

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

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

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal,
15 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.

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

Compuesto nº 1 (2-([3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi)propanonitrilo)	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
25 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
30 200 mg, según la forma galénica.

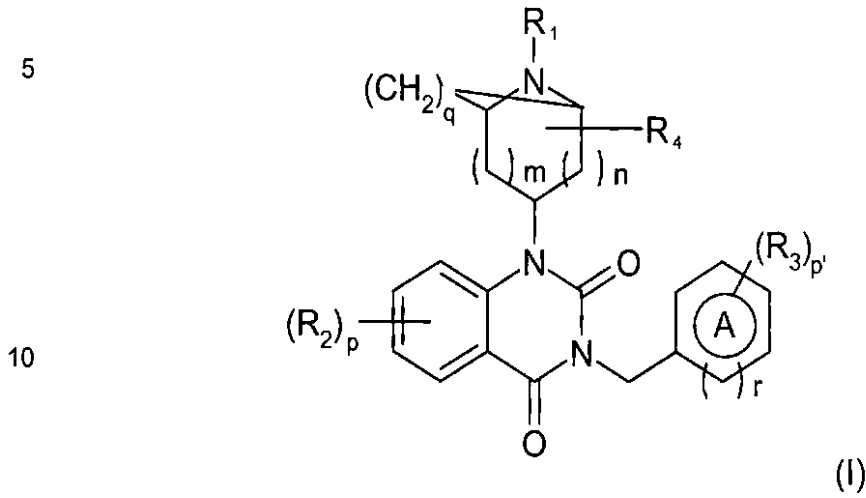
Puede haber casos en los que sean apropiadas unas dosis más altas o más bajas; no estando dichas dosificaciones fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de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

35 Un método de tratamiento y/o de prevención de las patologías indicadas

anteriormente comprenden la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención o uno de sus hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto que responde a la fórmula general (I):



en la que:

- 15

20

25

30

35

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R₁ representa :

 - un átomo de hidrógeno,
 - -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆) o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido por:
 - . uno o varios grupos hidroxilo,
 - . un grupo benciloxi,
 - . un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por un arilo o
 - . un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),
 - un grupo alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido;

— R₂ representa:

 - un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo ciano,
 - un grupo nitro,
 - un grupo alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por un -NH₂ o bien por un grupo -NHC(O)Rb, con Rb tal como se define más adelante,
 - un grupo -ORa en el que Ra representa:
 - . un átomo de hidrógeno,
 - . un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de

halógeno, por uno o varios grupos hidroxí, por un grupo arilo y/o por uno o varios grupos ciano,

. un grupo alcinilo (C_2-C_6),

. un grupo arilo;

5 — R_3 representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo hidroxí,

■ un grupo ciano,

10 ■ un grupo $-SCF_3$,

■ un grupo nitro,

■ un grupo oxo,

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

15 ■ un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno 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 opcionalmente sustituido además por un grupo alquilo (C_1-C_6), por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

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

- uno o varios átomos de halógeno,

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

- un grupo heteroarilo,

- uno o varios grupos hidroxí que puede(n) estar sustituido(s) por un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o

30 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo $CO(O)R_a$ o por un grupo alquilo (C_1-C_6), con R_a tal como se definió anteriormente,

■ un grupo $-C(O)NR_bR_c$, con R_b y R_c tal como se define 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,

35 ■ un grupo alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido por:

- 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 define más adelante,
- un grupo oxo y/o
- un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo -O- halogenoalquilo y/o por un grupo halogenoalquilo,
- 15 ■ un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo o un grupo -O-heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por:
 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alquilo (C₁-C₆),
 - un grupo oxo,
 - 20 - uno o varios átomos de halógeno y/o
 - un grupo alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar él mismo sustituido por un grupo arilo y/o un grupo oxo,
 - un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o
 - 25 varios átomos de halógeno, por un grupo ciano, por un grupo nitro, por uno o varios grupos hidroxilo o por un grupo alcoxi (C₁-C₆),
 - un grupo -N-alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar el grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido por:
 - uno o varios grupos oxo y/o
 - 30 - uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituido(s) por uno o varios átomos de halógeno y/o por un grupo SO₂,
 - un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno
 - o bien R₃ forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido
 - 35 por un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido por un

grupo arilo, pudiendo estar él mismo sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

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

— R_b representa:

5 . un átomo de hidrógeno,

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

10 . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),

. un grupo alcinilo (C_2-C_6),

. un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

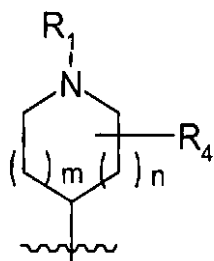
15 — R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno

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

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

20 — p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es mayor o igual que 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 mayor o igual que 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 ó 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 más enlaces puente y es del tipo:



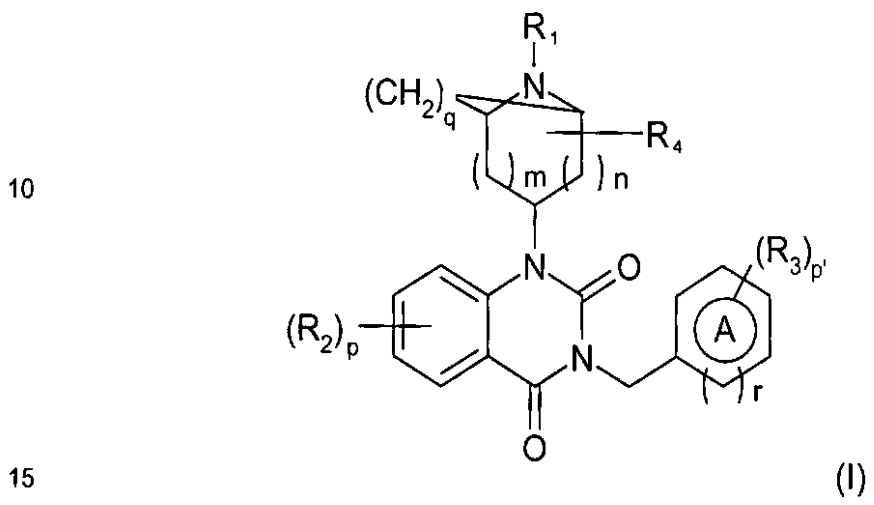
con R_1 , R_4 , m y n tal como se definió anteriormente,

30 — r representa el valor 0 ó 1;

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

para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de trastornos asociados al sistema nervioso central y/o asociados al sistema nervioso periférico.

5 2. Utilización de un compuesto que responde a la fórmula general (I):



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 por:

- . uno o varios grupos hidroxil,
- 25 . un grupo benciloxi,
- . un grupo alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por un arilo o
- . un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),
- un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

— R₂ representa :

- 30 ■ un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo nitro,
- un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido por un -NH₂ o bien por un
- 35 grupo -NHC(O)Rb, con 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 por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios grupos hidroxilo, por un grupo arilo y/o por uno o varios grupos ciano,
 - . un grupo alcinilo (C_2-C_6),
 - . un grupo arilo;
- R_3 representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo hidroxilo,
 - un grupo ciano,
 - un grupo $-SCF_3$,
 - un grupo nitro,
 - un grupo oxo,
 - un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-OSO_2$ -arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
 - un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido en el alquilo terminal,
 - un grupo sulfonamida opcionalmente sustituido,
 - un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando opcionalmente sustituido además por un grupo alquilo (C_1-C_6), por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_6),
 - un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por:
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo arilo que puede estar sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios grupos hidroxilo,
 - un grupo heteroarilo,
 - uno o varios grupos hidroxilo que puede(n) estar sustituido(s) por un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o
 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo $CO(O)Ra$ o por un grupo alquilo (C_1-C_6), con Ra tal como se definió anteriormente,
 - un grupo $-C(O)NRbRc$, con Rb y Rc tal como se define 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 (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por:

- un grupo amino-alquilo,
- 5 - un grupo amino-cicloalquilo,
- un grupo cicloalquilo,
- un grupo heterocicloalquilo
- un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
- uno o varios grupos hidroxilo,
- 10 - uno o varios átomos de halógeno,
- un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- un grupo -C(O)ORc, con Rc tal como se define más adelante,
- un grupo -C(O)NRbRc, con Rb y Rc tal como se define más adelante,
- un grupo oxo y/o
- 15 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo -O- halogenoalquilo y/o por un grupo halogenoalquilo,

■ un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo o un grupo -O-heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por:

- 20 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alquilo (C₁-C₆),
- un grupo oxo,
- uno o varios átomos de halógeno y/o
- un grupo alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar él mismo sustituido por un grupo arilo
- 25 y/o un grupo oxo,

■ un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por un grupo ciano, por un grupo nitro, por uno o varios grupos hidroxilo o por un grupo alcoxi (C₁-C₆),

30 ■ un grupo -N-alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar el grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido por:

- uno o varios grupos oxo y/o
- uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituido(s) por uno o varios átomos de halógeno y/o por un grupo SO₂,

35 ■ un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno

opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

o bien R_3 forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi (C_1-C_6), un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por un grupo arilo que puede estar sustituido él mismo por uno o varios átomos de halógeno;

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

— Rb representa:

. un átomo de hidrógeno,

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

. un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),

. un grupo alcinilo (C_2-C_6),

15 . un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

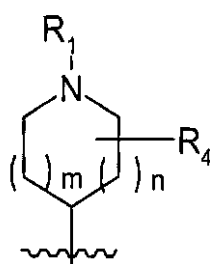
— R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno

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

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

— p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es mayor o igual que 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 mayor o igual que 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 ó 2, entendiéndose que cuando $q = 0$, el grupo heterocíclico nitrogenado unido al nitrógeno situado en la posición 1 del núcleo
30 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahidroquinazolina no tiene más enlaces puente y es del tipo:



con R_1 , R_4 , m y n tal como se definió anteriormente,

— r representa el valor 0 ó 1;

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

5 como medicamento.

3. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el o los trastorno(s) se elige o se eligen entre trastornos psiquiátricos y trastornos neurológicos.

4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que los trastornos
10 psiquiátricos se eligen entre: ansiedad, depresión, trastornos del humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis, trastornos asociados con la esquizofrenia, trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos, trastornos asociados con la utilización de sustancias psicotrópicas, especialmente en el caso de abuso de una sustancia y/o de dependencia a una
15 sustancia, incluyendo la dependencia alcohólica y la dependencia a la nicotina, migraña, estrés, trastornos asociados con enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos mnésicos, trastornos cognitivos, en particular demencias seniles, trastornos asociados con la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de la atención o de la vigilancia, isquemia, trastornos asociados
20 con traumatismos craneales, trastornos asociados con enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, incluyendo la corea y la corea de Huntington.

5. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que los trastornos neurológicos se traducen en anomalías de movimiento o trastornos motores, asociados con una patología elegida entre: discinesia, enfermedad de Parkinson,
25 síndrome parkinsoniano postencefálico, distonías dopa-sensible, síndrome de Shy-Drager, síndrome del trastorno de movimientos periódicos de los miembros (PLMD), síndrome de los movimientos periódicos de los miembros en el sueño (PLMS), síndrome de Tourette y síndrome de las piernas inquietas (RLS).

6. Utilización según la reivindicación 5, caracterizada por que las anomalías de
30 movimiento o los trastornos motores están asociados con la enfermedad de Parkinson.

Parkinson.

7. Utilización según la reivindicación 6, caracterizada por que las anomalías o los trastornos motores se eligen entre un temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y una deficiencia de los reflejos posturales.

5 8. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 7, (a) en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la esquizofrenia, en particular en (i) la prevención y/o el tratamiento de síntomas positivos o negativos y/o (ii) en la prevención y/o el tratamiento de déficits mnésicos; (b) en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la enfermedad de Parkinson, en particular (i)
10 en la prevención y/o el tratamiento sintomático de los trastornos motores, de la depresión y/o de los trastornos cognitivos y/o (ii) en su tratamiento de fondo y/o (c) en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la enfermedad de Alzheimer, en particular (i) en la prevención y/o el tratamiento sintomático de trastornos cognitivos y/o de trastornos del comportamiento y/o (ii) en su tratamiento de
15 fondo.

9. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que los trastornos neurológicos se traducen en anomalías de movimiento o trastornos motores, asociados con traumatismos de la médula espinal, en particular de traumatismos espinales.

20 10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo.

11. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que $q = 0$, m y n representa cada uno 1.

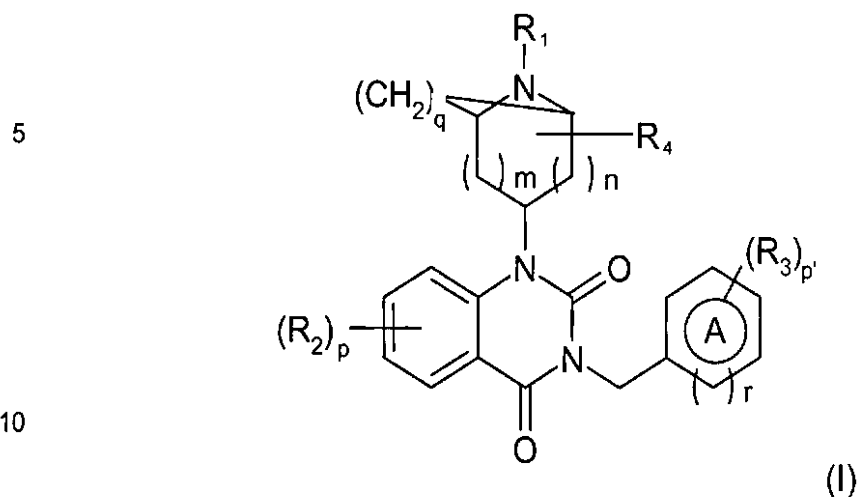
25 12. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que R_2 representa un grupo alquilo (C_1 - C_6), en particular un metilo, sustituido con un grupo $-NH-CO-R_b$, siendo R_b tal como se ha definido en la reivindicación 1 ó 2.

30 13. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que R_2 representa un grupo $-OR_a$, siendo R_a tal como se define en las reivindicaciones 1 ó 2.

14. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por 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 por un $-NH_2$ o bien por un grupo $-NHC(O)R_b$, siendo R_b tal como se define en las reivindicaciones 1 ó 2.

15. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que 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 valen cada uno 1 y R₂ representa -ORa, siendo Ra tal como se define en las reivindicaciones 1 ó 2.
- 5 16. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que 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 valen cada uno 1, p=1 y R₂ representa un metilo sustituido por un grupo -NH-CO-Rb, siendo Rb tal como se define en las reivindicaciones 1 ó 2.
- 10 17. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que 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 valen cada uno 1, p es igual a 2, uno de los R₂ es -ORa, siendo Ra tal como se define en las reivindicaciones 1 ó 2 y el otro de los R₂ es un átomo de halógeno.
- 15 18. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el grupo R₂ está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina y por que puede tener además un grupo R2, igual o diferente a dicho grupo R2 anteriormente mencionado, en la posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina, estando dicho compuesto de fórmula (I) en
20 forma de base, hidrato, solvato, isómeros o sus mezclas.
- 25 19. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que el compuesto de fórmula (I) se elige entre los compuestos nº 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,
30 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a 280, 282, 283, 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 287 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394 y 403 en forma de base o sal de adición de ácido.

20. Compuesto que responde a la fórmula general (I):



en la que:

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R_1 representa:

■ un átomo de hidrógeno,

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

. uno o varios grupos hidroxilo,

. un grupo benciloxi,

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

. un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),

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

— R_2 representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ un átomo de halógeno,

■ un grupo ciano,

■ un grupo nitro,

■ un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por un $-NH_2$ o bien por un grupo $-NHC(O)R_b$, con 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 por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios grupos hidroxilo, por un grupo arilo y/o por uno o varios

grupos ciano,

- . un grupo alcinilo (C_2-C_6),
- . un grupo arilo;

— R_3 representa:

- 5 ■ un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxil,
- un grupo ciano,
- un grupo $-SCF_3$,
- 10 ■ un grupo nitro,
- un grupo oxo,
- un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo, un grupo $-O-SO_2$ -arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
- un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno
- 15 opcionalmente sustituido en 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 por un grupo alquilo (C_1-C_6), por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- 20 ■ un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_6),
- un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por:
 - uno o varios átomos de halógeno,
 - un grupo arilo que puede estar sustituido por uno o varios átomos de
 - 25 halógeno o por uno o varios grupos hidroxil,
 - un grupo heteroarilo,
 - uno o varios grupos hidroxil, pudiendo estar sustituido(s) por un grupo arilo él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o
 - un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo $CO(O)R_a$ o
 - 30 por un grupo alquilo (C_1-C_6), con R_a tal como se definió anteriormente,
 - un grupo $-C(O)NR_bR_c$, con R_b y R_c tal como se define 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,
 - un grupo alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por:
 - 35 - un grupo amino-alquilo,

- un grupo amino-cicloalquilo,
- un grupo cicloalquilo,
- un grupo heterocicloalquilo
- un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
- 5 - 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 define más adelante,
- 10 - un grupo oxo y/o
- un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo -O- halogenoalquilo y/o por un grupo halogenoalquilo,
 - un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo o un grupo -O-heterocicloalquilo,
- 15 cada uno opcionalmente sustituido por:
 - un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alquilo (C₁-C₆),
 - un grupo oxo,
 - uno o varios átomos de halógeno y/o
 - 20 - un grupo alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar él mismo sustituido por un grupo arilo y/o un grupo oxo,
 - un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por un grupo ciano, por un grupo nitro, por uno o varios
 - 25 grupos hidroxilo o por un grupo alcoxi (C₁-C₆),
 - un grupo -N-alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar el grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido por:
 - uno o varios grupos oxo y/o
 - uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituido(s) por uno o varios átomos
 - 30 de halógeno y/o por un grupo SO₂,
 - un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
 - o bien R₃ forma con A un grupo heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por un
 - 35 grupo arilo que puede estar él mismo sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

— R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo 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 por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios grupos hidroxil, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C_1-C_6) o por un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno,

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

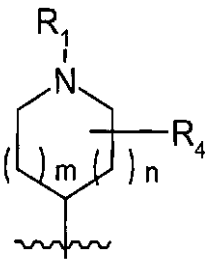
— R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno

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

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

- p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es mayor o igual que 2, los grupos R_2 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros y cuando p' es mayor o igual que 2 entonces los grupos R_3 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;
- 20

- q representa el valor 0 ó 2, entendiéndose que cuando $q = 0$, el grupo heterocíclico nitrogenado unido al nitrógeno situado en la posición 1 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahidroquinazolina no tiene más enlaces puente y es del tipo:
- 25



con R_1 , R_4 , m y n tal como se definió anteriormente,

— r representa el valor 0 ó 1;

- 30 en el estado de base o de sal de adición a un ácido;

para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados al sistema nervioso central y/o asociados al sistema nervioso periférico, eligiéndose dicho(s) trastorno(s) preferentemente entre trastornos psiquiátricos y trastornos neurológicos.

21. Compuesto según la reivindicación precedente, caracterizado por que se define según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19.

10

15

20

25

30

35

Resumen:

La presente invención tiene por objeto la utilización de compuestos de la fórmula (I):
en forma de base, hidrato, solvato o sus mezclas, como medicamento o para la
5 preparación de un medicamento destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de los
trastornos asociados al sistema nervioso central (abreviado SNC) y/o asociados al
sistema nervioso periférico (abreviado SNP).

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050549

182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/517 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/02 A61P25/14 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/08 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24		
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2009/077680 A (SANOFI AVENTIS [FR]; CLAUSS ANNIE [FR]; GLAESS CHRISTOPHE [FR]; MARCIN) 25 June 2009 (2009-06-25) * abstract examples page 125, last paragraph - page 126, paragraph 1; claims	1-3, 10-21
A	WO 2008/119057 A (OMEROS CORP [US]; BERGMANN JOHN E [US]; CUTSHALL NEIL S [US]; DEMOPULO) 2 October 2008 (2008-10-02) cited in the application * abstract; claims	1-21
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 June 2010		02/07/2010
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 Hoff, Philippe

183

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PÉREZ-TORRES S ET AL: "Alterations on phosphodiesterase type 7 and 8 isozyme mRNA expression in Alzheimer's disease brains examined by in situ hybridization." EXPERIMENTAL NEUROLOGY AUG 2003, vol. 182, no. 2, August 2003 (2003-08), pages 322-334, XP002552388 ISSN: 0014-4886 the whole document	1-21
A	EP 1 348 701 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 1 October 2003 (2003-10-01) page A page 3, paragraph 15 page 8, paragraph 31 - paragraph 32; claims 1,7	1-21
A	LOWE J A ET AL: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinédione Inhibitors of Calcium-Independant Phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 2, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 624-628, XP002483510 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-21
A	WO 2006/003148 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; KENNIS LUDO EDMOND JOSEPHINE [BE]; MERT) 12 January 2006 (2006-01-12) page 12, line 11 - line 14 page 16, line 19 - page 17, line 29; example B1	1-21

184

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050549

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009077680 A	25-06-2009	AR 070655 A1	28-04-2010
		AU 2008337382 A1	25-06-2009
		CA 2701150 A1	25-06-2009
		EC SP100058 A	30-04-2010
		FR 2921926 A1	10-04-2009
		PA 8797701 A1	15-05-2009
		PE 09602009 A1	10-08-2009
		UY 31376 A1	29-05-2009
WO 2008119057 A	02-10-2008	AU 2008230710 A1	02-10-2008
		CA 2681650 A1	02-10-2008
		EP 2139475 A2	06-01-2010
		US 2008260643 A1	23-10-2008
EP 1348701 A	01-10-2003	AU 2003212310 A1	13-10-2003
		BR 0308765 A	11-01-2005
		CA 2480679 A1	09-10-2003
		WO 03082839 A1	09-10-2003
		JP 2005531526 T	20-10-2005
		MX PA04009476 A	25-01-2005
		US 2003191167 A1	09-10-2003
WO 2006003148 A	12-01-2006	AR 049540 A1	09-08-2006
		AU 2005259190 A1	12-01-2006
		BR PI0512938 A	15-04-2008
		CA 2569827 A1	12-01-2006
		CN 1980913 A	13-06-2007
		EA 200700185 A1	29-06-2007
		EP 1763523 A1	21-03-2007
		JP 2008504349 T	14-02-2008
		NZ 551801 A	27-11-2009
		SG 154432 A1	28-08-2009
		US 2008039480 A1	14-02-2008
		ZA 200610771 A	27-08-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/050549

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K31/517 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/02 A61P25/14
A61P25/28 A61P25/30 A61P25/08 A61P25/18 A61P25/22
A61P25/24

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 2009/077680 A (SANOFI AVENTIS [FR]; CLAUSS ANNIE [FR]; GLAESS CHRISTOPHE [FR]; MARCIN) 25 juin 2009 (2009-06-25) * abrégé exemples page 125, dernier alinéa - page 126, alinéa 1; revendications	1-3, 10-21
A	WO 2008/119057 A (OMEROS CORP [US]; BERGMANN JOHN E [US]; CUTSHALL NEIL S [US]; DEMOPULO) 2 octobre 2008 (2008-10-02) cité dans la demande * abrégé; revendications	1-21

-/--

☒ 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

24 juin 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/07/2010

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

Hoff, Philippe

186

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050549

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	PÉREZ-TORRES S ET AL: "Alterations on phosphodiesterase type 7 and 8 isozyme mRNA expression in Alzheimer's disease brains examined by in situ hybridization." EXPERIMENTAL NEUROLOGY AUG 2003, vol. 182, no. 2, août 2003 (2003-08), pages 322-334, XP002552388 ISSN: 0014-4886 le document en entier	1-21
A	EP 1 348 701 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 1 octobre 2003 (2003-10-01) page A page 3, alinéa 15 page 8, alinéa 31 - alinéa 32; revendications 1,7	1-21
A	LOWE J A ET AL: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinédione Inhibitors of Calcium-Independant Phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 2, 1 janvier 1991 (1991-01-01), pages 624-628, XP002483510 ISSN: 0022-2623 le document en entier	1-21
A	WO 2006/003148 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; KENNIS LUDO EDMOND JOSEPHINE [BE]; MERT) 12 janvier 2006 (2006-01-12) page 12, ligne 11 - ligne 14 page 16, ligne 19 - page 17, ligne 29; exemple B1	1-21

187

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050549

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009077680 A	25-06-2009	AR 070655 A1	28-04-2010
		AU 2008337382 A1	25-06-2009
		CA 2701150 A1	25-06-2009
		EC SP100058 A	30-04-2010
		FR 2921926 A1	10-04-2009
		PA 8797701 A1	15-05-2009
		PE 09602009 A1	10-08-2009
		UY 31376 A1	29-05-2009
WO 2008119057 A	02-10-2008	AU 2008230710 A1	02-10-2008
		CA 2681650 A1	02-10-2008
		EP 2139475 A2	06-01-2010
		US 2008260643 A1	23-10-2008
EP 1348701 A	01-10-2003	AU 2003212310 A1	13-10-2003
		BR 0308765 A	11-01-2005
		CA 2480679 A1	09-10-2003
		WO 03082839 A1	09-10-2003
		JP 2005531526 T	20-10-2005
		MX PA04009476 A	25-01-2005
		US 2003191167 A1	09-10-2003
WO 2006003148 A	12-01-2006	AR 049540 A1	09-08-2006
		AU 2005259190 A1	12-01-2006
		BR PI0512938 A	15-04-2008
		CA 2569827 A1	12-01-2006
		CN 1980913 A	13-06-2007
		EA 200700185 A1	29-06-2007
		EP 1763523 A1	21-03-2007
		JP 2008504349 T	14-02-2008
		NZ 551801 A	27-11-2009
		SG 154432 A1	28-08-2009
		US 2008039480 A1	14-02-2008
		ZA 200610771 A	27-08-2008

188

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050549

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

VEINANTE, Aude
c/o Sanofi-Aventis
Département Brevets
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 29 juin 2011 (29.06.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/036	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050549	Date du dépôt international (jour/mois/année) 25 mars 2010 (25.03.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal
n° de télécopieur +41 22 338 87 20	e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03

Sobre
con
Artes

191

	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091527
		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. 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. 11-126036- -00000-0000
Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

COU:00751-841-020-9

192



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0089683

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 ***

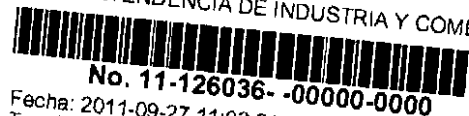
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	289.000.00	289.000.00
			\$289.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-126036-00000-0000

Fecha: 2011-09-27 11:02:24

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 196

Cow: 00751-841-020-9

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 13 de 2011 - 07:47:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

193

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091567

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 ***

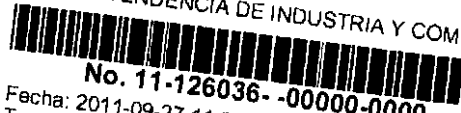
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-126036-00000-0000

Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

COW: 00751-841-020-9

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 - 16:39:26

194

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091568
		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.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00 1.000.00
			\$1.000.00
			=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-126036- -00000-0000
Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Cow: 00751-841-020-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

143

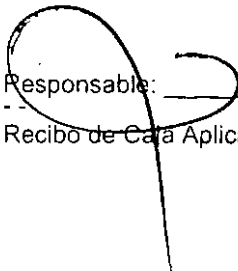
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091569
		Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

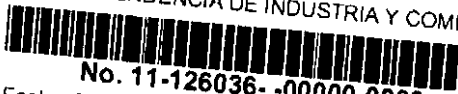
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** 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.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00 1.000.00
			\$1.000.00
			=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-126036- -00000-0000
Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Cow: 00751-841-020-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

196

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091579
		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. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			\$5.000.00
			=====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-126036-00000-0000
Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Cow: 00751-841-020-9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 11-126036- -00000-0000

Fecha: 2011-09-27 11:02:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

PATENTE 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

☐