(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 411 880**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/517	(2006.01)	***A61P 25/24***	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)		
A61P 25/02	(2006.01)		
A61P 25/14	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 25/30	(2006.01)		
A61P 25/08	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 25/22	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2010** **E 10715983 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2411009**

(54) Título: **Usos terapéuticos de derivados de quinazolinodiona**

(30) Prioridad:

27.03.2009 FR 0901460

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2013

(73) Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR

(72) Inventor/es:

MARCINIAK, GILBERT;
NAVE, JEAN-FRANÇOIS y
VIVIANI, FABRICE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 411 880 T3

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

DESCRIPCION

Usos terapéuticos 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 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.

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 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 µM y de 0,13 a 0,2 µM, respectivamente. La parte catalítica de la PDE7B presenta aproximadamente 67% de homología con la de la PDE7A.

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

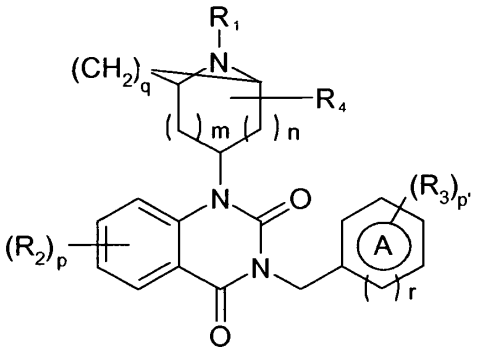
Los perfiles de distribución tisular de PDE7A y PDE7B son muy diferentes, lo que sugiere que estas dos isoformas tienen funciones distintas desde el punto de vista fisiológico. Aunque la PDE7A se expresa abundantemente en las células hematopoyéticas, los pulmones, la placenta, las células de Leydig, el bazo, los tubos colectores de los riñones y las suprarrenales, se detecta una fuerte expresión de 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 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 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.

El documento J. Med. Chem., 1991, 34, 624-628 divulga la utilización de quinazolin 2,4-diona para tratar la depresión. El documento WO 2006/003148 divulga la utilización de quinazolin 2,4-diona para tratar enfermedades neurodegenerativas.

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:



(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 hidroxi,

. 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 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 (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios grupos hidroxi, 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 hidroxi,

■ un grupo ciano,

■ un grupo $–SCF_3$,

■ un grupo nitro,

■ un grupo oxo,

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

■ 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 (C1-C6), por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alcoxi (C1-C6),

■ 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 hidroxi,

- un grupo heteroarilo,

- uno o varios grupos hidroxi 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), siendo Ra tal como se definió anteriormente;

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

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

■ un grupo alcoxi (C_1-C_6), 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 hidroxi,

- uno o varios átomos de halógeno,

- un grupo alcoxi (C_1-C_6),

- un grupo –C(O)ORc, siendo Rc tal como se define más adelante,

- un grupo -C(O)NRbRc, siendo Rb y Rc 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 (C_1-C_6), 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 (C_1-C_6),

- un grupo oxo,

- uno o varios átomos de halógeno y/o

- un grupo alquilo (C_1-C_6), 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 (C_1-C_6), 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 hidroxi 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:

- uno o varios grupos oxo y/o

- uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con un grupo SO2,

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

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);

- 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 hidroxi, 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),

. un grupo alcoxi (C_1-C_6),

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

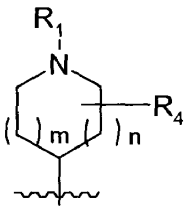
- Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

o Rb y Rc 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, 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;

- 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:



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.

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 lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo 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. Tales sales de adición forman parte de la invención.

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. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

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:

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

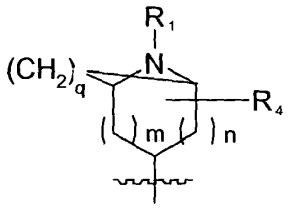
- alquilo : un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo (C1-C_6) representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, principalmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo;

- aminoalquilo: un grupo -NH alquilo (C_1-C_6) o incluso –N(alquilo (C_1-C_6))$_2$;

- 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 hidroxi, un grupo ciano, un grupo trifluorometiltio, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-amino-alquilo o alquil-amino-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo ;

- arilo policíclico: un sistema aromático policíclico opcionalmente sustituido que comprende 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 aromático. Como ejemplo de grupos arilos policíclicos, se pueden citar 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 hidroxi, 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 : un flúor, cloro, bromo o yodo ;

- halógenoalquilo : 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, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinazolina;

- 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;

- hidroxi : 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 conforma 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-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 tetrahidroquinazolina. Los compuestos de fórmula (I) pueden tener igualmente un grupo R2 en la posición 7 del núcleo2,2,4-dioxo--1,2,3,4 tetrahidroquinazolina. Los grupos R2 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.

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-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo

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

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

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

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

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

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

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

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

n°22 : hidrocloruro 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-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida

n°24 : N-{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida

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

n° 51 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído

n° 52 : 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carbaldehído

n° 56 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 57 : 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°58 : 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 59 : 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 72 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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-(3-fenoxibencil)-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

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

n° 183 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida

n°184 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida

n° 185 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

n° 186 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 188 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 189 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

n° 194 : 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 200 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 201 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

n° 206 : 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 207 : 2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]-N-metilacetamida

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

n° 215 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 216 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n° 258 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 263: ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico

n° 264 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 270 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 275: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 276 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 278 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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-(tieno[2.3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 286 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 287 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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-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

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

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

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

n° 307 : 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 308 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 309: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído n° 310: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 311 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4- (1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 312 : 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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

n° 321 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-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

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

n° 331: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 332: 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo

n° 333 : 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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

n° 336: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 337 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 338 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n° 362 : 4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído n° 369 : 4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n° 403 : 3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida

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

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

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

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

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

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

Los enantiómeros puros de los compuestos 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 R_2 y R_3 tal como se indican en los esquemas. Sin embargo, se entiende que R_4 puede ser tal como se ha definido en la fórmula general (I), que R_2 y R_3 pueden tener las posiciones indicadas en la fórmula general (I), y que p y p' pueden ser tal como se han definido en la fórmula general (I).

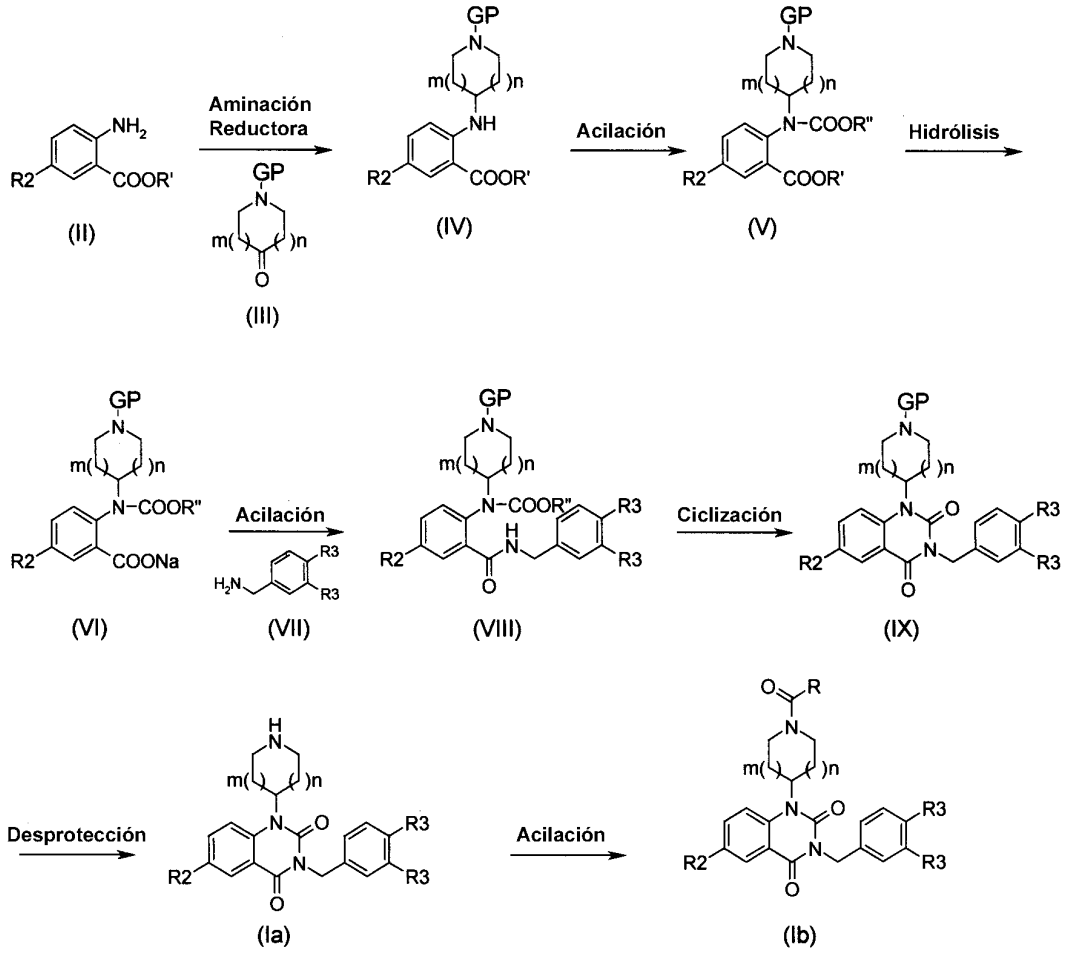
Las rutas de síntesis descritas más adelante sirven únicamente como ilustración y no son en ningún caso limitativas. El experto en la técnica podrá aplicar sin dificultad la enseñanza siguiente a los compuestos de fórmula (I) para los que R, R_1, R_2, R_3, R_4, Ra, Rb, Rc, m, n, p, p' y q son tales como se han definido en la fórmula general (I).

Según el esquema 1, el compuesto de la fórmula (IV) se obtiene por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en el que R' representa un grupo alquilo (C_1-C_6) y R_2 es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) en medio ácido y en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio. El grupo GP del compuesto de fórmula (III) es un grupo protector de la función amina, que puede ser ventajosamente terc-butiloxicarbonilo (boc). El compuesto de la fórmula (IV) así formado se acila a continuación según los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, con un cloroformiato de alquilo o de arilo para dar el compuesto de la fórmula (V) en el que R'' representa un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo arilo sustituido. Una reacción de hidrólisis en medio básico permite obtener los compuestos de la fórmula (VI) que por una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula (VII), en el que R_3 es tal como se

ha definido para el compuesto de la fórmula (I), da lugar a los compuestos de la fórmula (VIII). Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los derivados de quinazolinodiona de la fórmula (IX). El grupo GP protector de la función amina se escinde, a continuación, en medio ácido por ejemplo cuando GP es un boc, para proporcionar los compuestos de fórmula (Ia), que por una reacción de acilación proporcionan los compuestos de fórmula (Ib).

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

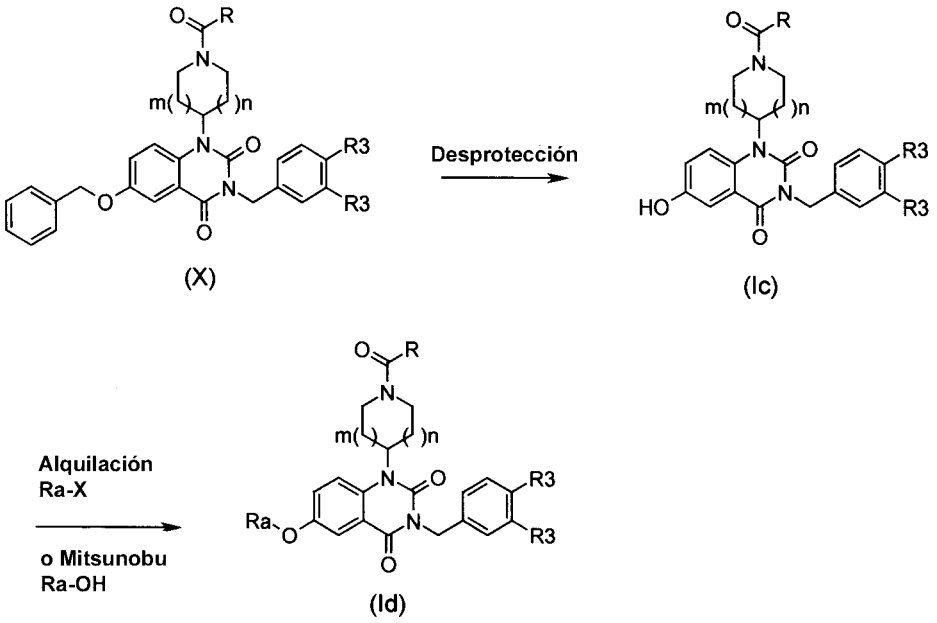
Esquema 1



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

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

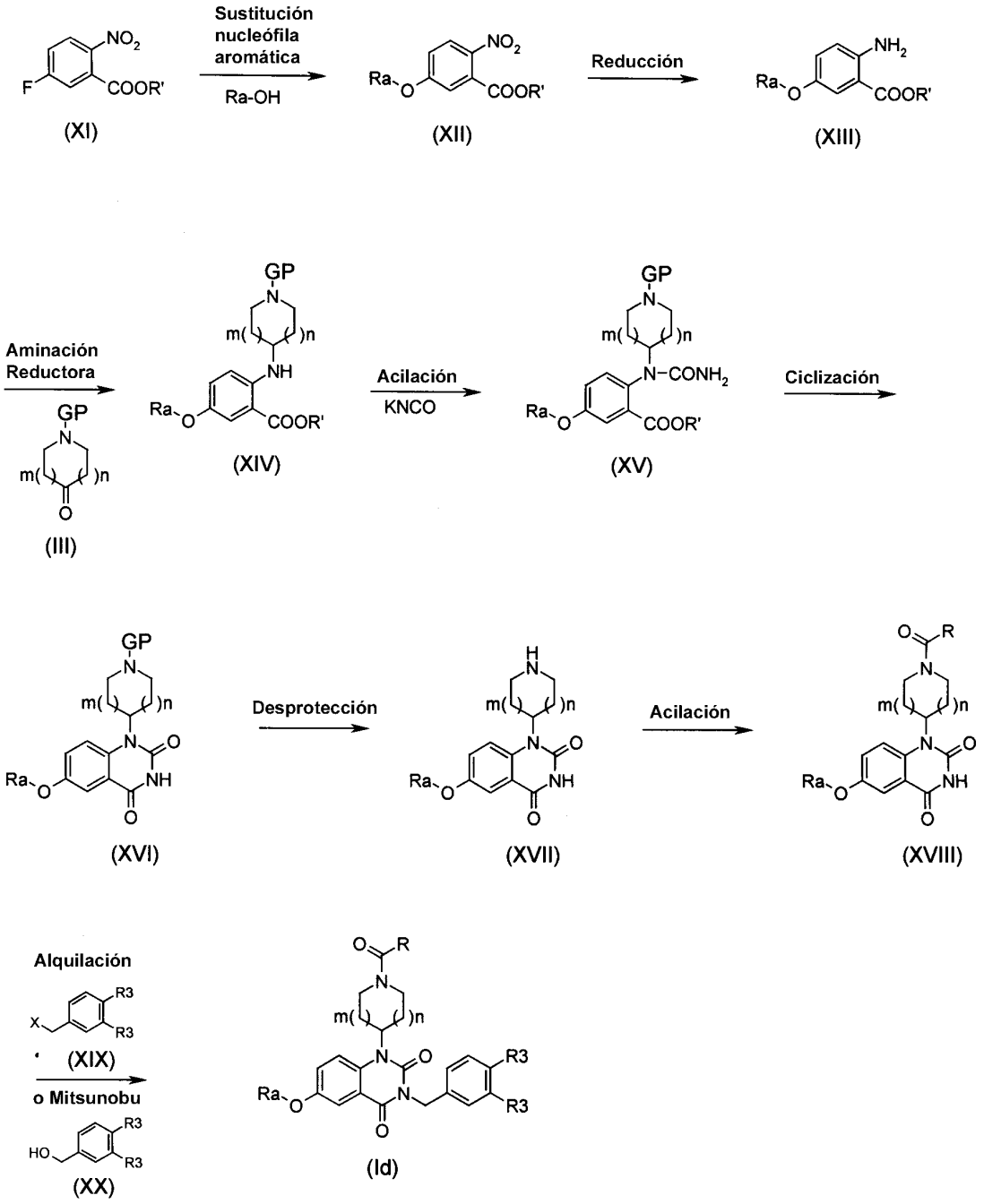
Esquema 2



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

Los compuestos de la fórmula (XII) se obtienen por una reacción de sustitución nucleófila aromática que implica un compuesto de la fórmula (XI) en el que R' es tal como se ha definido anteriormente y un alcohol de tipo Ra-OH, en el que Ra es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), en presencia de una base. La reducción del grupo 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 la fórmula (XV) se hace por reacción de un compuesto de la fórmula (XIV) con isocianato de potasio (KNCO) en medio ácido. Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los compuestos de la fórmula (XVI). El grupo protector GP se escinde por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para dar los compuestos de la fórmula (XVII). Una reacción de acilación da lugar a los compuestos de la fórmula (XVIII). Finalmente, se obtienen los compuestos de la fórmula (Id) bien por reacción de alquilación con un derivado de tipo (XIX) en el que X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno en presencia de una base como por ejemplo carbonato de cesio, bien por una reacción de Mitsunobu con un alcohol bencílico de tipo (XX). En los compuestos (XIX) y (XX), R_3 es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 3.



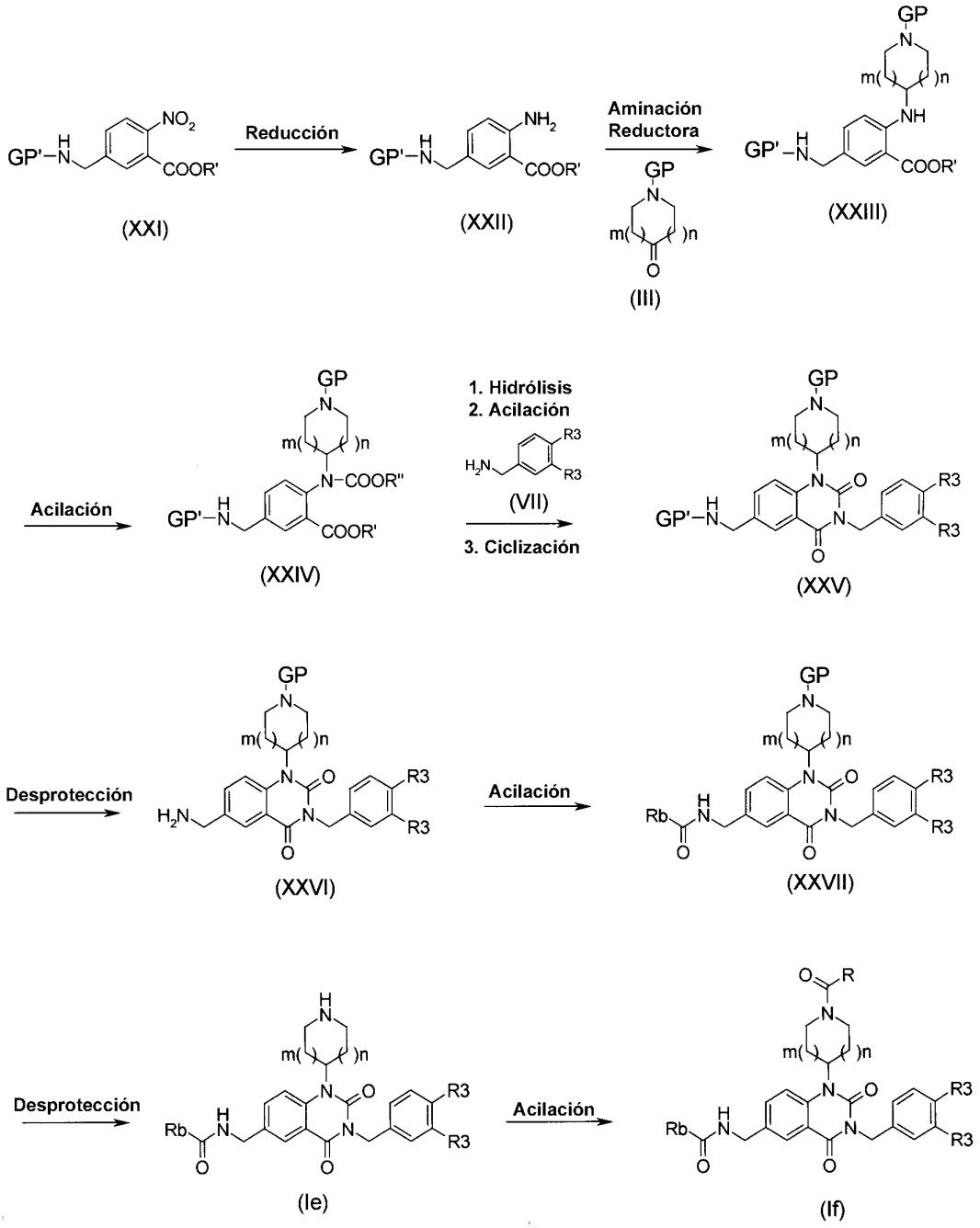
Los compuestos de la fórmula (Ie) y (If) en los que R_2 representa más particularmente un grupo de tipo $–CH_2$-NHC(O)Rb, siendo definido Rb como en el compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar según el Esquema 4 siguiente.

Se entiende que en el esquema 3, el grupo R2 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 han definido anteriormente, siendo el grupo GP' ventajosamente boc, da lugar a los derivados anilino correspondientes (XXII), que por una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar en medio ácido y ventajosamente en presencia de un agente reductor tal como tri-acetoxi-borohidruro de sodio, con un compuesto de la fórmula (III) en el que GP

representa un grupo protector de amina benciloxicarbonilo, dan los compuestos de la fórmula (XXIII). Una reacción de acilación con un cloroformiato de alquilo o de arilo en el que R'' representa un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo arilo sustituido da lugar a los compuestos de la 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 R_3 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 Rb 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 los 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 determinados compuestos según la invención. Estos modos de operación y ejemplos solo ilustran la presente invención.

En los modos de operación y ejemplos que siguen :

- Los espectros de masas se realizan en un espectrómetro cuadripolar de tipo Platform LCZ (WATERS) o de tipo ZQ 4000 (WATERS) en modo de ionización por electropulverización positiva;
- Los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se realizan en un espectrómetro de transformada de Fourier (BRUKER), a la temperatura de 300K (23ºC), (protones intercambiables no registrados) ;
- s = singlete,
- d = doblete,
- m = multiplete,
- s a = señal ancha (broad signal en inglés)
- t = triplete,
- c = cuadruplete
- DMSO-d_6 = dimetilsulfóxido deuterado
- $CDCl_3$ = 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-diazabiciclo[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

NEt_3 = trietilamina

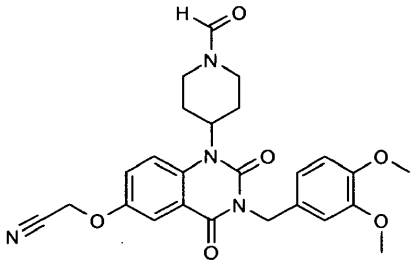
TFA : ácido trifluoroacético

EJEMPLOS

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

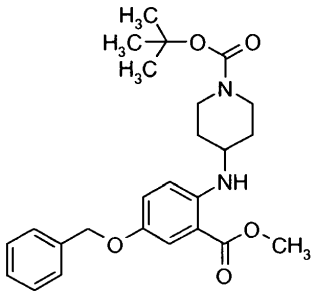
EJEMPLO 1 : compuesto n°6

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



Etapa 1.1 :

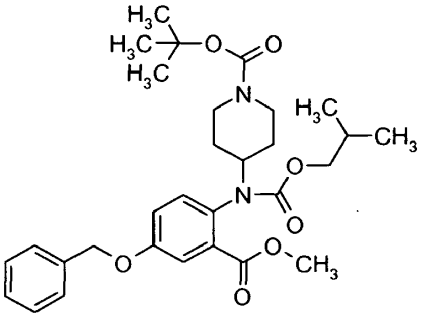
4-{[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



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 $NaBH(OAc)_3$ en 10 ml de AcOH. Se repite la misma reacción con 2 lotes más de 2 g de 2-amino-5-(benciloxi)benzoato de metilo. Se juntan los 3 medios de reacción. Se recoge en AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NH_4Cl, con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (30/70, v/v) para dar 10,2 g del producto esperado.

Etapa 1.2 :

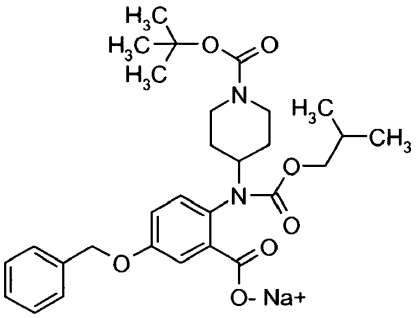
4-{[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil][(2-metilpropoxi)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 80 °C, una mezcla de 2 g de 4-{[4-(benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.1, 0,87 ml de DIEA, 1,78 ml de IBCF, 1 g de NaOH en 10 ml de DCE. Se repite la misma reacción con 4 lotes más de 2 g de 4-{[4-(Benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. Se juntan los 5 medios de reacción. Se recoge en AcOEt, se filtra y se evapora el filtrado a presión reducida. Se cromatografía el residuo 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.

Etapa 1.3 :

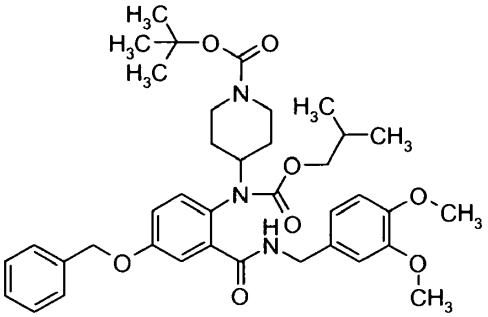
Sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2-({1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4-il}[(2-metilpropoxi)carbonil]amino)benzoico



Se calienta 3h00 a 100 °C una mezcla de 9,3 g de 4-{[4-(benciloxi)-2-(metoxicarbonil)fenil][(2-metilpropoxi)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.2, y 34,4 ml de NaOH 2 N en 57 ml de MeOH. Se evapora la disolución a presión reducida y se añade DCM. Se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para proporcionar 8,7 g del producto esperado.

Etapa 1.4 :

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

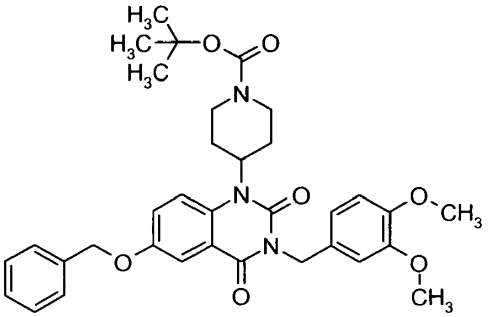


Se agita 15 min a TA una mezcla de 6 g de sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2-({1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4-il}[(2-metilpropoxi)carbonil]amino)benzoico obtenido en la etapa 1.3, y 4,42 g de DIEA en 250 ml de DMF. Se añaden 6,48 g de HBTU y se deja agitar durante 30 min. Se añaden 2,48 g de veratrilamina y se agita la mezcla de reacción durante 48 h 00. Se evapora a presión reducida, se recoge el residuo

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

Etapa 1.5 :

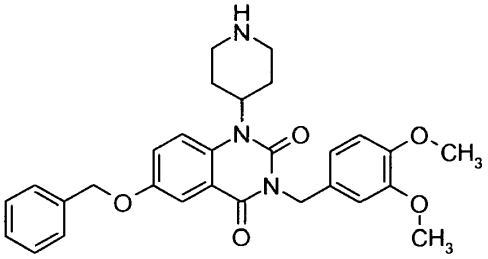
4-[6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



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

Etapa 1.6 :

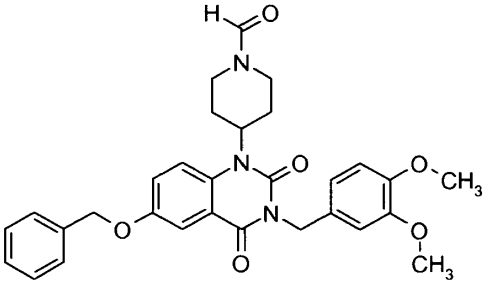
6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



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

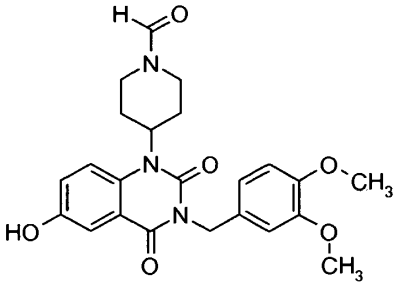


Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 140 °C una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 1.7, y 0,113 g de formiato de

amonio en 5 ml de ACN. Se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,62 g del producto esperado.

Etapa 1.8 : compuesto N° 5 :

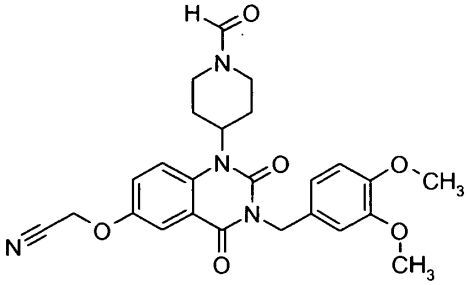
4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



Se irradia bajo campo de microondas durante 2 h 00 a 80°C, una mezcla de 0,618 g de 4-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.7, 0,44 g de formiato de amonio y 0,124 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,513 g del producto esperado.

Etapa 1.9 : compuesto N° 6

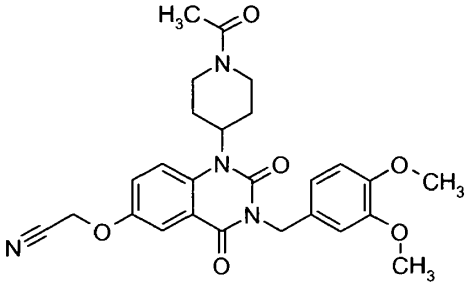
{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



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, y 0,25 g de Cs_2CO_3 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.

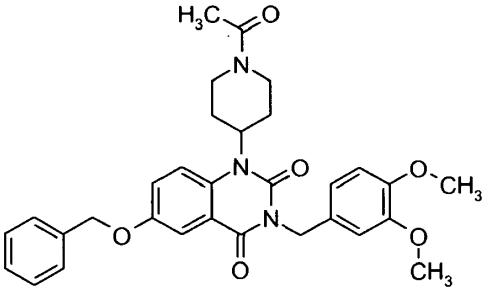
EJEMPLO 2 : Compuesto N° 3

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



Etapa 2.1 :

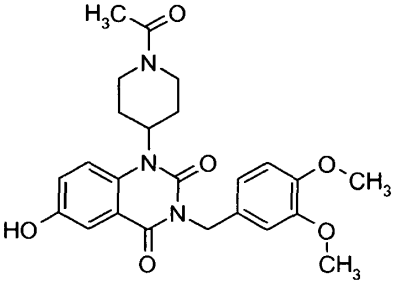
1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



Se añaden 0,14 g de cloruro de acetilo a una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona obtenida según la etapa 1.6, y 0,24 g de 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.

Etapa 2.2 : Compuesto N° 2

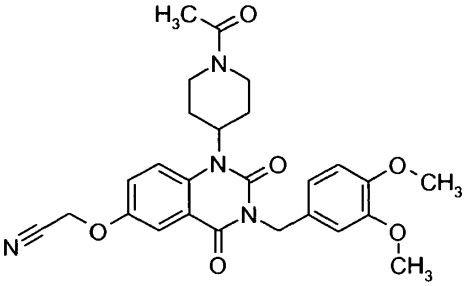
1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



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.

Etapa 2.3 : Compuesto N° 3

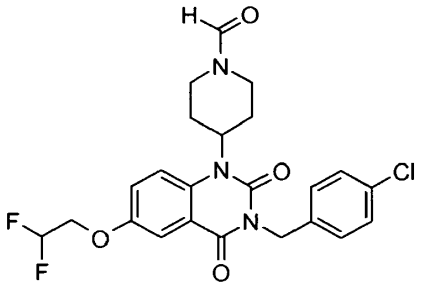
{[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



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 Cs_2CO_3 en 3 ml de DMF. Se añaden 0,038 g de bromoacetonitrilo y se irradia a continuación la mezcla de reacción bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C. Se filtra, se evapora el líquido filtrado 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 0,094 g del producto esperado.

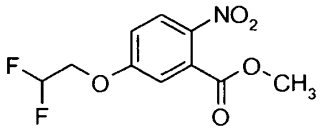
EJEMPLO 3 : Compuesto n° 34

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



Etapa 3.1:

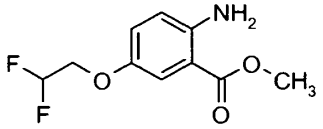
5-(2,2-Difluoroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo



Se añaden 8,53 g de 2,2-difluoroetanol a una disolución de 17,31 g de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo, 9,64 g de NEt_3, 32,71 g de 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano en 250 ml de THF anhidro. Se agita 30 min a TA. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se añade agua y se extrae con AcOEt. Se lava con una solución acuosa de HCl 1 N, con agua y con una solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO4, se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida para proporcionar 21 g del producto esperado.

Etapa 3.2 :

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

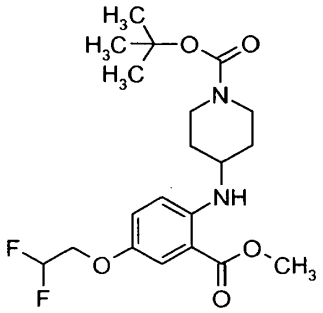


Se agitan bajo atmósfera de hidrógeno durante 24h00 a TA, 21 g de 5-(2,2-difluoroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo obtenido en la etapa 3.1 y 1 g de Pd/C (10 %) en una mezcla de 300 ml de AcOEt, 50 ml de EtOH y 5 ml de AcOH.

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

Etapa 3.3 :

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

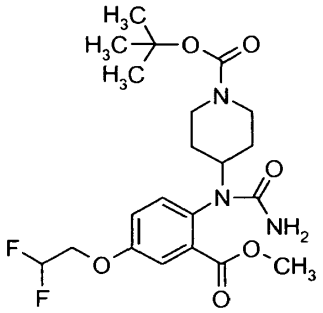


Se calienta a 90 °C durante 10 min una mezcla de 4 g de 2-amino-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo, y 6,88 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.2 en 15 ml de AcOH. Se deja enfriar a TA y se añaden 7,3 g de $NaBH(OAc)_3$. Se deja agitar 12 h 00 a TA. Se extrae con AcOEt y se lava con una solución

saturada de K_2CO_3 y después con agua. Se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se evapora a presión reducida para proporcionar 6,63 g del producto esperado.

Etapa 3.4 :

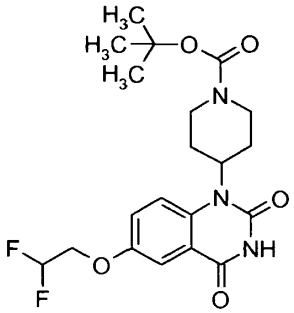
4-{Carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se añaden 1,95 g de isocianato de potasio en solución en 4 ml de agua a una solución de 6,63 g de 4-{[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(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 y se lava con una solución saturada de K_2CO_3 y después con agua. Se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se evapora a presión reducida para proporcionar 6,95 g del producto esperado.

Etapa 3.5 :

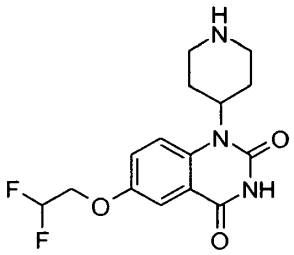
4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se irradia bajo un campo de microondas durante 30 min a 130°C, 2,5g 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 de 5ml de una disolución acuosa de NaOH 1 N. Se extrae con AcOEt, se neutraliza con una disolución acuosa de HCl 1N, se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, 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-(metoxicarbonil)fenil]amino} piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 3.4 para dar en total 5,63 g del producto esperado.

Etapa 3.6 :

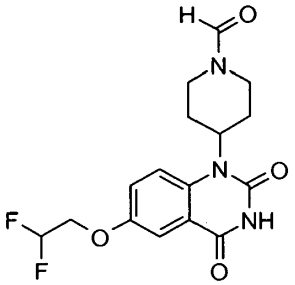
6-(2,2-Difluoroetoxi)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



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

Etapa 3.7 :

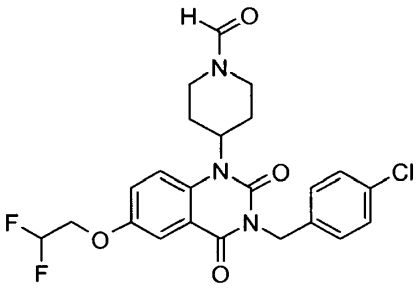
4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



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

Etapa 3.8 : Compuesto n° 34

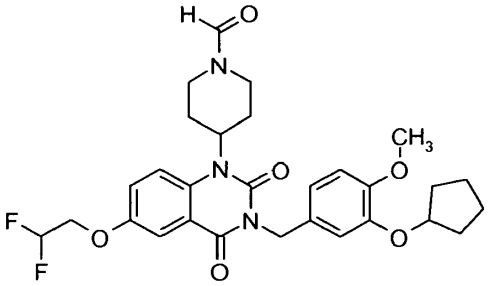
4-[3-(4-Clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



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

Ejemplo 4: Compuesto n° 49

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

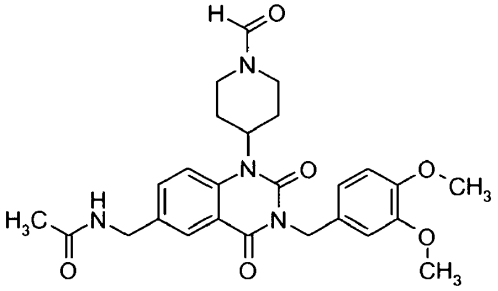


Se añaden 0,172 g de DIAD a una solución de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, 0,142 g de [4-(ciclopentiloxi)-3-metoxifenil]metanol y 0,223

g de PPh_3 en 3 ml de THF anhidro. Se agita 12 h 00 a TA, después 1 h 00 a 60°C. Se evapora a presión reducida y se purifica el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar 0,083 g del producto esperado.

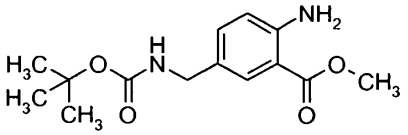
EJEMPLO 5 : Compuesto n° 20

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



Etapa 5.1 :

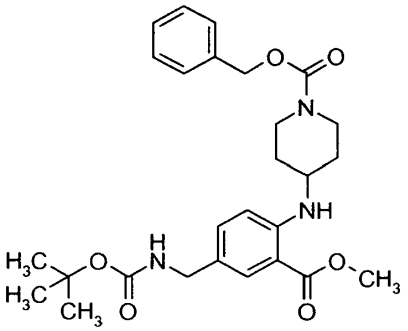
2-Amino-5-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)benzoato de metilo



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

Etapa 5.2 :

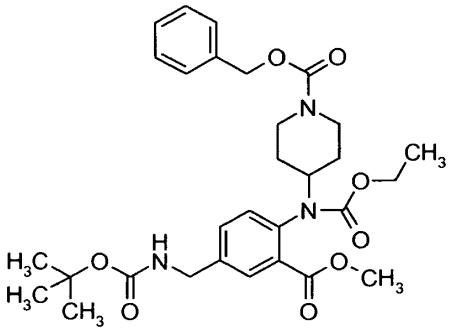
4-{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añade gota a gota a TA una solución de 1,66 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y 1 g de 2-amino-5-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)benzoato de metilo obtenido en la etapa 5.1 en 20 ml de DCM a una suspensión de 2,04 g de $NaBH(OAc)_3$ 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 $NaBH(OAc)_3$. 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 sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (40/60, v/v) para dar 1,6 g del producto esperado.

Etapa 5.3 :

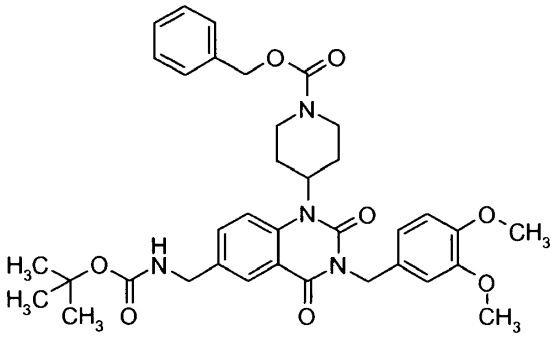
4-{[4-({[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil](etoxicarbonil)amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añaden 2,08 g de DIEA y después 1,745 g de cloroformiato de etilo a una solución de 1,6 g de 4-{[4-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.2 en 11 ml de DCM. Se agita a TA durante 4 días. Se evapora a presión reducida. Se recoge el residuo en 10 ml de piridina (10 ml) y se añaden 0,7 g de cloroformiato de etilo. Se agita 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 :

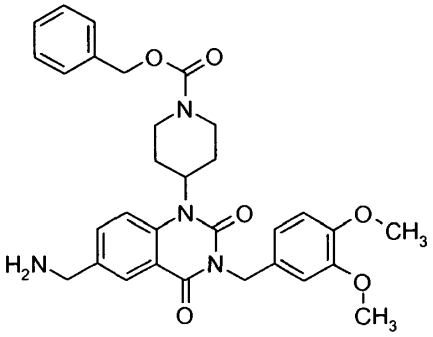
4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se agita 15h00 a TA una mezcla de 0,165 g de 4-{[4-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil](etoxicarbonil)amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.3, y 0,028 g de LiOH en 5 ml de THF/H2O (70/30). Se irradia a continuación bajo campo de microondas durante 1 h 00 a 100°C. 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 1h00 a TA. Se añaden 0,5 ml de DBU y se agita 48 h 00 a TA. Se evapora a presión reducida y se recoge el residuo en AcOEt. Se lava 3 veces con una solución saturada de NH_4Cl y 2 veces con agua. Se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/DCM (10/90, v/v) hasta (20/80, v/v) para dar 0,104 g del producto esperado.

Etapa 5.5 :

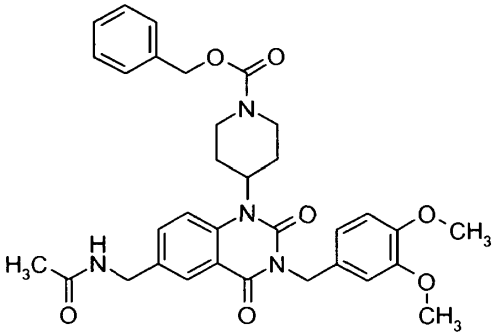
4-[6-(Aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se agita 2h00 a TA una solución de 0,102 g de 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-({[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.4 y 0,5 ml de TFA en 9,5 ml de DCM. Se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,09 g del producto esperado.

Etapa 5.6 :

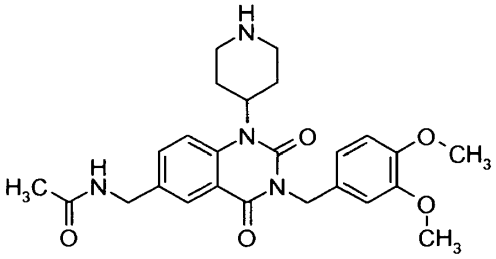
4-{6-[(Acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añaden 0,049 g de anhídrido acético a una solución de 0,09 g de 4-[6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.5, y 0,09 ml de NEt_3 en 3 ml de DCM y se agita 1h00 a TA. Se añade DCM y se lava con una solución saturada de NH_4Cl, después con una solución de HCl 1 N, NaOH 2 N y después con agua. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora el filtrado a presión reducida para dar 0,104 g del producto esperado.

Etapa 5.7 :

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

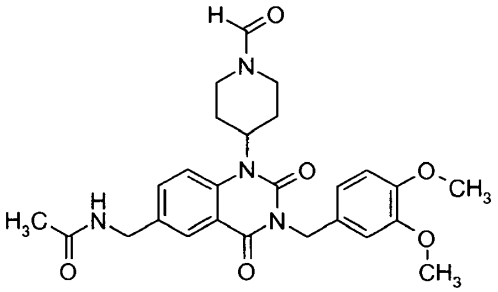


Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min, a 80°C, una mezcla de 0,1 g de 4-{6-[(acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa

5.6, 0,016 g de formiato de amonio y 0,018 g de Pd/C (10%) en 2 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra, se evapora el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 0,077 g del producto esperado.

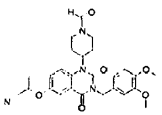
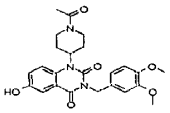
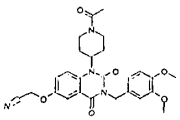
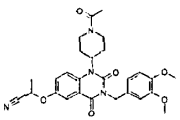
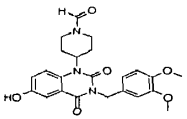
Etapa 5.8 : Compuesto n° 20

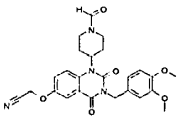
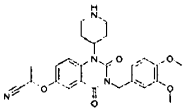
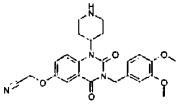
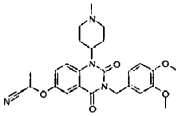
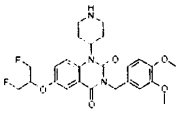
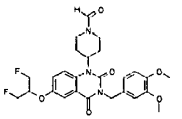
N-{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida

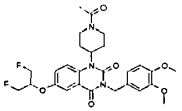
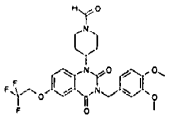
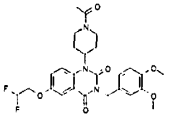
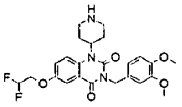
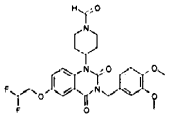
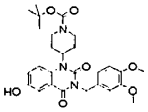


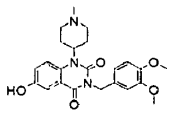
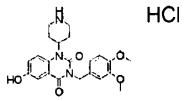
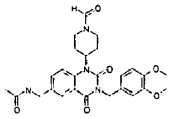
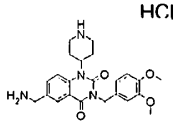
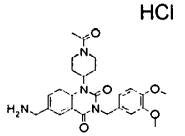
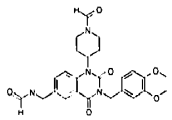
Se irradia bajo campo de microondas durante 1h00 a 140 °C una mezcla de 0,070 g de N-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida obtenida en la etapa 5.7, y 0,028 g de formiato de amonio en 2 ml de ACN. Se filtra, se evapora el líquido filtrado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

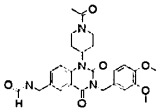
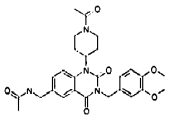
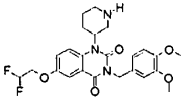
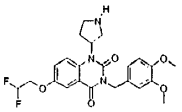
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de compuestos que responden a la fórmula general (I) según la invención, así como de algunos de sus compuestos intermedios (especialmente los compuestos 32, 55, 120 y 257)

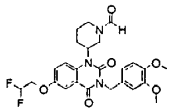
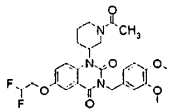
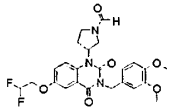
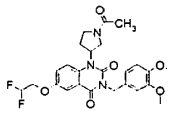
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
1		2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,71 (d, 3H); 1,79 (dd a, 2H); 2,41 (dc, 1H); 2,53 (dc, 1H); 2,80 (td, 1H); 3,25 (t, 1H); 3,70 (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	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,69(d, 1H) 1,74(d, 1H) 2,05(s, 3H) 2,42(dq, 1H) 2,57(dq, 1H) 2,70(t, 1H) 3,24(t, 1H) 3,70(br s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,92(d, 1H) 4,51(d, 1H) 4,69(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,81(dd, 1H) 6,86(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,21(dd, 1H) 7,44(d, 1H) 7,65(d, 1H) 9,88(brs, 1H)
3		{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_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)
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-d_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	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,75(d, 1H) 1,78(d, 1H) 2,41(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,79(td, 1H) 3,25 (td, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,80 (d, 1H) 4,31 (d, 1H)4,72 (brs, 1H) 5,02 (s, 2H) 6,82 (dd, 1H) 6,86 (d, 1H) 6,97 (d, 1H) 7,21 (dd, 1H) 7,44 (d, 1H) 7,66 (d, 1H)
			8,03 (s, 1H) 9,85 (brs, 1H)

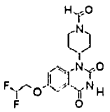
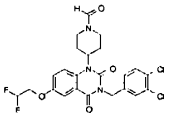
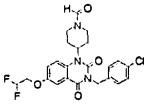
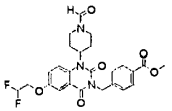
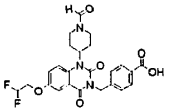
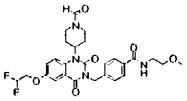
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
6		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (d, 1H); 1,81 (d, 1H); 2,42 (cd, 1H); 2,54 (dt, 1H); 2,81(td, 4H); 3,26 (dt, 1H); 3,71(s, 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)
7		2-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,69(d, 3H) 1,75(d, 2H) 2,65(td, 2H) 2,87(t, 2H) 3,21(d, 2H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 4,68(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 5,59(q, 1H) 6,84(m, 2H) 6,98(d, 1H) 7,50(dd, 1H) 7,73(d, 1H) 7,80(d, 1H)
8		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,77 (d, 2H); 2,67(dt, 2H); 2,89 (t, 2H); 3,23 (d, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,69 (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-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}propanonitrilo	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,59(d, 2H) 1,66(d, 3H) 2,04(t, 2H) 2,16(s, 3H) 2,62(dt, 2H) 2,82(d, 2H) 3,66(s, 3H) 3,67(s, 3H) 4,43(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 5,54(q, 1H) 6,79(m, 1H) 6,82(d, 1H) 6,95(d, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,68(d, 1H) 7,70(d, 1H)
10		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,85 (d, 2H); 2,78 (td, 2H); 3,04 (t, 2H); 3,33 (d, 2H); 3,71(s, 6H); 4,61-4,82 (m, 4H); 5,04 (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	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76(d, 1H) 1,80(d, 1H) 2,41(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,80(td, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 6H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,61-4,83(m, 5H) 5,02(m, 1H) 5,03(s, 2H) 6,83(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,47(dd, 1H) 7,67(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,03(s, 1H)

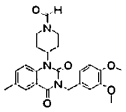
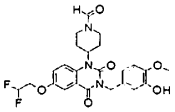
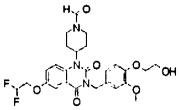
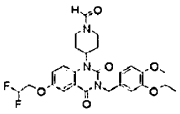
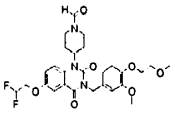
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
12		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,70(d, 1H) 1,76(d, 1H) 2,04(s, 3H) 2,41(dq, 1H) 2,56(dq, 1H) 2,70(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,70(s, 3H) 3,71(s, 3H) 3,92(d, 1H) 4,51(d, 1H) 4,61-4,83(m, 5H) 5,02(m, 1H) 5,03(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,85(m, 1H) 6,97(d, 1H) 7,47(dd, 1H) 7,67(d, 1H) 7,77(d, 1H)
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-d_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-d_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-d_6) δ ppm 1,83 (d, 2H); 2,75 (td, 2H); 3,00 (t, 2H); 3,30 (d, 2H); 3,71(s, 6H); 4,44 (td, 2H); 4,75 (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)
16		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76(d, 1H) 1,80(d, 1H) 2,41(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,81(td, 1H) 3,26(td, 1H) 3,71(s, 6H) 3,80(d, 1H) 4,31(d, 1H) 4,44(td, 2H) 4,77(brs, 1H) 5,04(s, 2H) 6,42(tt, 1H) 6,83(m, 1H) 6,86(d, 1H) 6,86(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,47(dd, 1H) 7,61(d, 1H) 7,80(d, 1H) 8,03(s, 1H)
17		4-[3-(3,4-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-d_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);

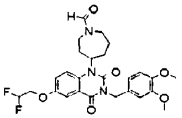
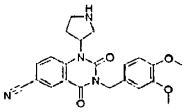
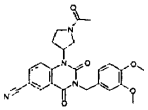
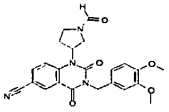
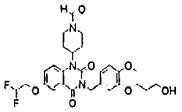
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			7,43 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 9,95 (s a, 1H)
18		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (d, 2H); 2,06 (td, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,65 (cd, 2H); 2,85 (d, 2H); 3,70 (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)
19		hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,86(d, 2H) 2,83(m, 2H) 3,12(t, 2H) 3,37(m, 2H) 3,70(s, 6H) 4,76(brs, 1H) 5,03(s, 2H) 6,83(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(d, 1H) 7,21(dd, 1H) 7,44(d, 1H) 7,70(d, 1H) 8,70(brs, 2H) 9,91(s, 1H)
20		N-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ pm1,75(d, 1H) 1,78(d, 1H) 1,86(s, 3H) 2,40(qd, 1H) 2,53(qd, 1H) 2,79(t, 1H) 3,25(t, 1H) 3,69(s, 3H) 3,70(s, 3H) 3,80(d, 1H) 4,29(d, 2H) 4,31(d, 1H) 4,77(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,80(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,96(d, 1H) 7,65(dd, 1H) 7,76(d, 1H) 7,96(d, 1H) 8,02(s, 1H) 8,46(t, 1H)
21		hidrocloruro de 6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_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)
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-d_6) δ ppm 1,67-1,79¨(m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,36-2,47(m, 1H); 2,51-2,61(m, 1H); 2,73 (t, 1H); 3,27(t, 1H); 3,71(s, 6H); 3,93 (d, 1H); 4,11-4,15 (m, 2H); 4,52 (d, 1H); 4,78 (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-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,73-1,83 (m, 2H); 2,36-2,45 (m,, 1H); 2,48-2,57 (m, 1H); 2,77-2,84 (m, 1H); 3,23-3,29 (m, 1H); 3,70 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,81(d, 1H); 4,31(d, 1H); 4,37(d, 2H); 4,77(s a, 1H); 5,04 (s, 2H); 6,82 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,98 (d, 1H);

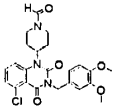
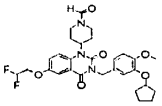
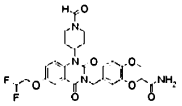
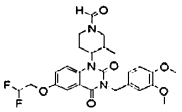
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			7,67(dd, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,62 (t, 1H)
24		N-{[1-(1-acetillpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67-1,78 (m, 2H) 2,05(s, 3H) 2,35-2,48(m, 1H) 2,53-2,62 (m, 1H) 2,72 (t, 1H) 3,25 (t, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,93 (d, 1H) 4,37 (d, 2H) 4,52 (d, 1H)
		il]metil}formamida	4,75 (brs, 1H) 5,04 (s, 2H) 6,82 (dd, 1H) 6,86 (d, 1H) 6,98 (d, 1H) 7,67 (dd,1 H) 7,78 (d,1 H) 7,99 (d, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,63 (t, 1H)
25		N-{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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)
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-d_6) δ ppm 1,86-1,97(m, 3H); 2,54-2,62 (m, 1H); 2,85-2,92 (m, 1H); 3,31-3,35 (m, 1H); 3,37-3,42 (m, 1H); 3,71(s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,73-3,78 (m,1H); 3,76 (t, 1H); 4,45 (td, 2H); 4,87(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-d_6) δ ppm 2,25-2,32 (m, 1H); 2,42-2,48 (m, 1H); 3,11-3,19 (m, 1H); 3,38-3,45 (m, 1H); 3,58-3,64 (m, 1H); 3,65-3,72 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,71(s, 3H); 4,45 (td, 2H); 5,05-5,12 (m, 2H); 5,47-5,54 (m, 1H); 6,42 (tt, 1H); 6,82-6,88 (m, 2H); 7,01(s, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,71(d, 1H); 8,87(s a, 1H)

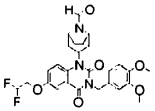
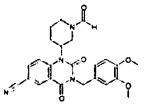
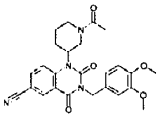
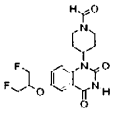
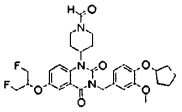
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
28		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,52-1,62 (m, 0,5H); 1,64-1,73 (m, 0,5H); 1,75-1,84 (m, 1H); 1,84-1,90 (m, 1H); 2,54-2,67(m, 1,5H); 3,05 (t, 0,5H); 3,59 (t, 0,5H); 3,70 (s, 3,5H); 3,70 (s, 3H); 3,77(dd, 0,5H); 4,06 (t, 0,5H); 4,17-4,27(m, 1H); 4,31(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)
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-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,55-1,65 (m, 0,5H); 1,67-1,89 (m, 2,5H); 1,99 (s, 1,5H); 2,06 (s, 1,5H); 2,52-2,65 (m, 1H); 3,06 (t, 0,5H); 3,30-3,37 (m, 0,5H); 3,52 (t, 0,5H); 3,70 (s, 3H); 3,71(s, 3H); 3,52 (t, 0,5H); 3,84 (d, 0,5H); 3,91 (d, 0,5H); 4,09 (t, 0,5H); 4,28 (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-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 2,18-2,27 (m, 1H); 2,36-2,46 (m, 1H); 3,41-3,48 (m, 0,5H); 3,53-3,60 (m, 0,5H); 3,63-3,73 (m, 1,5H); 3,85-3,95 (m, 1,5H); 4,43 (td, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,38-5,45 (m, 0,5H); 5,46-5,54 (m, 0,5H); 6,41 (tt, 1H); 6,82-6,88 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,46 - 7,51 (m, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,66 (d, 0,5H); 7,72 (d, 0,5H); 8,16 (s, 0,5H); 8,20 (s, 0,5H)
31		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,98(s, 1,5H) 2,04(s, 1,5H) 2,17-2,25(m, 0,5H) 2,27-2,35(m, 0,5H) 2,57-2,66(m, 1H) 3,40-3,45(m, 0,5H) 3 56-3,61(m, 0,5H) 3,70-3,78(m, 7,5H) 3,82-3,95(m, 1,5H) 4,48(td, 2H) 5,10(d, 2H) 5,45-5,58(m, 1H) 6,46(tt, 1H) 6,87-6,92(m, 2H) 7,05(dd, 1H) 7,53(td, 1H) 7,66(t, 1H) 7,72 (dd, 1H)

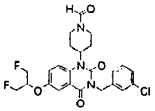
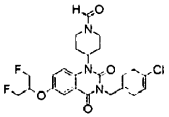
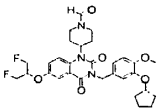
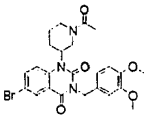
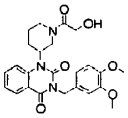
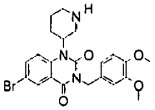
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
32		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,72-1,82 (m, 2H); 2,35-2,44 (m, 1H); 2,47-2,55 (m, 1H); 2,79 (td, 1H); 3,25 (td, 1H); 3,80 (d, 1H); 4,32 (d, 1H); 4,42 (td, 2H); 4,71 (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-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,80 (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)
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-d6); 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)
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-d_6) δ ppm 1,72-1,82 (m, 2H); 2,32-2,42 (m, 1H); 2,44-2,54 (m, 1H); 2,75-2,83 (m, 1H); 3,21-3,29 (m, 4H); 3,37-3,45 (m, 4H); 3,77 (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);

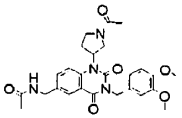
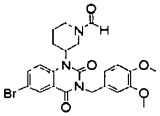
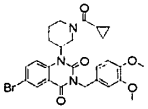
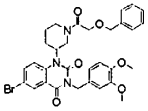
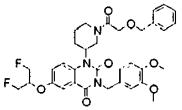
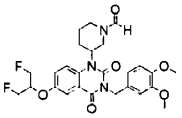
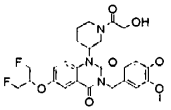
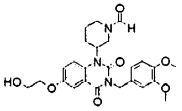
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			7,61 (d, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,81 (d, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,47 (t, 1H)
38		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76(dd, 2H) 2,37(s, 3H) 2,39-2,42(m, 1H) 2,50-2,54(m, 1H) 2,77-2,82(m, 1H) 3,19-3,30(m, 1H) 3,70(s, 6H) 3,79(d, 1H) 4,30(d, 1H) 4,76(brs, 1H) 5,02(s, 2H) 6,82(dd, 1H) 6,85(d, 1H) 6,97(d, 1H) 7,60(dd, 1H) 7,71(d, 1H) 7,89(s, 1H) 8,03(s, 1H)
39		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,70-1,80(m, 2H) 2,35-1,45(m, 1H) 2,47-2,56(m, 1H) 2,80(dt, 1H) 3,25(dt, 1H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 4,30(brd, 1H) 4,43(td, 2H) 4,77(brs, 1H) 4,96(s, 2H) 6,41(tt, 1H) 6,73(d, 1H) 6,78-6,82(m, 2H) 7,46(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,79(d, 1H) 8,03(s, 1H) 8,95 (s, 1 H)
40		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6) 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)
41		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29(t, 3H) 1,76(dd, 2H) 2,33-2,45(m, 1H) 2,50-2,56(m, 1H) 2,76-2,82(m, 1H) 3,21-3,31(m, 1H) 3,70(s, 3H) 3,79(brd, 1H) 3,94(q, 2H) 4,30(brd,1 H) 4,41(dt, 2H) 4,75(brs, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,81-6,86(m, 2H) 6,96(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,60(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
42		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,69-1,82 (m, 2H); 2,35-2,45 (m, 1H); 2,45-2,55 (m, 1H); 2,78 (t, 1H); 3,21-3,28 (m, 1H); 3,61 (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,

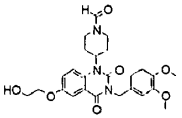
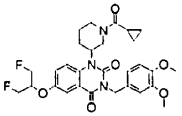
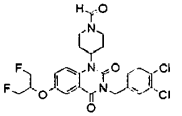
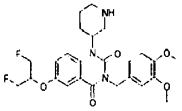
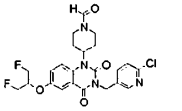
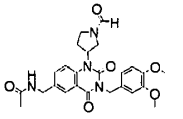
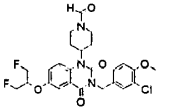
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			1H)
43		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,72-1,81 (m, 1H); 1,85 (d a, 1H); 1,86-2,03 (m, 2H); 2,47 (s a, 2H); 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-d_6) δ ppm 1,96-2,09 (m, 2H); 2,78-2,84 (m, 1H); 3,05-3,12 (m, 2H); 3,18-3,27 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 5,04 (s, 2H); 5,47-5,53 (m, 1H); 6,83 (s a, 2H); 6,99 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,47 (d, 1H)
45		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,91 (s, 1,5H); 1,98 (s, 1,5H); 2,14-2,22 (m, 0,5H); 2,25-2,32 (m, 0,5H); 2,43-2,50 (m, 0,5H); 2,52-2,58 (m, 0,5H); 3,31-3,39 (m, 0,5H); 3,50-3,55 (m, 0,5H); 3,63-3,73 (m, 7,5H); 3,79-3,87 (m, 1,5H); 5,00-5,06 (m, 2H); 5,43-5,55 (m, 1H); 6,82-6,90 (m, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,84 (dd, 1H); 8,17 (dt, 1H); 8,43 (dd, 1H)
46		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpirrolidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 2,19-2,27 (m, 1H); 2,36-2,43 (m, 1H); 3,43-3,47 (m, 0,4H); 3,53-3,59 (m, 0,6 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)
47		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,72-1,79(m, 2H) 1,82(q, 2H) 2,36-2,44(m, 1H) 2,49-2,55(m, 1H) 2,78(td, 1H) 3,25(td, 1H) 3,51-3,54(m, 2H) 3,70(s, 3H) 3,76-3,80(m, 1H) 3,95(t, 2H) 4,28-4,32(m, 1H) 4,41(td, 2H) 4,47(t, 1H) 4,75(s, 1H) 5,01(s, 2H) 6,39(tt, 1H) 6,81-

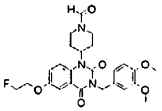
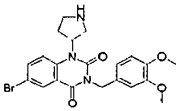
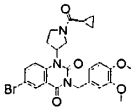
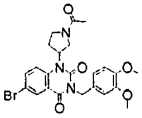
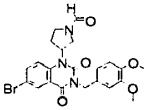
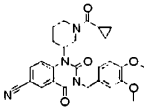
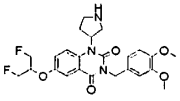
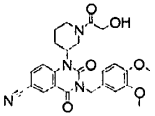
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			6,86(m, 2H) 6,96-6,97(m, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,59(d, 1H) 7,77(d, 1H) 8,02(s, 1H)
48		4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78-1,88 (m, 2H); 2,34-2,44 (m, 1H); 2,46-2,56 (m, 1H); 2,80 (t, 1H); 3,25 (t, 1H); 3,71 (s, 6H); 3,80 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,71 (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)
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-d_6) δ ppm 1,5-1,6 (m, 2H); 1,63-1,71 (m, 3H); 1,68-1,78 (m, 1H); 1,78-1,98 (m, 3H); 2,35-2,46 (m, 1H); 2,47-2,57 (m, 1H); 2,79 (dt, 1H); 3,26 (dt, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,79 (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-d_6) δ ppm 1,72-1,82 (m, 2H); 2,35-2,45 (m, 1H); 2,46-2,56 (m, 1H); 2,79 (td, 1H); 3,25 (td, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,43 (td, 2H); 4,76 (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)
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-d_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)

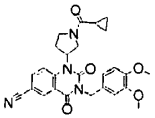
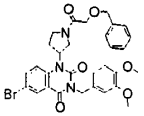
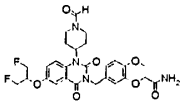
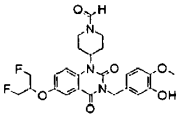
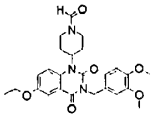
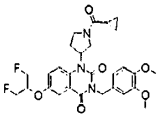
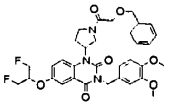
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
52		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carbaldehído	1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,85-1,95(m, 4H) 2,18(t, 2H) 2,27-2,33(m, 1H) 2,34-2,41(m, 1H) 3,70(s, 1H) 3,71(s, 1H) 4,25-4,29(m, 1H) 4,40(td, 2H) 4,50-4,54(m, 1H) 4,55(br,s,, 1H) 5,05(s, 2H) 6,38(tt, H) 6,80(d, 1H) 6,85(d, 1H) 6,98(s, 1H) 7,45(dd, 1H) 7,56(d, 1H) 7,58(d, 1H) 8,12(s, 1H)
53		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) mezcla de dos isómeros δ ppm 1,52-1,63 (m, 0,5H); 1,65-1,73 (m, 0,5H); 1,74-1,83 (m, 1H); 1,87-1,93 (m, 1H); 2,54-2,64 (m, 1,5H); 3,06 (dt, 0,5H); 3,57 (t, 0,5H); 3,70 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,79 (dd, 0,5H); 4,03 (t, 0,5H); 4,20 (d, 0,5H); 4,30 (d, 0,5H); 4,38 (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-d_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)
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-d_6) δ ppm 1,73-1,82 (m, 2H); 2,36-2,44 (m, 1H); 2,44-2,55 (m, 1H); 2,79 (td, 1H); 3,25 (td, 1H); 3,80 (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

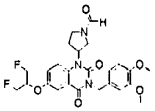
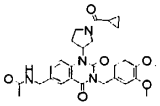
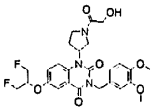
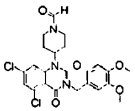
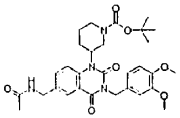
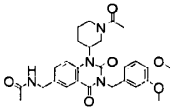
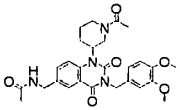
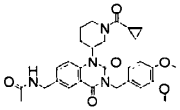
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
57		4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 492
58		4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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
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

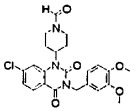
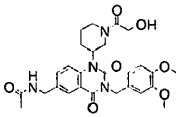
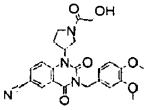
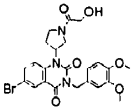
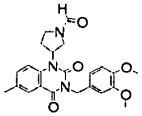
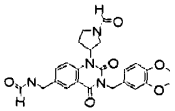
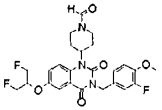
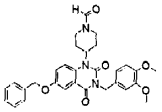
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
64		N-{[1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida	LCMS m/z [MH]+ 495
65		3-[6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 502
66		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonil)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
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

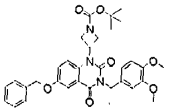
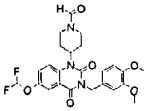
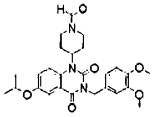
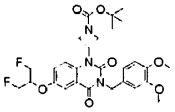
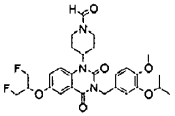
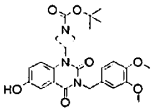
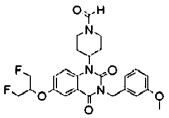
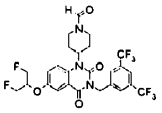
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
72		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+484
73		1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	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
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

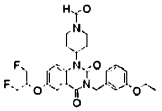
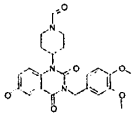
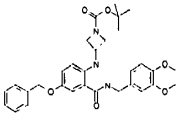
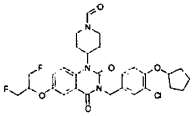
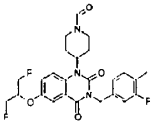
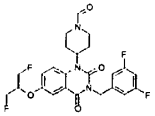
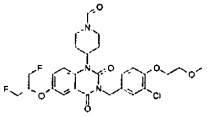
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
79		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 486
80		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[pirrolidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH]+ 460
81		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH]+ 528
82		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH]+ 502
83		3-[6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 488
84		1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH]+ 489
85		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-pirrolidin-3-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH]+ 476
86		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH]+ 479

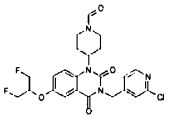
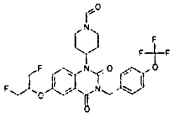
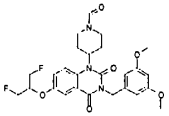
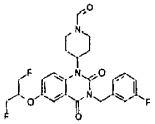
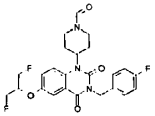
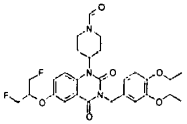
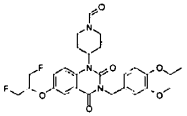
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
87		1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH]+ 475
88		1-{1-[(benciloxi)acetil]pirrolidin-3-il}-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH]+ 608
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
92		1-[1-(ciclopropilcarbonil)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

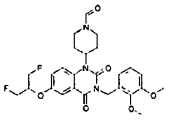
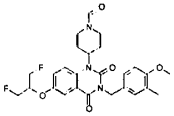
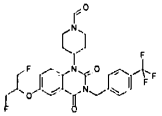
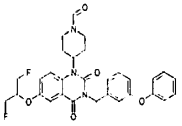
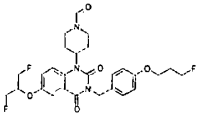
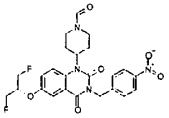
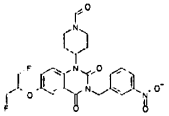
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
94		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 504
95		N-({1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}metil)acetamida	LCMS m/z [MH]+ 521
96		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-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
98		3-{6-[(acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [M+Na]+ 589
99		N-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida	LCMS m/z [MH]+ 495
100		N-{[1-(1-acetilpiperidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida	LCMS m/z [MH]+ 509
101		N-({1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}metil)acetamida	LCMS m/z [MH]+ 535

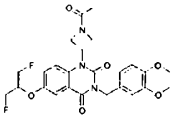
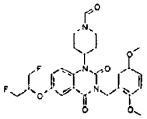
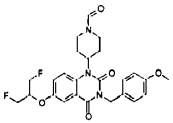
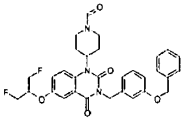
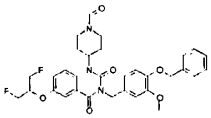
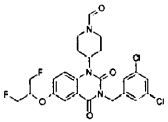
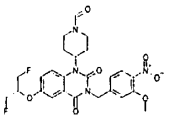
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
102		4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 458
103		N-({3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}metil)acetamida	LCMS m/z [MH]+ 525
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
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

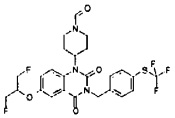
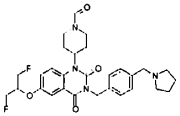
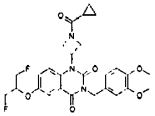
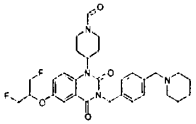
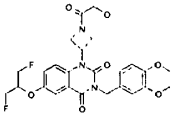
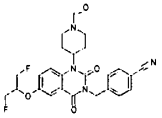
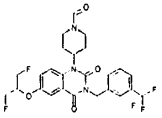
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
110		3-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH]+ 574
111		4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 490
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]azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH]+ 562
114		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 546
115		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]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 [M]+ 564

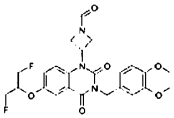
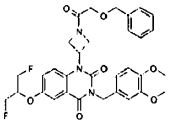
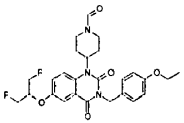
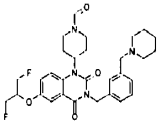
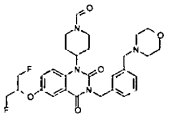
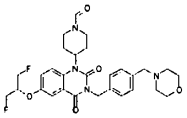
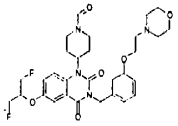
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
118		4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 502
Compuesto No	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	MASA LCUVMS MH+
119		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	490
123		4-[3-(3,5-difluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	494
124		4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	566

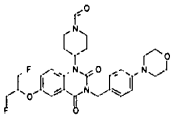
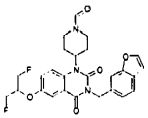
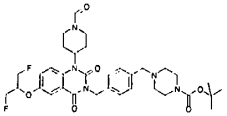
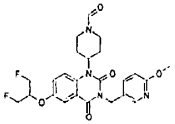
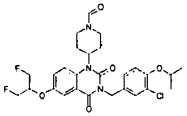
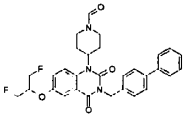
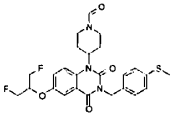
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
125		4-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	493
126		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

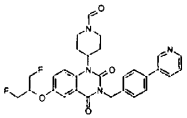
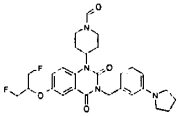
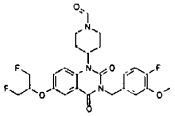
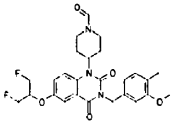
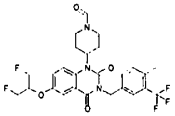
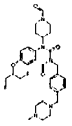
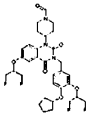
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
132		4-[3-(2,3-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
133		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxi-3-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

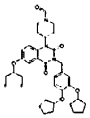
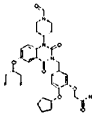
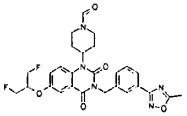
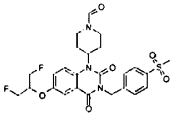
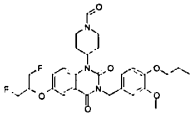
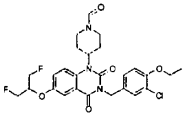
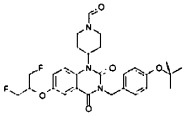
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
139		1-(1-acetilazetidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	504
140		4-[3-(2,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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
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

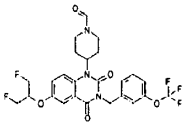
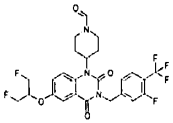
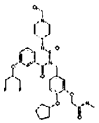
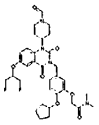
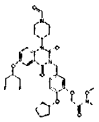
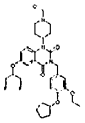
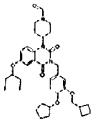
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
146		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]bencil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
147		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

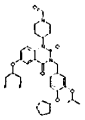
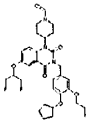
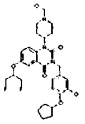
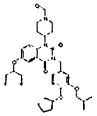
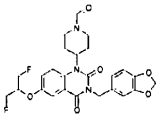
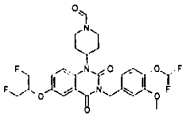
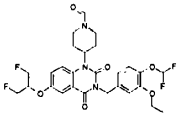
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
153		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidin-1-carbaldehído	490
154		1-{1-[(benciloxi)acetil]azetidin-3-il}-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	610
155		4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	502
156		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
157		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	557
158		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	557
159		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587

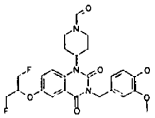
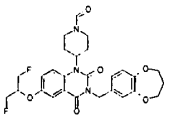
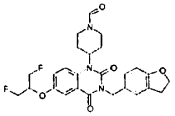
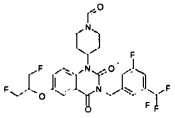
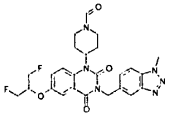
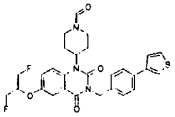
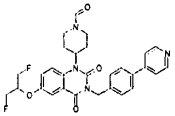
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
160		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	543
161		4-[3-(1-benzofur-6-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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

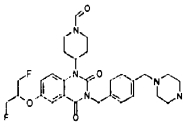
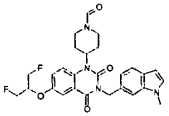
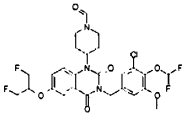
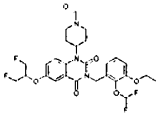
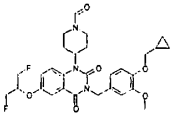
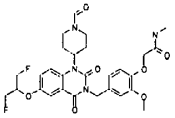
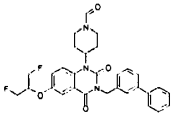
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
167		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
168		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-pirrolidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

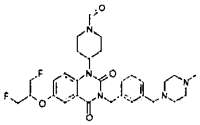
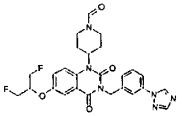
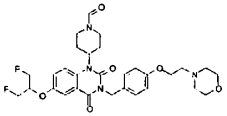
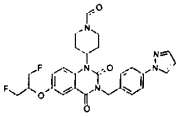
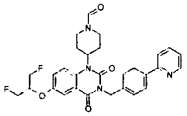
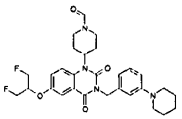
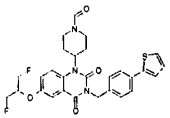
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
174		3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)bencil]-1-(1-etenilpiperidin-4-il)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	626
175		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acetamida	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
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

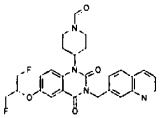
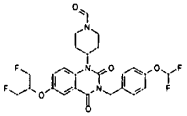
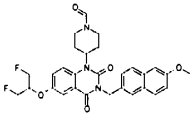
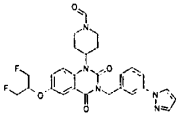
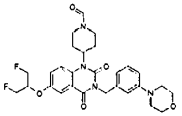
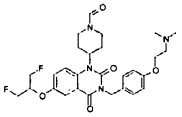
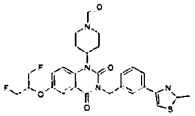
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
181		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	542
182		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

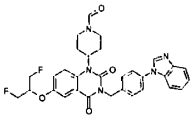
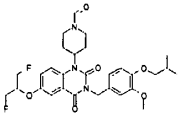
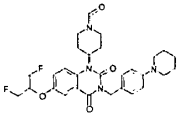
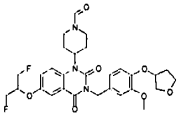
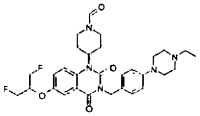
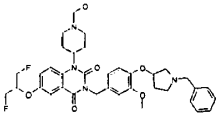
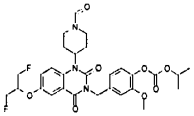
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
188		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	600
189		4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

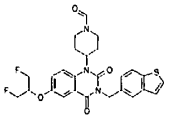
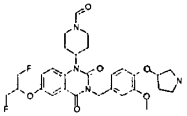
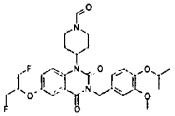
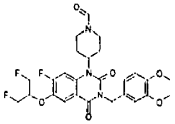
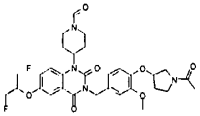
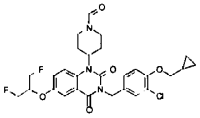
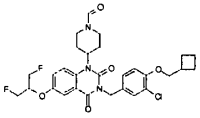
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
195		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	504
196		4-[3-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	530
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

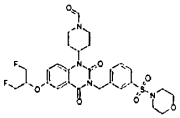
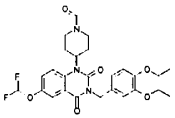
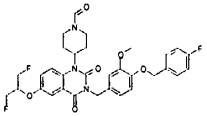
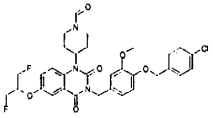
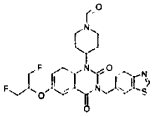
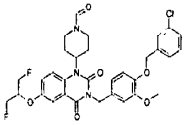
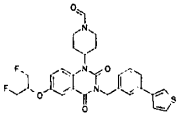
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
202		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555
203		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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

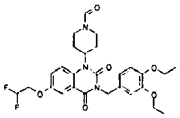
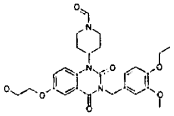
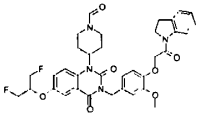
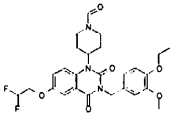
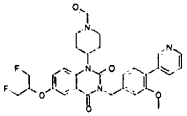
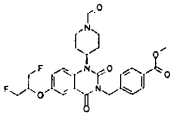
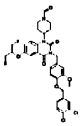
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
209		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
210		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	525
211		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587
212		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	524
213		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
214		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
215		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540

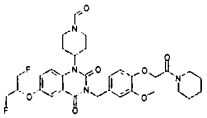
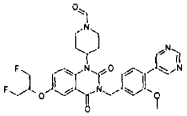
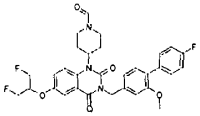
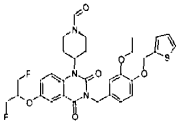
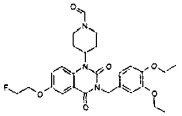
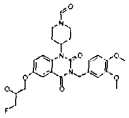
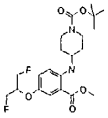
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
216		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	509
217		4-{3-[4-(difluorometoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

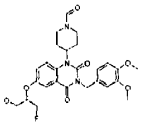
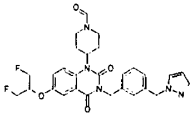
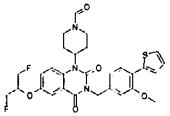
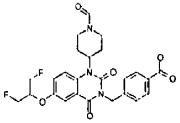
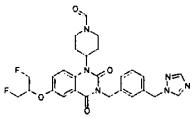
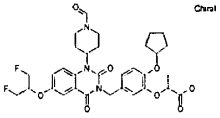
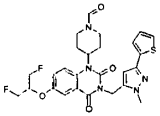
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
223		4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	574
224		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	560
225		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
226		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	574
227		4-{3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
228		4-[3-{4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
229		carbonato de 4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenilo y de 1-metiletilo	590

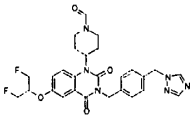
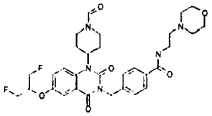
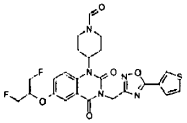
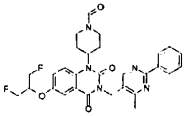
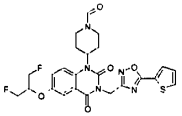
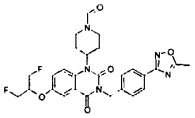
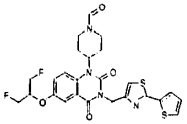
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
230		4-[3-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	514
231		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

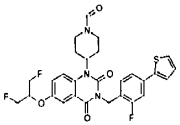
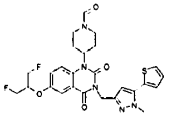
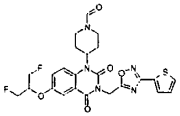
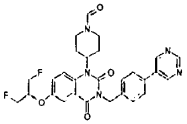
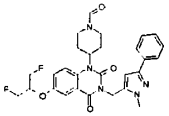
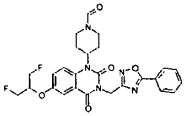
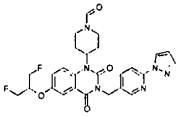
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
237		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	607
238		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(difluorometoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
239		4-[3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	612
240		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
241		4-[3-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	515
242		4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
243		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540

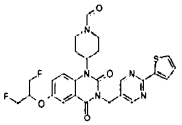
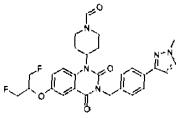
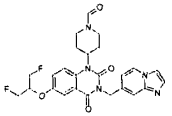
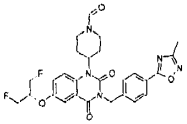
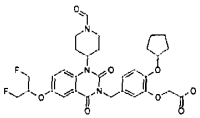
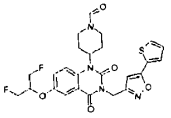
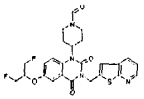
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
244		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532
245		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	498
246		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

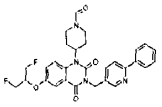
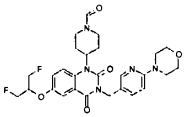
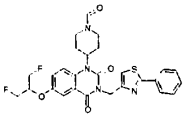
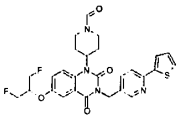
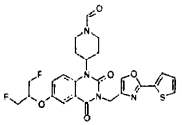
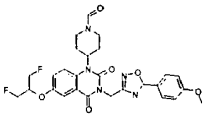
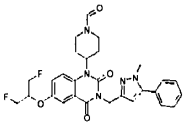
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
251		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	629
252		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-pirimidin-5-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
257		4-({4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(metoxicarbonil)fenil}amino)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	429

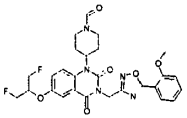
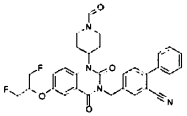
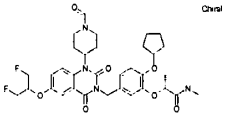
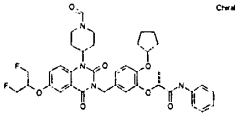
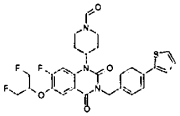
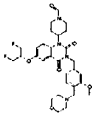
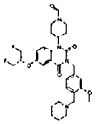
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
258		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	516
259		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-pirazol-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

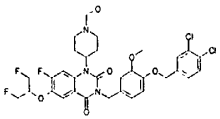
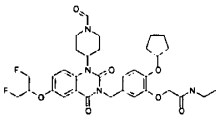
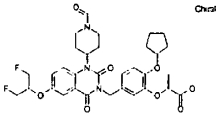
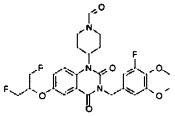
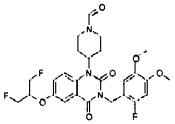
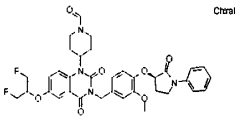
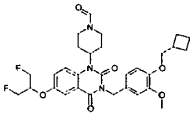
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
265		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	539
266		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida	614
267		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
268		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(4-metil-2-fenilpirimidin-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
269		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
270		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
271		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	547

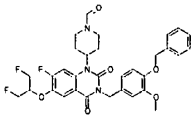
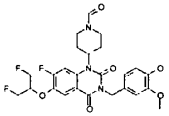
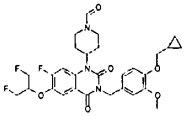
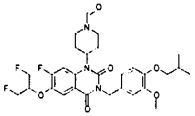
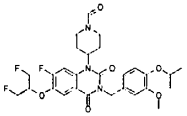
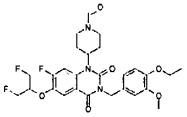
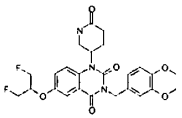
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
272		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(2-fluoro-4-tiofen-2-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
273		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

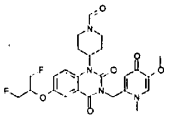
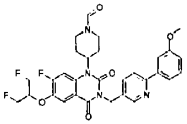
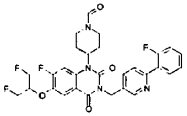
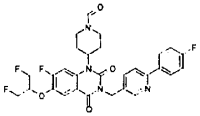
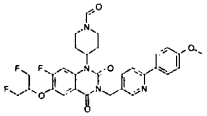
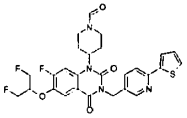
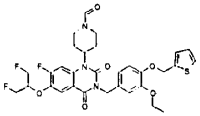
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
279		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-ilpirimidin-5-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	542
280		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-carbaldehído	538
281		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(imidazo[1.2-a]piridin-7-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	598
282		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
283		ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]acético	616
284		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-ilisoxazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	531
285		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2.3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	514

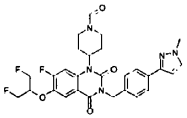
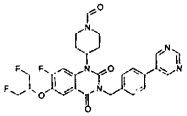
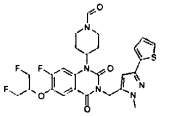
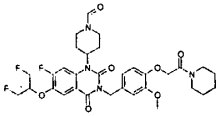
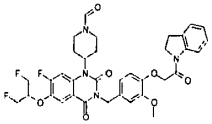
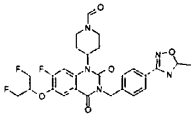
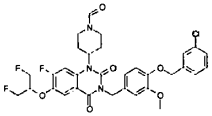
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
286		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
287		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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

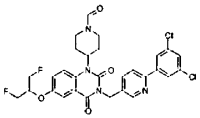
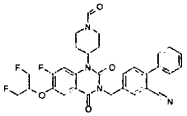
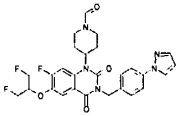
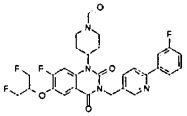
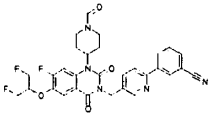
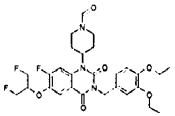
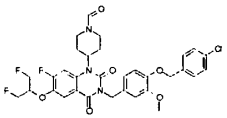
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
293		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556
294		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo	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
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

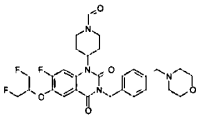
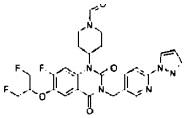
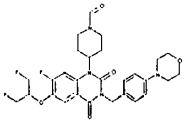
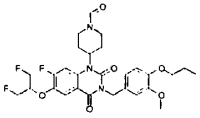
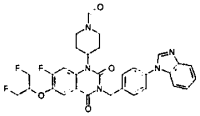
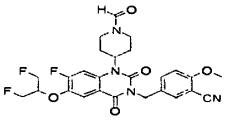
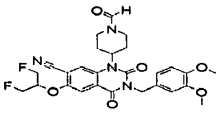
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
300		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
301		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-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
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

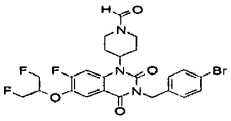
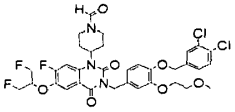
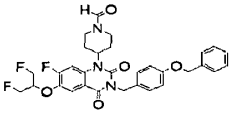
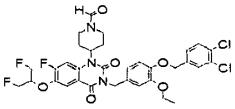
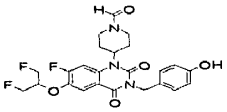
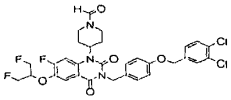
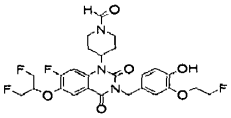
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
307		4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	612
308		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

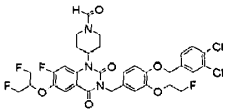
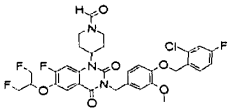
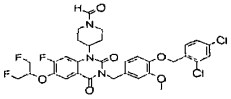
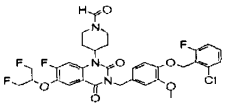
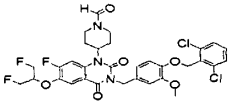
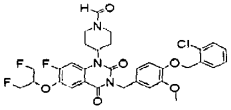
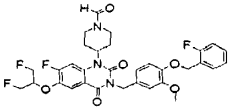
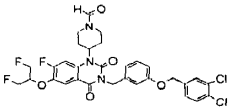
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
314		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(5-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	519
315		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-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
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

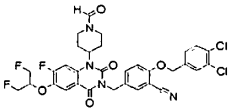
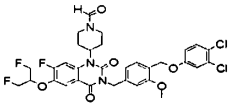
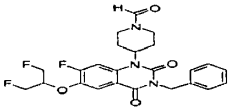
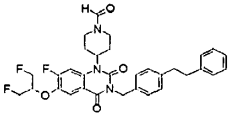
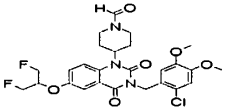
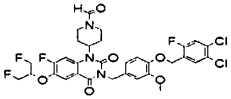
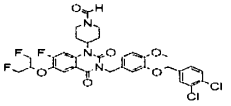
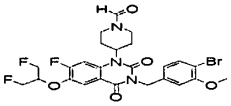
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
321		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556
322		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	554
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

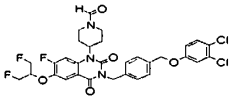
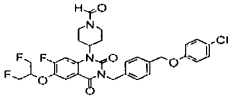
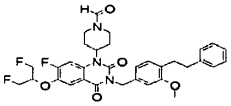
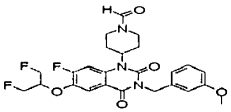
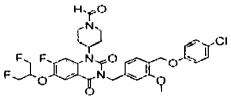
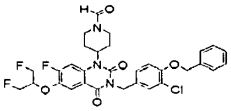
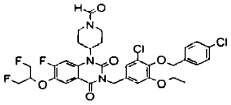
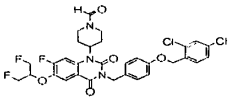
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
328		4-[3-{[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	603
329		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo	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

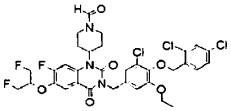
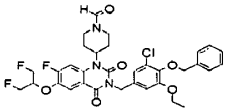
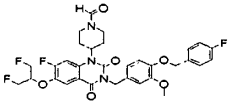
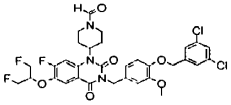
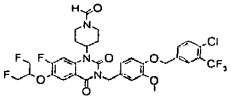
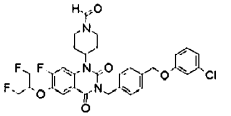
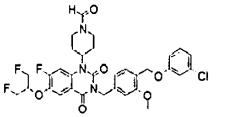
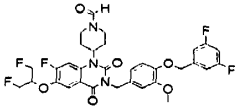
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
335		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	575
336		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	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
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

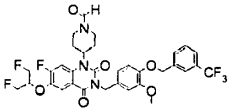
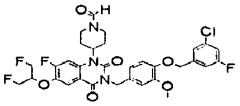
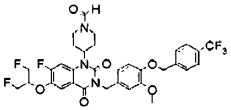
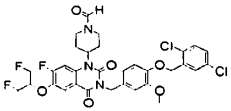
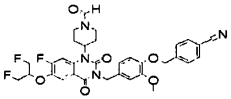
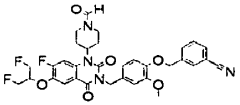
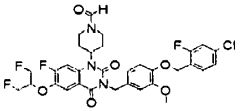
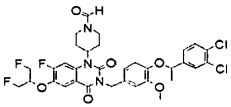
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
342		4-[3-(4-bromobencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	554
343		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-metoxietoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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
347		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
348		4-{7-fluoro-3-[3-(2-fluoroetoxi)-4-hidroxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	554

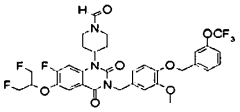
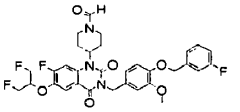
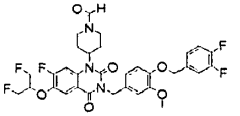
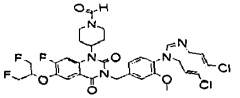
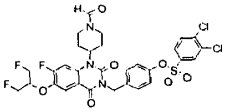
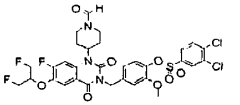
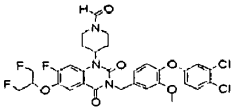
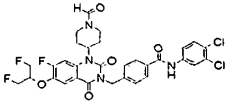
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
349		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	712
350		4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-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
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

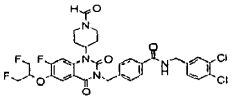
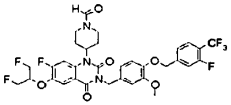
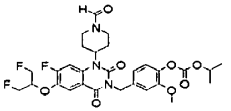
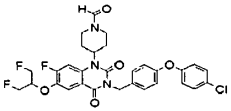
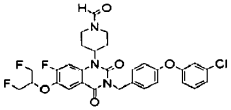
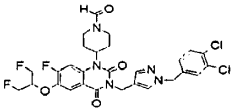
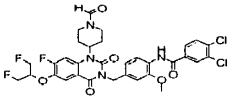
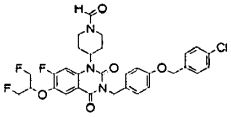
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
357		2-[(3,4-diclorobencil)oxi]-5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzonitrilo	675
358		4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pip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

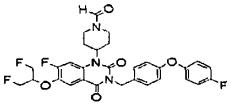
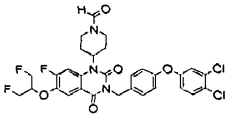
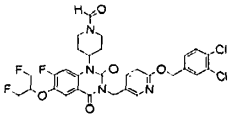
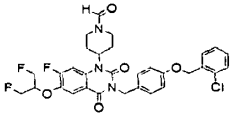
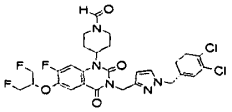
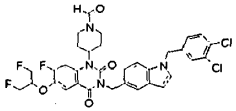
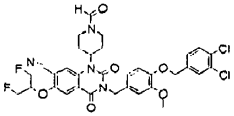
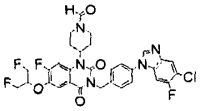
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
365		4-[3-{4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	650
366		4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	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
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

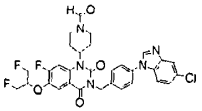
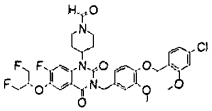
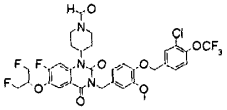
N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
373		4-[3-{3-cloro-4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-5-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	728
374		4-{3-[4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	660
375		4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
376		4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
377		4-[3-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	714
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

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
381		4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	680
382		4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
383		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	680
384		4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
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

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
389		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	696
390		4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
391		4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	648
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
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

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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
401		4-{3-[4-(3-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	602
402		4-[3-{[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	624
403		3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida	693
404		4-[3-{4-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
405		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	586
406		4-{3-[4-(3,4-diclorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	636
407		4-[3-({6-[(3,4-diclorobencil)oxi]piridin-3-il}metil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	651
408		4-[3-{4-[(2-clorobencil)oxi]bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
409		4-[3-{[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-3-il]metil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	624
410		4-[3-{[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indol-5-il]metil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	673
411		3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo	687
412		4-{3-[4-(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	644

N° de Compuesto	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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 conformes a la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que han demostrado su interés como sustancias terapéuticamente activas.

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

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

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

Material

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

Enzima

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

Disoluciones de compuestos según 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 disoluciones se diluyen en cascada después en DMSO para obtener las disoluciones de las concentraciones deseadas. Estas últimas se diluyen por veinte en el tampón de ensayo para dar soluciones al 5 % de DMSO. Estas últimas se diluyen finalmente por cinco en el ensayo enzimático.

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

Ensayo enzimático PDE7

El ensayo se realiza en tubos Eppendorf de 1,5 ml que contienen concentraciones 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de suero de buey, 0,063 µCi de [^{3}H]-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 del 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. Se incluyen blancos (reacción parada inmediatamente después de la adición de la enzima) en cada experimento. Las muestras se centrifugan a 10.000xg durante 1 minuto y una parte alícuota de 10 µl de sobrenadante se deposita a 2 cm del borde inferior de una hoja de PEI celulosa en la que se han depositado previamente 10 µg de AMPc y 10 µg de 5'-AMP. Para facilitar la migración y el cortado posterior de las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP, se delimitan 18 vías de migración de 1 cm de ancho por placa raspando la celulosa con una espátula sobre 1 mm de ancho. Las placas se desarrollan en toda su longitud con una solución 0,30 M de LiCl en agua por cromatografía ascendente. El 5'-AMP (Rf = 0,20) y el AMPc (Rf = 0,47) se visualizan bajo luz U.V. a 254 nm. Las bandas de PEI celulosa que contienen el 5'-AMP se cortan y el nucleótido se extrae cuantitativamente en viales de contaje con 2 ml de una solución que contiene una concentración 16 M de ácido fórmico y 2 M de formiato de amonio en agua (agitador giratorio durante 15 min). Después de añadir 10 ml de líquido de centelleo (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la radiactividad se cuenta mediante un contador de centelleo líquido (modelo 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 los tratados).

El porcentaje de inhibición de la PDE7 a una concentración dada del compuesto ensayado (inhibidor) se calcula mediante la ecuación: I% = [valor medio de los controles – valor medio de los tratados] x 100 / [valor medio de los controles – valor medio de los blancos].

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 las quinazolinodionas siguientes inhiben la PDE7 con los valores de CI_{50} indicados a conitinuación:

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-tetrahidroquinazolin-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 según la invención frente a 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 inhibidor 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 hipercinéticos, 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), según la invención, pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de un medicamento destinado(s) al tratamiento y/o a la prevención de trastornos neurológicos, que pueden traducirse en anomalías del movimiento o trastornos motores, asociados a una patología elegida entre disquinesias, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano post-encefalítico, distonías dopa-sensibles, síndrome de Shy-Drager, síndrome de trastornos de movimientos periódicos de las extremidades (PLMD), síndrome de movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas (RLS).

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 entiende 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 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 déficit mnésicos;

asociados con la enfermedad de Parkinson, en particular (i) 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 (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 (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 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 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 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 compuesto de la fórmula (I) según 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 profesional.

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 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 soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, 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 invención, en forma de comprimido, puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto n° 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
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

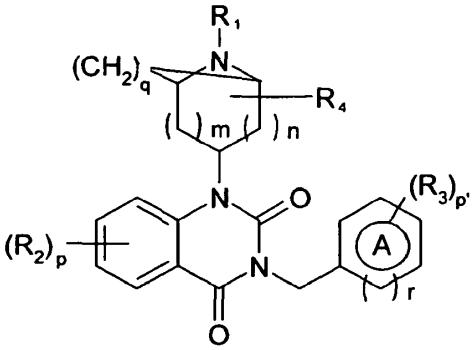
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,5 mg a 800 mg de principio activo por individuo, más particularmente de 0,5 mg a 200 mg, según la forma galénica.

Puede haber casos en los que sean apropiadas unas dosis más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

El tratamiento y/o la 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)



(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 hidroxi,

. 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 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 (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios grupos hidroxi, 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 hidroxi,

■ un grupo ciano,

■ un grupo $–SCF_3$,

■ un grupo nitro,

■ un grupo oxo,

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

■ 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 (C1-C6), por uno o varios átomos de halógeno o por un grupo alcoxi (C1-C6),

■ 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 átomo(s) de halógeno,

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

- un grupo heteroarilo,

- uno o varios grupos hidroxi 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 con un grupo CO(O)Ra, o con un grupo (C_1-C_6) alquilo, siendo Ra tal como se ha definido precedentemente,

■ un grupo -C(O)NRbRc, 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 (C_1-C_6), 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 hidroxi,

- uno o varios átomo(s) de halógeno,

- un grupo alcoxi (C_1-C_6),

- 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

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

■ 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 (C_1-C_6),

- un grupo oxo,

- uno o varios átomo(s) de halógeno, y/o

- un grupo alquilo (C_1-C_6), pudiendo estar él mismo sustituido 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 (C_1-C_6), 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 hidroxi 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:

- uno o varios grupos oxo y/o

- uno o varios grupos arilo opcionalmente sustituidos 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

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);

- 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 hidroxi, 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_3-C_6),

. un grupo alcoxi (C_2-C_6),

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

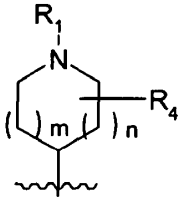
- Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno ;

o Rb y Rc 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, 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;

- 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:



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

- r representa el valor 0 ó 1;

en forma de base o de sal de adición de un ácido;

para la preparación de un medicamento destinados al tratamiento y/o a la prevención de trastornos psiquiátricos y de trastornos neurológicos entre los que se encuentras trastornos psiquiátricos que se eligen entre ansiedad, depresión, trastornos del humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis, trastornos asociados a la esquizofrenia, trastornos de falta de atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hipercinéticos, trastornos asociados a la utilización de sustancias psicotropas, particularmente en el caso de un abuso de una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia alcohólica y/o la dependencia nicotínica, migraña, estrés, trastornos asociados a las enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos mnésicos, trastornos cognitivos, en particular demencias seniles, trastornos asociados a la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de atención o de vigilancia, isquemia, trastornos asociados a los traumatismos craneales, trastornos asociados a las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, incluyendo corea y corea de Huntington y los trastornos neurológicos que se traducen en anomalías del movimiento o trastornos motores, asociadas a una patología elegida entre disquinesias, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano post-encefalítico, distonías dopa-sensibles, síndrome de Shy-Drager, síndrome de trastornos de movimientos periódicos de las extremidades (PLMD), síndrome de movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), síndrome de Tourette y el síndrome de las piernas inquietas (RLS).

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que las anomalías de movimiento o los trastornos motores están asociados con la enfermedad de Parkinson.

3. Utilización según la reivindicación 2, 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.

4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, (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 déficit mnésicos; (b) en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la enfermedad de Parkinson, en particular (i) 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 fondo.

5. Utilización según la reivindicación 1, 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.

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

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

8. 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-Rb, siendo Rb tal como se ha definido en la reivindicación 1.

9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que R_2 representa un grupo –ORa, siendo Ra tal como se define en la reivindicación 1.

10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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)Rb, siendo Rb tal como se define en la reivindicación 1.

11. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que A es un fenilo, R_1 es un grupo –C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen cada uno 1 y R_2 representa –ORa, siendo Ra tal como se define en la reivindicación 1.

12. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que A es un fenilo, R_1 es un grupo –C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen cada uno 1, p=1 y R_2 representa un metilo sustituido por un grupo -NH-CO-Rb, siendo Rb tal como se define en la reivindicación 1.

13. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que A es un fenilo, R_1 es un grupo –C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen cada uno 1, p es igual a 2, uno de los R_2 es –ORa, siendo Ra tal como se define en las reivindicaciones 1 ó 2 y el otro de los R_2 es un átomo de halógeno.

14. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el grupo R_2 está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo--1,2,3,4-tetrahidroquinazolina 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-tetrahidroquinazolina, estando dicho compuesto de fórmula (I) en forma de base, hidrato, solvato, o sus mezclas.

15. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) se elige entre los compuestos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n°22 : hidrocloruro 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-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida

n°24 : N-{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}formamida

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

n° 51 : 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído

n° 52 : 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carbaldehído

n° 56 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 57 : 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°58 : 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 59 : 4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 72 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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-carbaldehído

n°78 : 4-[3-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 79 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 89: 2-[5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]acetamida

n° 90 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 91: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n°97 : 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 102: 4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 108 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-carbaldehído

n°111 : 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 112 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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-(3-fenoxibencil)-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

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

n° 183 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida

n°184 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida

n° 185 : 2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

n° 186 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 188 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 189 : 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

n° 194 : 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 200 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 201 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

n° 206 : 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 207 : 2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]-N-metilacetamida

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

n° 215 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 216 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n° 258 : 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(hidroximetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 263: ácido (2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]propanoico

n° 264 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 270 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 275: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 276 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 278 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 286 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 287 : 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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-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

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

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

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

n° 307 : 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 308 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 309: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído n° 310: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 311 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4- (1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 312 : 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

n° 315: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[6-(3metoxifenil)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-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 321 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-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

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

n° 331: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 332: 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo

n° 333 : 4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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

n° 336: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 337 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

n° 338 : 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n° 362 : 4-[3-{4-[(4,5-dicloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído n° 369 : 4-[3-{4-[(4-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n° 403 : 3,4-dicloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenil]benzamida

en forma de base o de sal de adición a un ácido.