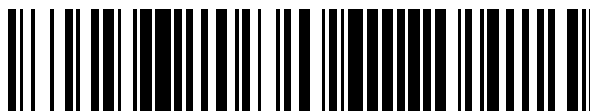


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 567**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008 E 08862034 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2205593**

54 Título: **Derivados de quinazolindiona, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas**

30 Prioridad:

**03.10.2007 FR 0706931**

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

**25.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CLAUSS, ANNIE;  
GLAESS, CHRISTOPHE;  
MARCINIAK, GILBERT;  
MUZET, NICOLAS;  
NAVE, JEAN-FRANÇOIS;  
SEYER, ANDRÉ y  
VIVET, BERTRAND**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 567 567 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).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolindiona, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas

5 La invención tiene como objetivo los derivados de quinazolindiona, sus procedimientos de obtención y sus aplicaciones terapéuticas.

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

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

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

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

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

30 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* (1993) 268, 12925-12932; Han *et al.*, *J Biol Chem* (1997) 272, 16152-16157; Wang *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun* (2000) 276, 1271-1277) y la PDE7B humana (Sasaki *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun* (2000), 271, 575-583; Gardner *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun* (2000) 272, 186-192) hidrolizan selectivamente el AMPc con constantes de Michaelis (Km) de 0,1 a 0,2  $\mu$ M y de 0,13 a 0,2  $\mu$ M, respectivamente. La parte catalítica de la PDE7B presenta aproximadamente un 67% de homología con la de la PDE7A.

40 Se conocen tres variantes de 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 también tres variantes recientemente (Giembycz y Smith, *Drugs Future* (2006) 31, 207-229).

45 Los perfiles de distribución tisular de PDE7A y PDE7B son muy diferentes, lo que sugiere que estas dos isoformas tienen funciones distintas desde el punto de vista fisiológico. Mientras que la PDE7A se expresa abundantemente en las células hematopoyéticas, los pulmones, la placenta, las células de Leydig, el bazo, los conductos 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* (2006) 31, 207-229). Sin embargo, en determinados tejidos se observa una co-expresión de los ARN mensajeros (ARNm) de la PDE7A y de la PDE7B. Es el caso de los osteoblastos (Ahlstrom *et al.*, *Cell Mol Biol Lett* (2005) 10, 305-319) y en determinadas regiones del cerebro: varias zonas de la corteza, el giro 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* (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri *et al.*, *Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185). Por el contrario, en determinadas zonas del cerebro, solamente se expresa una de las dos isoformas. Así, sólo están presentes los ARNm de PDE7A en numerosos núcleos del tronco cerebral. Asimismo, los ARNm de PDE7B están presentes en altas concentraciones en el núcleo accumbens y el núcleo dorsal motor del nervio vago mientras que los ARNm de PDE7A no se detectan (Miro *et al.*, *Synapse* (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri *et al.*, *Neuroscience* (2005) 132, 1173-1 185).

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

Physiol (2003) 284: L279-L289). La localización de la PDE7A en las células pro-inflamatorias y las células del sistema inmunitario y su papel potencial en la activación de los linfocitos T sugieren que los inhibidores selectivos de PDE7 podrían tener aplicaciones en el campo de las enfermedades asociadas a los linfocitos T y en el de las enfermedades de las vías pulmonares.

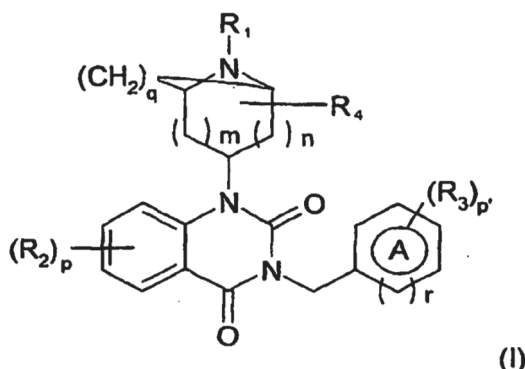
La proteína PDE7A está también presente en los linfocitos B y en la línea celular de linfocitos B WSU-CLL que proviene de un paciente que padece una leucemia linfocitaria crónica. El tratamiento de las células WSU-CLL por IC242, un inhibidor específico de PDE7, aumenta la expresión de la PDE7A (Lee *et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

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

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

La presente invención tiene en particular como objetivo los derivados de quinazolindiona, potentes inhibidores de PDE7, o inhibidores de PDE7 y de PDE8 según los derivados, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas.

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



en la que

- A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

- R<sub>1</sub> representa:

■ un átomo de hidrógeno,

■ -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho alquilo sustituido opcionalmente con:

\* uno o varios grupos hidroxilo,

\* un grupo benciloxi,

\* un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido con un arilo, o

\* un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

■ un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido;

- R<sub>2</sub> representa:
- un átomo de hidrógeno,
  - 5 ■ un átomo de halógeno,
  - un grupo ciano,
  - 10 ■ un grupo nitro,
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente con un -NH<sub>2</sub>, o bien con un grupo -NHC(O)R<sub>b</sub>,
  - un grupo -OR<sub>a</sub> en el que R<sub>a</sub> representa:
  - 15 \* un átomo de hidrógeno,
  - \* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupos ciano,
  - 20 \* un grupo alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
  - \* un grupo arilo;
  - R<sub>3</sub> representa:
  - 25 ■ un átomo de hidrógeno,
  - un átomo de halógeno,
  - 30 ■ un grupo hidroxilo,
  - un grupo ciano,
  - 35 ■ un grupo -SCF<sub>3</sub>,
  - un grupo nitro,
  - un grupo oxo,
  - 40 ■ un grupo -S(O)<sub>0-2</sub>-alquilo, un grupo -S(O)<sub>0-2</sub>-heterocicloalquilo, un grupo -O-SO<sub>2</sub>-arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
  - un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido en el alquilo terminal,
  - 45 ■ un grupo sulfonamida eventualmente sustituido,
  - un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 50 ■ un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido con:
  - 55 - uno o varios átomos de halógeno,
  - un grupo arilo, pudiendo estar sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos hidroxilo,
  - un grupo heteroarilo,
  - 60 - uno o varios grupos hidroxilo, que pueden estar sustituidos con un grupo arilo, a su vez eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o
  - un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con un grupo CO(O)R<sub>a</sub>, o con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - 65 ■ un grupo -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>,

- un grupo -C(O)ORc, o un grupo -O-C(O)ORc
- 5 ■ un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido con:
  - un grupo amino-alquilo,
  - un grupo amino-cicloalquilo,
  - 10 - un grupo cicloalquilo,
  - un grupo heterocicloalquilo,
  - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
  - 15 - uno o varios grupos hidroxil,
  - uno o varios átomos de halógeno,
  - 20 - un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)
  - un grupo -C(O)ORc,
  - un grupo -C(O)NRbRc,
  - 25 - un grupo oxo, y/o
  - un grupo arilo, a su vez eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -O- halogenoalquilo y/o con un grupo halogenoalquilo,
  - 30 ■ un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo, o un grupo -O-heterocicloalquilo, cada uno eventualmente sustituido con
    - un grupo arilo, a su vez eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
    - 35 - un grupo oxo,
    - uno o varios átomos de halógeno, y/o
    - 40 - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar él mismo sustituido con un grupo arilo y/o un grupo oxo,
    - un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo, o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando cada uno eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupos hidroxil o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
    - 45 ■ un grupo -N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con
      - uno o varios grupos oxo, y/o
      - 50 - uno o varios grupos arilo, eventualmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con un grupo SO<sub>2</sub>,
      - un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
      - 55 o bien R<sub>3</sub> forma con A un grupo heteroarilo policíclico eventualmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido con un grupo arilo, pudiendo estar él mismo sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
      - 60 - R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
      - Rb representa:
      - \* un átomo de hidrógeno,
      - 65

\* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o con un grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

5 \* un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

\* un grupo alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

10 \* un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

\* un grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

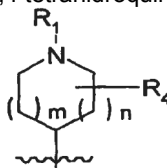
- R<sub>c</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido eventualmente con uno o varios átomos de halógeno;

15 o también R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heteroarilo policíclico, o un grupo heterocicloalquilo;

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

- p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 o 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, entonces los grupos R<sub>2</sub> están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros, y cuando p' es superior o igual a 2, entonces los grupos R<sub>3</sub> están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;

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



30 - r representa el valor 0 o 1.

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

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

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

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

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

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

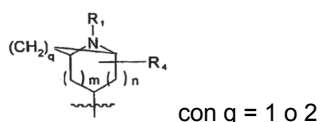
Según la presente invención, los N-óxidos de los compuestos que contienen una amina forman parte también de la invención.

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

60

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

- 5 - en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), los índices numéricos determinan el número posible de átomos de carbono presentes en una cadena o un anillo. Así, como ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo, como ejemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 5 átomos de carbono, o también (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede representar un anillo carbonado saturado que puede tener de 3 a 6 átomos de carbono;
- alcoxi: un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- 10 - alquinilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas. Por ejemplo, un grupo alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede representar un etinilo, propinilo, etc.;
- alquilo: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, terbutilo, pentilo;
- 15 - aminoalquilo: un grupo -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o también -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>;
- arilo: un sistema aromático monocíclico eventualmente sustituido que comprende de 5 a 14 miembros por anillo, preferentemente de 5 a 10 miembros por anillo. Como ejemplos de grupos arilos monocíclicos, se pueden citar el fenilo o el naftilo; el grupo arilo puede estar sustituido con un grupo que puede ser uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometililo, un grupo nitro, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-amino-alquilo o alquil-amino-cicloalquilo eventualmente sustituido, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo;
- 20 - arilo policíclico: un sistema aromático policíclico eventualmente sustituido que comprende de 5 a 14 miembros por anillo, preferentemente de 5 a 10 miembros por anillo y que comprende de 2 a 10 ciclos, de los cuales al menos uno de los anillos es aromático. Como ejemplo de grupos arilos policíclicos, se pueden citar aceantrileno, antraceno, azuleno, coroneno, rubiceno, naftaleno; el grupo arilo policíclico puede estar sustituido con un grupo que puede ser uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometililo, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo metilsulfonilo, un grupo alquil-amino-alquilo o alquil-amino-cicloalquilo eventualmente sustituido, un grupo alquil-amino-alcoxi o cicloalquil-amino-alcoxi o un grupo sulfonamida, por ejemplo;
- 25 - un ciclo con 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 anillo citado anteriormente es del tipo:



- 40 - cicloalquilo: un grupo alifático cíclico saturado que comprende de 3 a 8 átomos de carbono. Como ejemplo, se pueden citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo;
- halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo;
- 45 - halogenoalquilo: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
- heteroarilo: un sistema aromático monocíclico que comprende de 5 a 14 miembros, preferentemente de 5 a 10 miembros y que comprende de uno a varios heteroátomos, tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar en forma de N-óxidos. Por ejemplo, un heterociclo monocíclico puede ser un pirano, una pirazina, un pirazol, una piridazina, una piridina, una pirimidina, un pirrol, un isotiazol, un isoxazol, un furano, un imidazol, una morfolina, un tiofeno, un piperazina, una diazetidina, una dihidropirrolidina, una piperidina o un azepina, etc.; un heterociclo bicíclico puede ser una isoquinoleina, una pteridina, un cromano, etc; un heterociclo tricíclico puede ser una fenantrolina, un xanteno, etc.;
- 50 - heteroarilo policíclico: un sistema aromático policíclico eventualmente sustituido que comprende de 5 a 14 miembros por anillo, preferentemente de 5 a 10 miembros por anillo, y que comprende de 2 a 10 anillos, que comprende además de uno a varios heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre sobre al menos uno de los anillos, y de los cuales al menos uno de los anillos es aromático. Como ejemplo de grupos heteroarilos policíclicos, se pueden citar el indol, el benzofurano, el bencimidazol, el benzotiofeno, el benzotriazol, el benzotiazol, el benzoxazol, la quinolina, la isoquinolina, el indazol, la quinazolina, la ftalazina, la quinoxalina, la
- 55
- 60

naftiridina, el 2,3-dihidro-1H-indol, el 2,3-dihidro-benzofurano, el 2,3-dihidro-indeno, la tetra-hidroquinolina, la tetra-hidroisoquinolina, la tetra-hidroisoquinazolina;

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

10 - hidroxilo: un grupo -OH;

- nitro: un grupo -NO<sub>2</sub>;

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

- sulfonamida: grupo que responde a la fórmula SO<sub>2</sub>-N-alquilo o SO<sub>2</sub>-N-cicloalquilo, siendo alquilo y cicloalquilo tales como se han definido anteriormente;

20 - trifluorometilto se define por la fórmula -S-CF<sub>3</sub>,

Además, se entiende que en la presente descripción, cuando un átomo o un grupo están sustituidos o eventualmente sustituidos con uno o varios grupos o átomos definidos, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí, y ser portados, llegado el caso, por el mismo átomo o átomos diferentes.

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

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

35 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula (I) en la que R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular un metilo, sustituido con un grupo -NHC(O)Rb en el que Rb, los otros grupos e índices son tales como se han definido para el compuesto de la fórmula general (I).

40 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>2</sub> representa un grupo -ORa, siendo el grupo Ra y todos los demás grupos tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I).

45 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>2</sub> es un átomo de halógeno, o un ciano, o un hidrógeno, o un hidroxilo, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido con un -NH<sub>2</sub>, o bien con un grupo -NHC(O)Rb, siendo los demás grupos tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I).

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de fórmula general (I) en la que A es un fenilo, R<sub>1</sub> es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R<sub>2</sub> es -ORa, siendo Ra tal como se ha definido en la fórmula general (I).

50 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I) en la que A es un fenilo, R<sub>1</sub> es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, p es igual a 2, uno de los R<sub>2</sub> es -ORa, siendo Ra tal como se ha definido en la fórmula general (I) y el otro de los R<sub>2</sub> es un átomo de halógeno.

55 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos de la fórmula general (I) en la que A es un fenilo, R<sub>1</sub> es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R<sub>2</sub> es un metilo sustituido con un grupo -NH-CO-Rb, siendo Rb tal como se ha definido en la fórmula general (I).

60 Ventajosamente, en los compuestos de la fórmula (I), el grupo R<sub>2</sub> está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina. Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener también un grupo R<sub>2</sub> en la posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina.

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

65 En un modo particular de la invención, cuando p' = 2, entonces los dos grupos R<sub>3</sub> están en la posición 3 y 4 del núcleo A, y pueden ser diferentes uno del otro.



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

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

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

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

10

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

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

15

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

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

20

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

25

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

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

30

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

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

n° 23: N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]formamida

35

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

n° 25: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida

40

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

45

n° 35: 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoatodemetilo

n° 36: ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico

50

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

55

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

60

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

65

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

## ES 2 567 567 T3

- n° 47: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 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
- 10 n° 50: 2-(5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]-2-metoxifenoxi)acetamida
- n° 51: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído
- 15 n° 52: 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído
- n° 56: 4-[3-[4-(ciclopentiloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 n° 57: 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 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
- 30 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
- 35 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
- 40 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
- 45 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
- 50 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
- 55 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
- 60 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
- 65

- n° 116: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 n° 135: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n° 143: 4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 n° 145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n° 155: 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 n° 158: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 40 n° 160: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n° 165: 4-[3-(bifenilfenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 45 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
- 50 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
- 55 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
- 60 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
- 65 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35 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
- 40 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
- 45 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
- 50 n° 223: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 55 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
- 60 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
- 65

- 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 n° 245: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 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
- 30 n° 251: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletexi)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
- 35 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
- 40 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
- 45 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
- 50 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
- 55 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
- 60 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
- 65

- 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
- 5 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
- 10 n° 287: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 289: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35 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
- 40 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
- 45 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
- 50 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
- 55 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
- 60 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
- 65 n° 312: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído

- n° 315: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 n° 316: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 317: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 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-il-piridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 15 n° 320: 4-{3-[3-etoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 321: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 20 n° 322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pirimidin-5-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 323: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n° 324: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 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
- 35 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
- 40 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
- 45 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
- 50 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
- 55 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
- 60 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
- 65 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
- 5 n° 338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 339: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 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
- 15 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
- 20 n° 344: 4-{3-[4-(benciloxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 n° 345: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-etoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 349: 4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-(2-fluoroetoxi)bencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 n° 350: 4-[3-{4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- n° 351: 4-[3-{4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 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
- 40 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
- 45 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
- 50 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
- 55 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
- 60 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
- 65 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35 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
- 40 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-hidroxi)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 45 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
- 50 n° 391: 4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- n° 392: 4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 55 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
- 60 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

65 La presente invención tiene también por objeto unos procedimientos de preparación del compuesto de la fórmula general (I).

Los compuestos de la invención pueden prepararse por los métodos ilustrados en los esquemas 1 a 4 siguientes.

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

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

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

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

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

Los enantiómeros puros de los compuestos de la invención se pueden obtener 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 aminas o ácidos quirales, respectivamente.

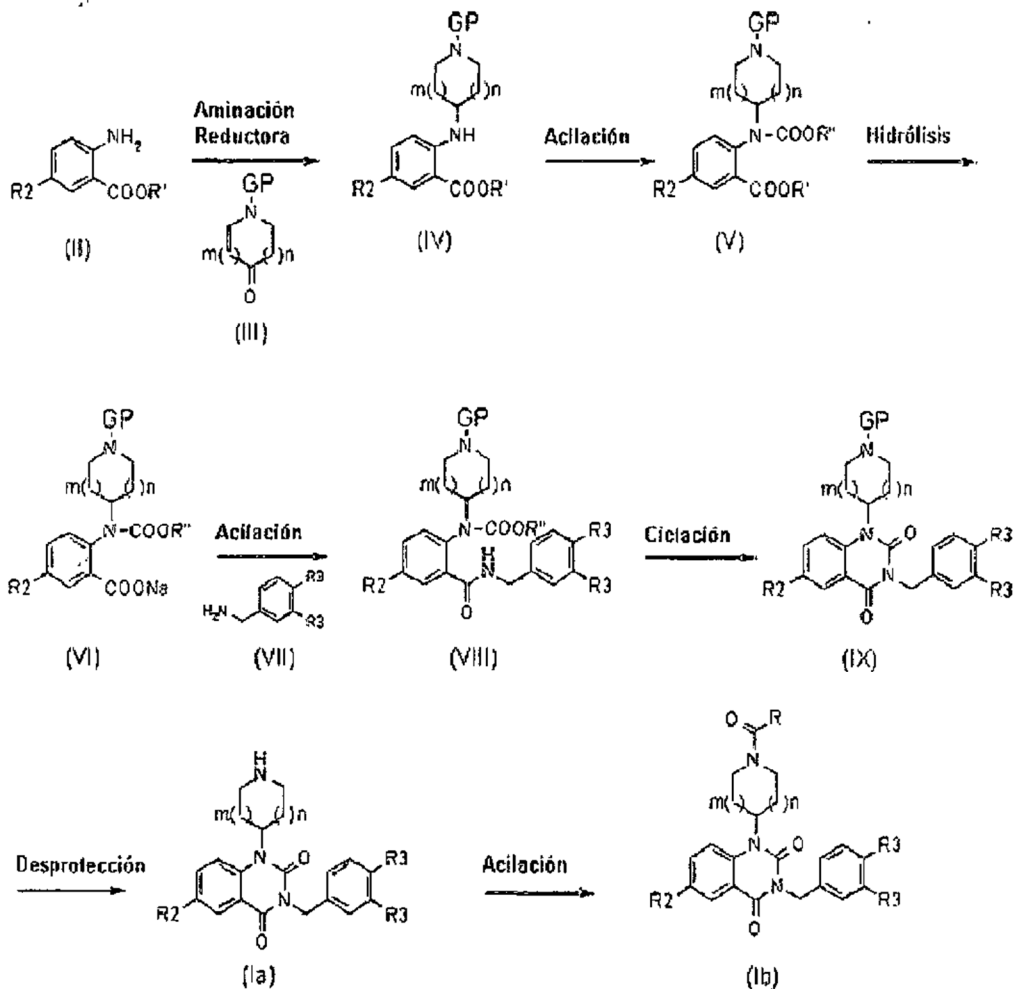
Según una modalidad de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener según los Esquemas 1 a 4 siguientes. Por razones de claridad, se ha seleccionado que el grupo R<sub>4</sub> sea hidrógeno, p y p' representan 1 y 2 respectivamente y se han fijado los grupos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tales como se indican en los esquemas. Sin embargo, se entiende que R<sub>4</sub> puede ser tal como se define en la fórmula general (I), que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden tener las posiciones indicadas en la fórmula general (I), y que p y p' pueden ser tal como se definen en la fórmula general (I).

Las vías de síntesis descritas más adelante sirven únicamente como ilustración y no son en ningún caso limitativas. El experto en la materia podrá aplicar sin dificultad la enseñanza siguiente a los compuestos de la fórmula (I) para los que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>2</sub> 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 la fórmula (III) es un grupo protector de la función amina, que puede ser ventajosamente *tert*-butiloxicarbonilo (boc). El compuesto de la fórmula (IV) así formado se acila después según los métodos bien conocidos por el experto en la materia, 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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<sub>3</sub> 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 quinazolindiona de la fórmula (IX). El grupo GP protector de la función amina se escinde después, en medio ácido, por ejemplo cuando GP es un boc, para dar los compuestos de la fórmula (Ia) que, por una reacción de acilación, da los compuestos de la fórmula (Ib).

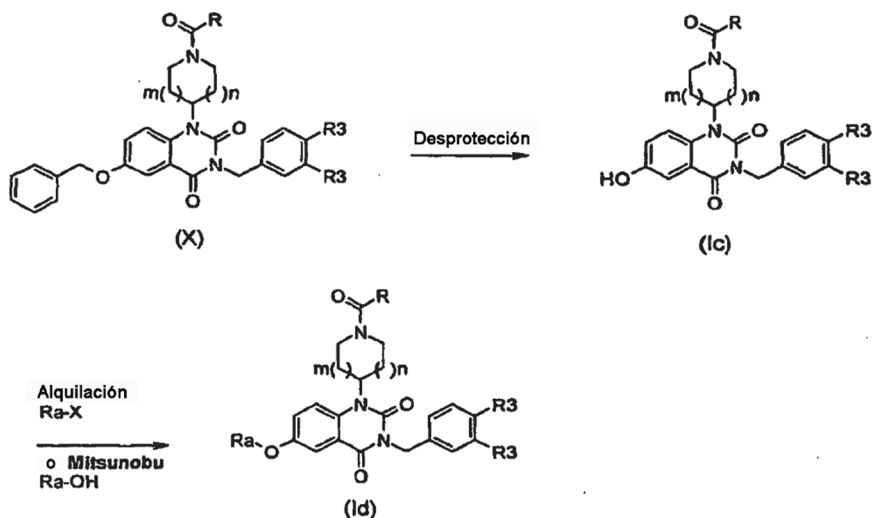
Los compuestos de la fórmula (Ia) son unos compuestos de la fórmula (I) y pueden servir como intermedio de otros compuestos de la fórmula (I), tales como los compuestos de la fórmula (Ib).

Esquema 1.



- 5 Los compuestos de la fórmula (I) para los que R<sub>2</sub> representa -OR<sub>a</sub>, siendo R<sub>a</sub> tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), responden a la fórmula (Id). Se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula (X) según el esquema 2 siguiente. Los compuestos de la fórmula (Ic), obtenidos por una reacción de hidrogenolisis de los compuestos de la fórmula (X), se someten por ejemplo a una reacción de alquilación con un agente alquilante de tipo R<sub>a</sub>-X en el que R<sub>a</sub> 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), o a también una reacción de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1) con un alcohol de tipo R<sub>a</sub>-OH, siendo R<sub>a</sub> tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), para dar los compuestos de la fórmula (Id).
- 10
- 15 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 de otros compuestos de la fórmula (I), tales como los compuestos de la fórmula (Id).

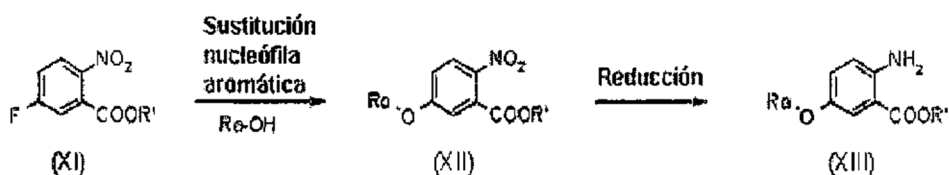
Esquema 2.



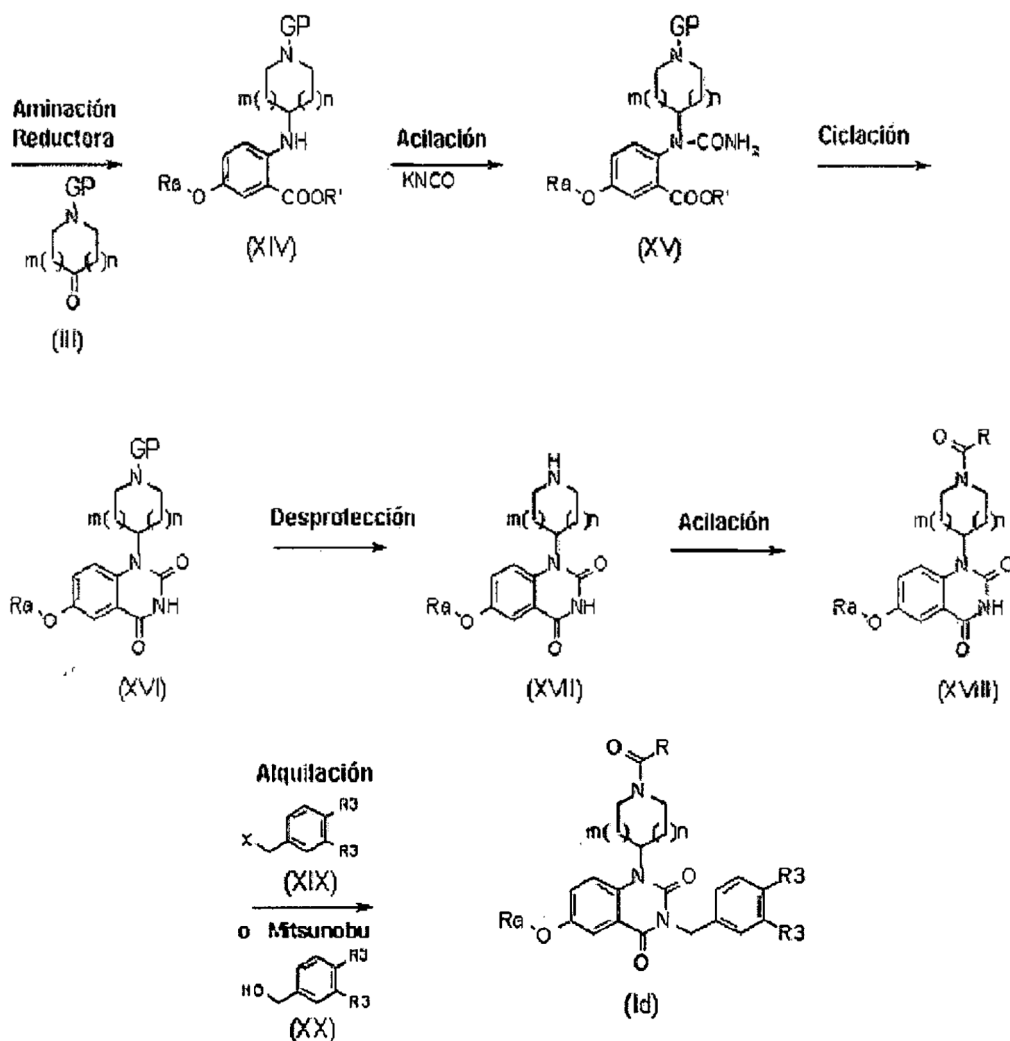
5 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (Id) se pueden obtener siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 3.

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 la fórmula (XII) da lugar a los derivados anilino correspondientes (XIII). Una reacción de aminación reductora con un compuesto de la fórmula (III), en el que GP es un grupo protector de funciones aminas, tal como por ejemplo boc, conduce a los compuestos de la fórmula (XIV). La obtención de los compuestos de la fórmula (XV) se realiza por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con isocianato de potasio (KNCO) en medio ácido. Una reacción de ciclación intramolecular en medio básico permite obtener los compuestos de la fórmula (XVI). El grupo protector GP se escinde por métodos bien conocidos por el experto 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 o también por una reacción de Mitsunobu con un alcohol bencílico de tipo (XX). En los compuestos (XIX) y (XX), R<sub>3</sub> es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 3.



25



5 Los compuestos de la fórmula (Ie) e (If) en los que R<sub>2</sub> representa más particularmente un grupo de tipo -CH<sub>2</sub>-NHC(O)R<sub>b</sub>, definiéndose R<sub>b</sub> como en el compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar según el Esquema 4 siguiente.

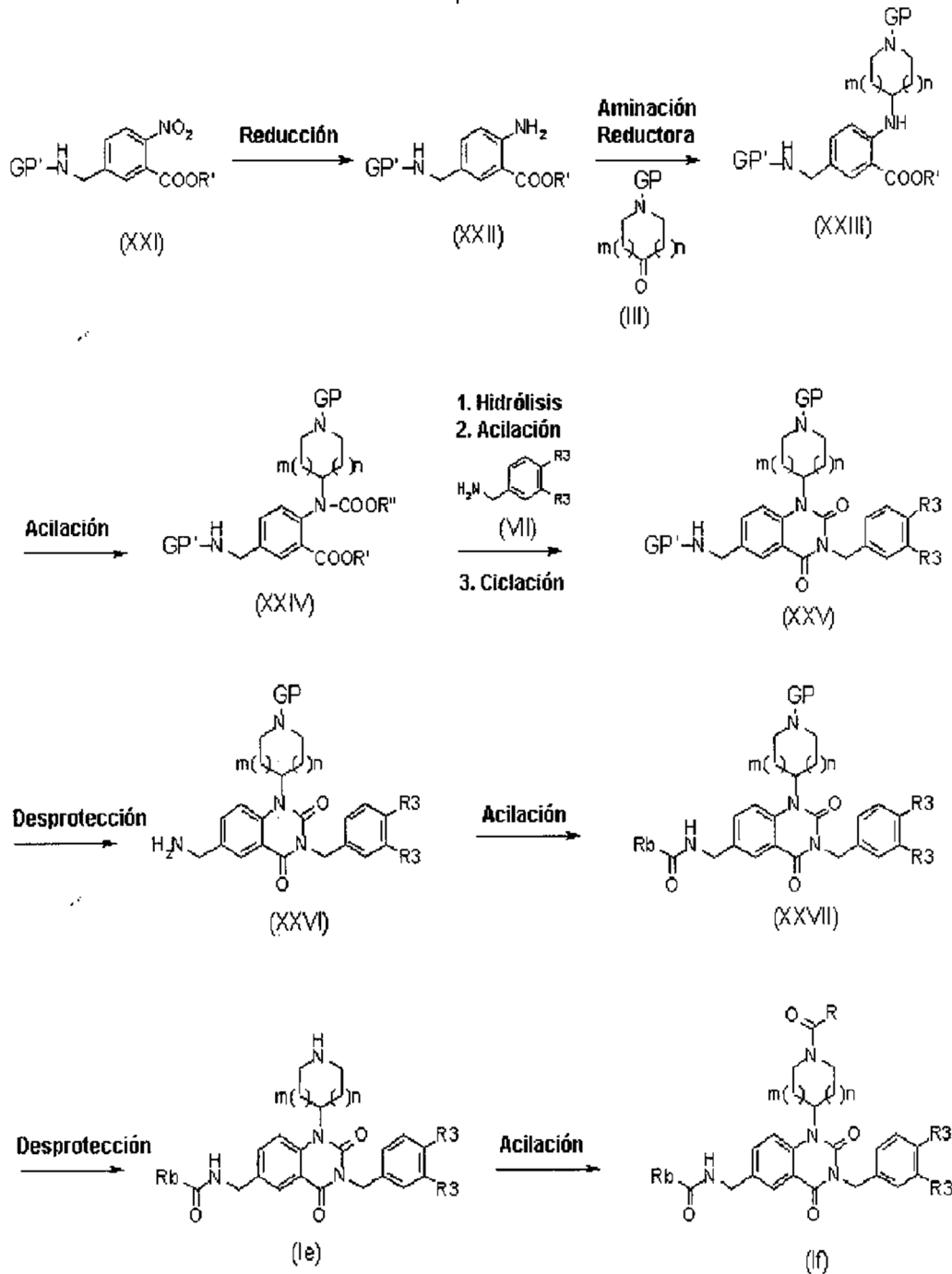
10 Se entiende que en el esquema 3, el grupo R<sub>2</sub> ilustrado es del tipo -O-Ra y está en la posición 6 de la estructura quinazolina-diona (véase por ejemplo el compuesto (XVIII)), pero que es posible también tener un segundo grupo R<sub>2</sub> tal como se define en la fórmula general (I) en la posición 7 del mismo grupo quinazolina-diona.

15 La reducción del grupo nitro de los compuestos de tipo (XXI), en el que R' y GP' son tales como se han definido anteriormente, siendo el grupo GP' ventajosamente boc, da lugar a los derivados anilino correspondientes (XXII), que por una reacción de aminación reductora se hace 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

20 representa un grupo protector de amina benciloxicarbonilo, dan los compuestos de la fórmula (XXIII). Una reacción de acilación con un clorformiato de alquilo o de arilo en el que R'' representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo arilo sustituido da lugar a los compuestos de la fórmula (XXIV). Los análogos de quinazolindiona de la fórmula (XXV) se pueden obtener por una reacción de hidrólisis en medio básico y después por una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula (VII) en el que R<sub>3</sub> es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I), seguida de una reacción de ciclación intramolecular en medio básico. El grupo GP' (preferiblemente boc) se escinde después en medio ácido para dar lugar a los compuestos de la fórmula (XXVI), que por acilación dan los compuestos de la fórmula (XXVII), en los que R<sub>b</sub> es tal como se ha definido para el compuesto de la fórmula (I). El grupo protector GP de (XXVII) se escinde por una reacción de hidrogenólisis para dar los compuestos de la fórmula (Ie). Finalmente, los

25 compuestos de la fórmula (If) se obtienen por una reacción de acilación de los compuestos de la fórmula (Ie).

Esquema 4.



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

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

Los modos de realización y los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos modos de realización y ejemplos no son limitativos, y sólo ilustran la presente invención.

15 En los modos de realización y ejemplos que siguen:

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

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

- s = singlete,

10 - d = doblete,

- m = multiplete,

- br = señal ancha (broad signal)

15 - t = triplete,

- q = cuadruplete

20 - DMSO-d<sub>6</sub> = dimetilsulfóxido deuterado

- CDCl<sub>3</sub> = cloroformo deuterado;

Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas;

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

En los ejemplos siguientes, se utilizan las abreviaturas siguientes:

30 ACN: acetonitrilo

AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

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

DCM: diclorometano

40 DCE: 1,2-dicloroetano

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA: di-isopropilamina

45 DMF: N,N-dimetilformamida

EtOH: etanol

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

IBCF: isobutilcloroformiato

MeOH: metanol

55 NaBH(OAc)<sub>3</sub>: tri-acetoxi-borohidruro de sodio

TA: temperatura ambiente

60 min: minuto

THF: tetrahidrofurano

NEt<sub>3</sub> = trietilamina

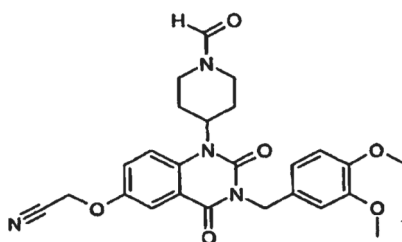
65 TFA: ácido trifluoroacético

## EJEMPLOS

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

10 Ejemplo 1: compuesto n° 6

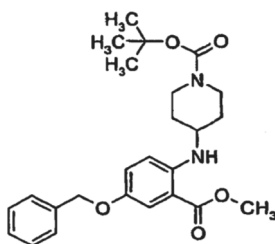
Preparación de [[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]acetronitrilo



15

Etapa 1.1:

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

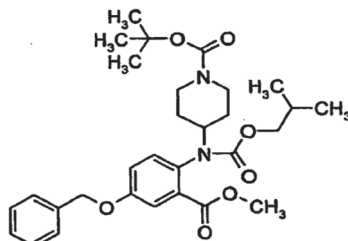


20

25 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)<sub>3</sub> en 10 ml de AcOH. Se repite la misma reacción con otros 2 lotes 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<sub>4</sub>Cl, con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (30/70, v/v) para dar 10,2 g del producto esperado.

30 Etapa 1.2:

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



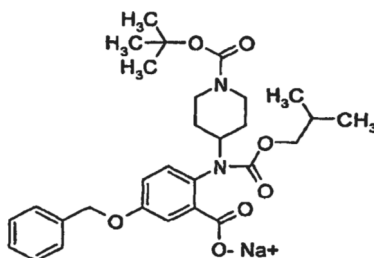
35

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



## Etapa 1.3:

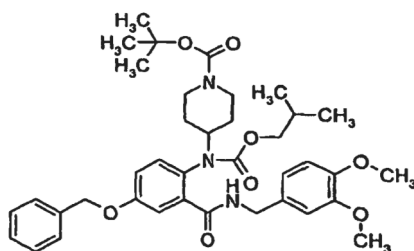
5 Sal de sodio del ácido 5-(benciloxi)-2-({1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperidin-4-il})[(2-metilpropoxi)carbonil]amino)benzoico



10 Se calienta durante 3h 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, de 34,4 ml de NaOH 2N en 57ml de MeOH. Se evapora la solución bajo presión reducida y se añade DCM. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para dar 8,7 g del producto esperado.

## Etapa 1.4:

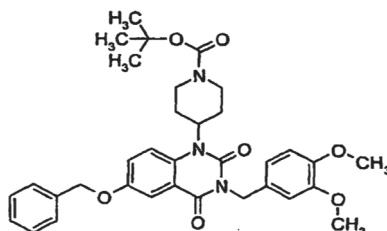
15 4-[[4-(Benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil]](isobutoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



20 Se agita durante 15 min a TA una mezcla de 6g 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, de 4,42 g de DIEA en 250 ml de DMF. Se añaden 6,48 g de HBTU y se deja agitar durante 30 min. Se añaden 2,48 g de veratrilamina y se agita la mezcla de reacción durante 48h. Se evapora bajo presión reducida, se recoge el residuo en AcOEt, se lava con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente bajo 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 dar 7,5 g del producto esperado.

## Etapa 1.5:

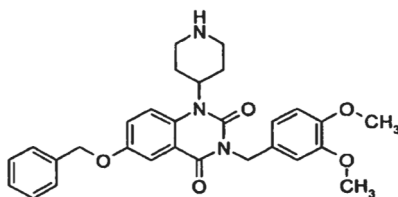
30 4-[6-(Benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



35 Se irradia bajo campo de microondas durante 30 min a 110°C, una mezcla de 2,5 g de 4-[[4-(benciloxi)-2-[(3,4-dimetoxibencil)carbamoil]fenil]](isobutoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.4, 7,4 g de NaOH en 18,5 ml de DCE. Se repite la misma reacción con otros 2 lotes 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente bajo 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



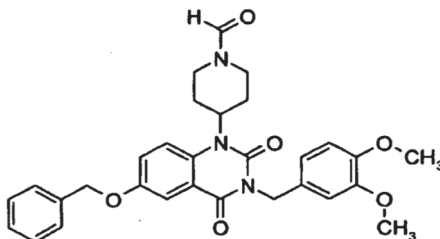
5

Se agita durante 2h 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 y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge en DCM, se lava con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y después con una solución de NaOH al 8%. Se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para dar 2,67 g del producto esperado.

10

Etapa 1.7:

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



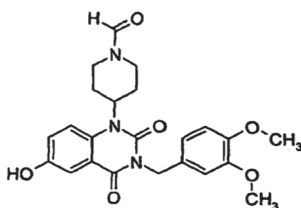
20

Se irradia bajo campo de microondas durante 1h a  $140^\circ C$  una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 1.6, de 0,113 g de formiato de amonio en 5 ml de ACN. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para dar 0,62 g del producto esperado.

Etapa 1.8: compuesto N° 5:

25

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



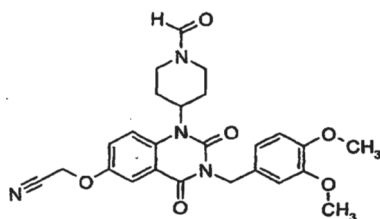
30

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

35

Etapa 1.9: compuesto N° 6

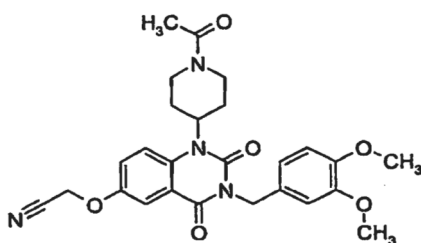
{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetonitrilo



5 Se agitan a TA durante 15 min 0,17 g de 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 1.8, de 0,25 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en 3ml de DMF. Se añaden 0,056 g de bromoacetnitrilo y se irradia después la mezcla de reacción bajo campo de microondas durante 15 min a  $100^\circ\text{C}$ . Se filtra y se evapora bajo 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 dar 0,112 g del producto esperado.

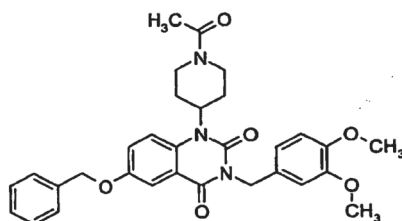
10 Ejemplo 2: Compuesto N° 3

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



15 Etapa 2.1:

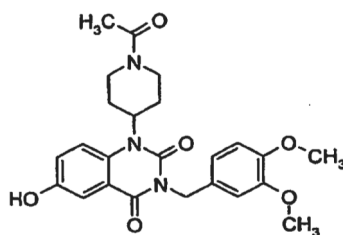
1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona



20 Se añaden 0,14 g de cloruro de acetilo a una mezcla de 0,6 g de 6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida según la etapa 1.6, de 0,24 g de  $\text{NEt}_3$  en 10 ml de DCM enfriado a  $0^\circ\text{C}$ . Se agita a TA durante toda la noche. Se lava 2 veces con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para dar 0,64 g del producto esperado.

25 Etapa 2.2: Compuesto N° 2

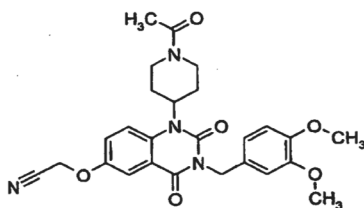
30 1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



35 Se irradia bajo campo de microondas durante 2h a  $80^\circ\text{C}$  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, de 0,44 g de formiato de amonio y de 0,125 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para dar 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-tetrahydroquinazolin-6-iloxi]acetonitrilo



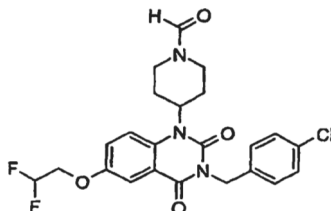
5

Se agitan a TA durante 15 min 0,12 g de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en la etapa 2.2, de 0,172 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3ml de DMF. Se añaden 0,038 g de bromoacetonitrilo y se irradia la mezcla de reacción bajo campo de microondas durante 15 min a 100°C. Se filtra y se evapora el filtrado bajo 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 dar 0,094 g del producto esperado.

10

## Ejemplo 3: Compuesto N° 34

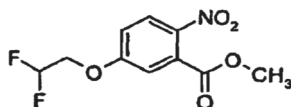
15 Síntesis de 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



20

## Etapa 3.1:

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

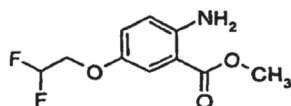


25 Se añaden 8,53 g de 2,2-difluoroetanol a una solución de 17,31 g de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo, de 9,64 g de NEt<sub>3</sub>, de 32,71 g de 2,8,9-trisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano en 250 ml de THF anhidro. Se agita durante 30 min a TA. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se añade agua y se extrae con AcOEt. Se lava con una solución acuosa de HCl 1N, con agua y después con una solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para dar 21 g del producto esperado.

30

## Etapa 3.2:

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



35

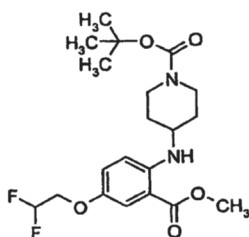
Se agitan bajo atmósfera de hidrógeno durante 24h a TA 21 g de 5-(2,2-difluoroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo obtenido en la etapa 3.1 y 1 g de Pd/C (10%) en una mezcla de 300 ml de AcOEt, de 50 ml de EtOH y de 5 ml de AcOH.

40

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

## Etapa 3.3:

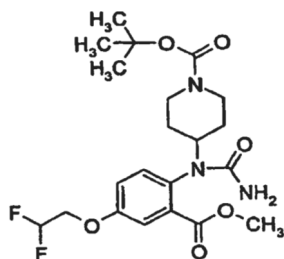
45 4-[[4-(2,2-Difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1- dimetiletilo



5 Se calienta a 90°C durante 10 min una mezcla de 4 g de 2-amino-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo, de 6,88 g de 4-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)<sub>3</sub>. Se deja agitar 12h a TA. Se extrae con AcOEt y se lava con una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y después con agua. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora bajo presión reducida para dar 6,63 g del producto esperado.

10 Etapa 3.4:

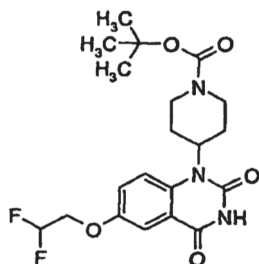
4-{Carbamoil[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(metoxicarbonil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



15 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 12h a TA. Se extrae con AcOEt y se lava con una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y después con agua. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora bajo presión reducida para dar 6,95 g del producto esperado.

20 Etapa 3.5:

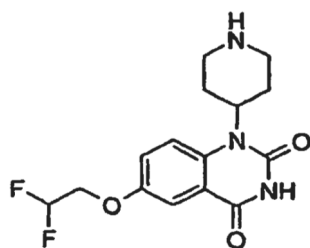
4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



25 Se irradian bajo 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 solución en una mezcla de 10 ml de dioxano y de 5ml de una solución acuosa de NaOH 1N. Se extrae con AcOEt, se neutraliza con una solución acuosa de HCl 1N, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se tritura en una mezcla AcOEt/pentano para dar el producto esperado. La misma reacción se reproduce con otros 2 lotes 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.

35 Etapa 3.6:

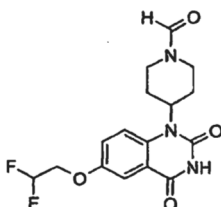
6-(2,2-Difluoroetoxi)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



5 Se agita durante 2h 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 la etapa 3.5 en 70 ml de ácido fórmico. Se evapora el disolvente bajo presión reducida para dar 6,13 g del producto esperado en forma de sal del ácido fórmico.

Etapa 3.7:

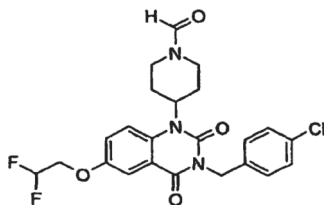
10 4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



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

Etapa 3.8: Compuesto N° 34

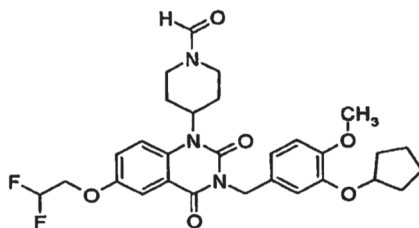
20 4-[3-(4-Clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído



25 Se agita durante 1h 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 de 0,3 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 ml de DMF. Se añade AcOEt, se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar 0,116 g del producto esperado.

30 Ejemplo 4: Compuesto N° 49

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

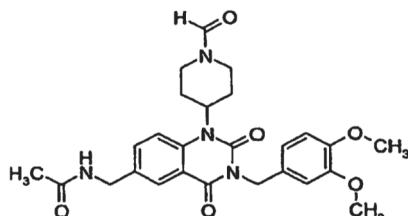


35 Se añaden 0,172 g de DIAD a una solución de 0,15 g de 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído obtenido en la etapa 3.7, de 0,142 g de [4-(ciclopentiloxi)-3-metoxifenil]metanol y de

0,223 g de PPh<sub>3</sub> en 3 ml de THF anhidro. Se agita durante 12h a TA y después durante 1h a 60°C. Se evapora bajo presión reducida y se purifica el residuo en gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar 0,083 g del producto esperado.

5 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

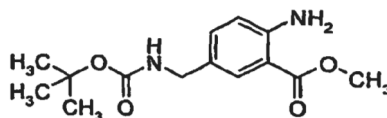


10

Etapa 5.1:

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

15



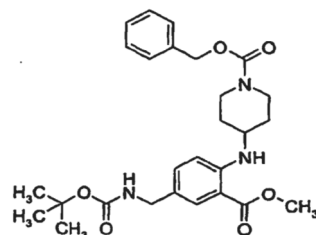
Se irradia bajo campo de microondas durante 5 min a 120°C una mezcla de 0,273 g de 5-(((terbutoxicarbonil)amino}metil)-2-nitrobenzoato de metilo, 0,166 g de formiato de amonio y de 0,094 g de Pd/C (10%) en 10 ml de EtOH previamente purgado con nitrógeno. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión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

20

Etapa 5.2:

25

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



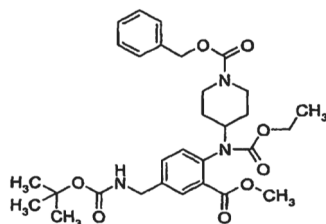
Se añade gota a gota a TA una solución de 1,66 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y de 1g de 2-amino-5-(((1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)benzoato de metilo obtenido en la etapa 5.1 en 20 ml de DCM a una suspensión de 2,04 g de NaBH(OAc)<sub>3</sub> en una mezcla de 20 ml de DCM y de 0,41 ml de AcOH. Se agita durante 15h a TA y se después vuelven a añadir 2,04 g de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Después de 6h de agitación, se añaden 1,66 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y se agita durante 48h a TA. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 2 veces con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/Heptano (5/95, v/v) hasta (40/60, v/v) para dar 1,6 g del producto esperado.

35

Etapa 5.3:

40

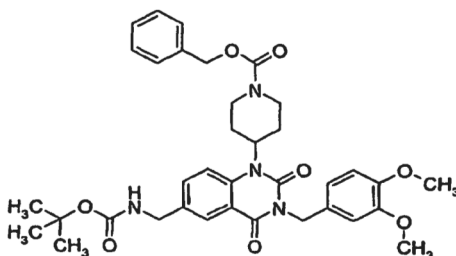
4-[[4-(((1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino}metil)-2-(metoxicarbonil)fenil](etoxicarbonil)amino}piperidin-1-carboxilato de bencilo



5 Se añaden 2,08 g de DIEA y después 1,745 g de clorofornato de etilo a una solución de 1,6 g de 4-[[4-[[[(1,1-dimethiletoxi)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 bajo presión reducida. Se recoge el resto en 10 ml de piridina (10 ml) y se añaden 0,7 g de cloroformiato de etilo. Se agita durante 4h a TA. Se evapora bajo 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 dar 0,875 g del producto esperado.

10 Etapa 5.4:

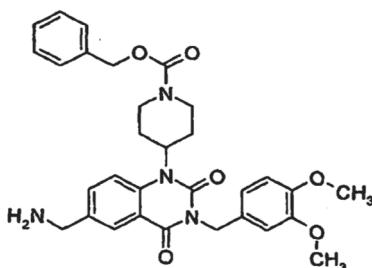
4-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-6-[[[(1,1-dimethiletoxi)carbonil]amino]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



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

Etapa 5.5:

30 4-[6-(Aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

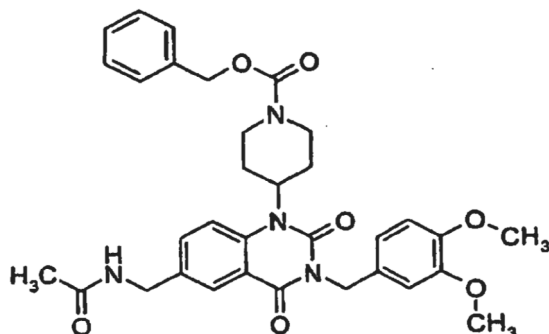


35 Se agita durante 2h a TA una solución de 0,102 g de 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[[[(1,1-dimethiletoxi)carbonil]amino]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en la etapa 5.4 y de 0,5 ml de TFA en 9,5 ml de DCM. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para dar 0,09 g del producto esperado.

40 Etapa 5.6:



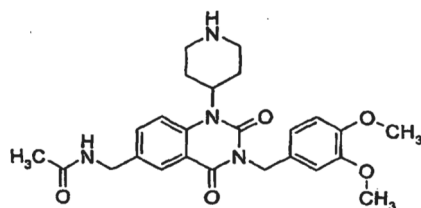
4-{6-[(Acetilamino)metil]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



5 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, de 0,09 ml de NEt<sub>3</sub> en 3 ml de DCM y se agita durante 1h a TA. Se añade DCM y se lava con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y después con una solución de HCl 1N, NaOH 2N y después con agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida para dar 0,104 g del producto esperado.

Etapa 5.7:

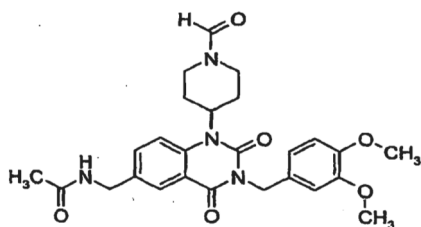
*N*-{[3-(3,4-Dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida



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

Etapa 5.8: Compuesto N° 20

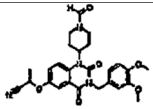
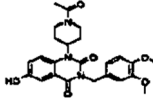
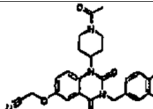
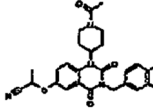
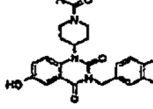
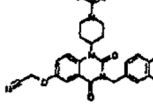
*N*-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida

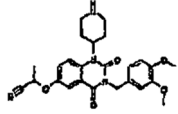
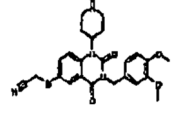
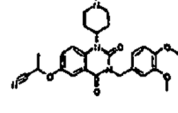
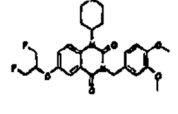
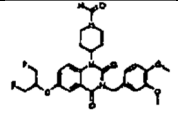
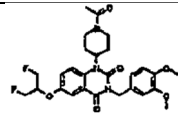
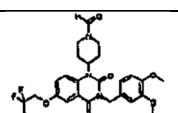
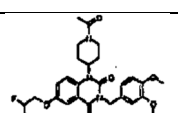


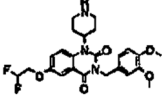
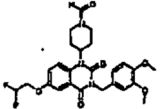
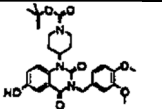
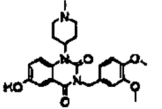
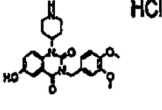
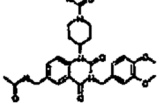
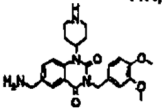
30 Se irradia bajo campo de microondas durante 1h a 140°C una mezcla de 0,070 g de *N*-{[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil}acetamida obtenida en la etapa 5.7, de 0,028 g de formiato de amonio en 2 ml de ACN. Se filtra y se evapora el filtrado bajo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

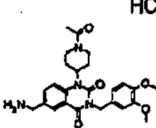
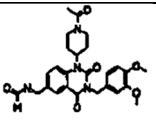
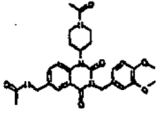
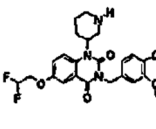
35 La siguiente tabla ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de los compuestos que responden a la fórmula general (I) según la invención, así como algunos de sus intermedios (particularmente los compuestos 32, 55, 120 y 257)

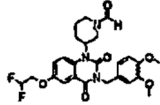
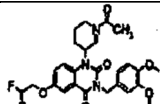
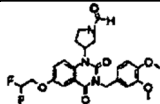
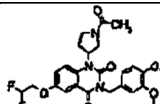
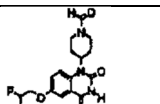
40

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
1		2-[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.71(d, 3H) 1.79(d ad, 2H) 2.41(dq, 1H) 2.53(dq, 1H) 2.80(td, 1H) 3.25(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.80(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.77(s a, 1H) 5.03(s, 2H) 5.60(q, 1H) 6.83(dd, 1H) 6.85 (d, 1H) 6.98(s, 1H) 7.51 (dd, 1H) 7.74(d, 1H) 7.84(d, 1H) 8.03(s, 1H)
2		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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(s a, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.69(s a, 1H) 5.02(s, 2H) 6.81(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.21 (dd, 1H) 7.44(d, 1H) 7.65(d, 1H) 9.88(s a, 1H)
3		{[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetoneitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.71(d, 1H) 1.76(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41(dq, 1H) 2.56(dq, 1H) 2.70(t, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.73(s a, 1H) 5.04(s, 2H) 5.29(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.50(dd, 1H) 7.70(d, 1H) 7.83(d, 1H)
4		2-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.71(d, 3H) 1.72(d, 2H) 1.77(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41 (qd, 1H) 2.56(dq, 1H) 2.70(d, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.92(d, 1H) 4.51(d, 1H) 4.73(s a, 1H) 5.03(s, 2H) 5.60(q, 1H) 6.83(d, 1H) 6.85(m, 1H) 6.98(d, 1H) 7.51(dd, 1H) 7.74(d, 1H) 7.83(d, 1H)
5		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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 (s a, 1H) 5.02(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.21(dd, 1H) 7.44(d, 1H) 7.66(d, 1H) 8.03(s, 1H) 9.85(s a, 1H)
6		{[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetoneitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.78(d, 1H) 1.81(d, 1H) 2.42(qd, 1H) 2.54(dt, 1H) 2.81 (td, 4H) 3.26(dt, 1H) 3.71(s, 3H) 3.72(s, 3H) 3.81(d, 1H) 4.32(d, 1H) 4.77(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)

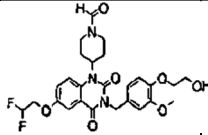
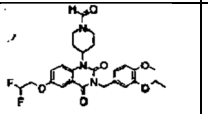
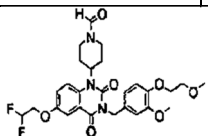
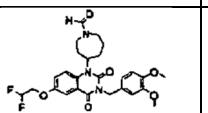
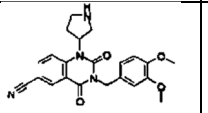
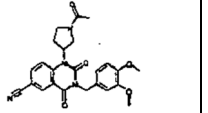
Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
7		2-[[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-piperidin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi]propanonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.69(d, 3H) 1.75(d, 2H) 2.65(td, 2H) 2.87(t, 2H) 3.21(d, 2H) 3.69(s, 3H) 3.70(s, 3H) 4.68(s a, 1H) 5.04(s, 2H) 5.59(q, 1H) 6.84(m, 2H) 6.98(d, 1H) 7.50(dd, 1H) 7.73(d, 1H) 7.80(d, 1H)
8		{[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-piperidin-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi}acetone nitrilo	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.77(d, 2H) 2.67(dit, 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-dimethoxybenzyl)-1-(1-metilpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxi]propanonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.59(d, 2H) 1.66(d, 3H) 2.04(t, 2H) 2.16(s, 3H) 2.62(dt, 2H) 2.82(d, 2H) 3.66(s, 3H) 3.67(s, 3H) 4.43(s a, 1H) 5.01(s, 2H) 5.54(q, 1H) 6.79(m, 1H) 6.82(d, 1H) 6.95(d, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.88(d, 1H) 7.70(d, 1H)
10		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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) 4.81-4.83(m, 5H) 5.02(m, 1H) 5.03(s, 2H) 6.83(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.47(dd, 1H) 7.67(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.03(s, 1H)
12		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.75(d, 1H) 1.79(d, 1H) 2.40(dq, 1H) 2.52(dq, 1H) 2.79(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.69(s, 6H) 3.79(d, 1H) 4.30(d, 1H) 4.75(s a, 1H) 4.88(q, 2H) 5.02(s, 2H) 6.82(d, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(s, 1H) 7.49(dd, 1H) 7.66(d, 1H) 7.79(d, 1H) 8.02(s, 1H)
14		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.70(d, 1H) 1.74(d, 1H) 2.04(s, 3H) 2.41(qd, 1H) 2.58(qd, 1H) 2.70(t, 1H) 3.24(t, 1H) 3.70(t, 3H) 3.70(s, 3H) 3.91(d, 1H)

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.83(d, 2H) 2.75(td, 2H) 3.00(t, 2H) 3.30(d, 2H) 3.71(s, 6H) 4.44(td, 2H) 4.75(b. s, 1H) 5.06(s, 2H) 6.42(tt, 1H) 6.83-6.89(m, 2H) 7.00(s, 1H) 7.48(dd, 1H) 7.62(d, 1H) 7.78(d, 1H)
16		4-[6(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibenril)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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(s a, 1H) 5.04(s, 2H) 6.42(tt, 1H) 6.83(m, 1H) 6.86(d, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(d, 1H) 1.47(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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.43(s, 9H) 1.67(d, 2H) 2.48(m, 2H) 2.92(s a, 2H) 3.70(s, 3 H) 3.71 (s, 3H) 4.05(s a, 2H) 4.61 (s a, 1H) 5.02(s, 2H) 6.80(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.20(dd, 1H) 7.43(d, 1H) 7.82(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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.60(d, 2H) 2.06(td, 2H) 2.19(s, 3H) 2.65(qd, 2H) 2.85(d, 2H) 3.70(s, 3 H) 3.71(s, 3H) 4.43(s a, 1H) 5.02(s, 2H) 6.81(m, 1H) 8.85(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.19(dd, 1H) 7.41(d, 1H) 7.55(d, 1H) 9.82(s, 1H)
19	 HCl	hidrocloruro de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxi-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.86(d, 2H) 2.83(m, 2H) 3.12(t, 2H) 3.37(m, 2H) 3.70(s, 6H) 4.78(s a, 1H) 5.03(s, 2H) 6.83(dd, 1H) 8.85(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.21(dd, 1H) 7.44(d, 1H) 7.70(d, 1H) 8.70(s a, 2H) 9.91(s, 1H)
20		N-([3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil)acetamida	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ pm 1.75(d, 1H) 1.78(d, 1H) 1.86(s, 3H) 2.40(qd, 1H) 2.53(qd, 1H) 2.79(t, 1H) 3.25(t, 1H) 3.69(s, 3H) 3.70(s, 3H) 3.80(d, 1H) 4.29(d, 2H) 4.31 (d., 1 H) 4.77(s a, 1H) 5.02(s, 2H) 6.80(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.96(d, 1H) 7.65(dd, 1H) 7.76(d, 1H) 7.96(d, 1H) 8.02(s, 1H) 8.46(t, 1H)
21	 HCl	hidrocloruro de 6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-piperidin-4-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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)

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			7.91-7.99(m, 2H) 8.24(s, 1H) 8.42(s a, 3H) 9.16(s a, 1H)
22	 HCl	hidrocloruro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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-[(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]formamida	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.73-1.83(m, 2H) 2.36-2.45(m, 1H) 2.48-2.57(m, 1H) 2.77-2.84(m, 1H) 3.23-3.29(m, 1H) 3.70(s, 1H) 3.71(s, 3H) 3.81(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.37(d, 2H) 4.77(s a, 1H) 5.04(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.67(dd, 1H) 7.78(d, 1H) 7.99(d, 1H) 8.03(s, 1H) 8.16(s, 1H) 8.82(t, 1H)
24		N-[(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]formamida	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.67-1.78(m, 2H) 2.05(s, 3H) 2.35-2.48(m, 1H) 2.53-2.82(m, 1H) 2.72(t, 1H) 3.25(t, 1H) 3.70(s, 3H) 3.71(s, 3H) 3.93(d, 1H) 4.37(d, 2H) 4.52(d, 1H) 4.75(s a, 1H) 5.04(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.86(d, 1H) 6.98(d, 1H) 7.67(dd, 1H) 7.78(d, 1H) 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-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]metil]acetamida	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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, 1 H) 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, 1 H) 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	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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) 3.78(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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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)

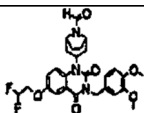
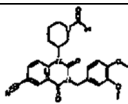
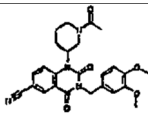
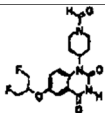
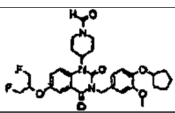
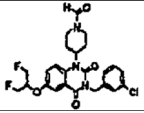
Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
28		3-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) mezcla de dos isómeros δ ppm 1.52-1.62(m, 0.5H) 1.64-1.73(m, 0.5H) 1.75-1.84(m, 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-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) mezcla de dos isómeros δ ppm 2.18-2.27(m, 1H) 2.36-2.46(m, 1H) 3.41-3.48(m, 0.5H) 3.53-3.60(m, 0.5H) 3.63-3.73(m, 1.5H) 3.85-3.95(m, 1.5H) 4.43(td, 2H) 5.06(s, 2H) 5.38-5.45(m, 0.5H) 5.46-5.54(m, 0.5H) 6.41(tt, 1H) 6.82-6.88(m, 2H) 7.00(s, 1H) 7.46 - 7.51(m, 1H) 7.61(d, 1H) 7.66(d, 0.5H) 7.72(d, 0.5H) 8.16(s, 0.5H) 8.20(s, 0.5H)
31		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) mezcla de dos isómeros δ ppm 1.98(s, 1.5H) 2.04(s, 1.5H) 2.17-2.25(m, 0.5H) 2.27-2.35(m, 0.5H) 2.57-2.66(m, 1H) 3.40-3.45(m, 0.5H) 3.56-3.61(m, 0.5H) 3.70-3.78(m, 7.5H) 3.82-3.95(m, 1.5H) 4.48(td, 2H) 5.10(d, 2H) 5.45-5.58(m, 1H) 6.46(tt, 1H) 6.87-6.92(m, 2H) 7.05(dd, 1H) 7.53(td, 1H) 7.66(t, 1H) 7.72 (dd, 1H)
32		4-[6-(2,2-difluoroetoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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)

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
33		4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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, 1H) 4.30(d, 1H) 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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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, 2H) 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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.79(dd, 2H) 2.38(qd, 1H) 2.49(qd, 1H) 2.80(dt, 1H) 3.26(dt, 1H) 3.79(d, 1H) 4.31(d, 1H) 4.45(td, 2H) 4.79(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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.72-1.82(m, 2H) 2.32-2.42(m, 1H) 2.44-2.54(m, 1H) 2.75-2.83(m, 1H) 3.21-3.29(m, 4H) 3.37-3.45(m, 4H) 3.77(d a, 1H) 4.29(d a, 1H) 4.44(td, 2H) 4.78(s a, 1H) 5.14(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 7.35(m, 2H) 7.48(dd, 1H) 7.61(d, 1H) 7.77(m, 2H) 7.81(d, 1H)
38		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.76(dd, 2H) 2.37(s, 3H) 2.39-2.42(m, 1H) 2.50-2.54(m, 1H) 2.77-2.82(m, 1H) 3.19-3.30(m, 1H) 3.70(s, 6H) 3.79(d, 1H) 4.30(d, 1H) 4.76(s a, 1H) 5.02(s, 2H) 6.82(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.60(dd, 1H) 7.71(d, 1H) 7.89(s, 1H) 8.03(s, 1H)
39		4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.70-1.80(m, 2H) 2.35-1.45(m, 1H) 2.47-2.56(m, 1H) 2.80(dt, 1H) 3.25(dt, 1H) 3.70(s, 3H) 3.79(d a, 1H) 4.30(d a, 1H) 4.43(td, 2H) 4.77(s a, 1H) 4.96(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.73(d, 1H)

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			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, 1H)
40		4-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-[3-(2-hidroxietoxy)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-difluoroetoxy)-3-(3-etoxy-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.29(t, 3H) 1.76(dd, 2H) 2.33-2.45(m, 1H) 2.50-2.56(m, 1H) 2.76-2.82(m, 1H) 3.21-3.31(m, 1H) 3.70(s, 3H) 3.79(d a, 1H) 3.94(q, 2H) 4.30(d a, 1H) 4.41 (dt, 2H) 4.75(s a, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(tt, 1H) 6.81-6.86(m, 2H) 6.96(s, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)
42		4-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.69-1.82(m, 2H) 2.35-2.45(m, 1H) 2.45-2.55(m, 1H) 2.78(t, 1H) 3.21-3.28(m, 1H) 3.61(s a, 2H) 3.70(s, 3H) 3.78(d, 1H) 4.00(s a, 2H) 4.30(d, 1H) 4.42(t, 2H) 4.75(s a, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(t, 1H) 6.82- 6.88(m, 2H) 6.97(s, 1H) 7.45(d, 1H) 7.59(s, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)
43		4-[6-(2,2-difluoroetoxy)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]azepan-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, 1 H) 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	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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,



Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			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-formilpiperidin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) mezcla de dos isómeros δ ppm 2.19-2.27(m, 1H) 2.36-2.43(m, 1H) 3.43-3.47(m, 0.4H) 3.53-3.59(m, 0.6) 3.62-3.73(m, 1.6H) 3.70(s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.84-3.94(m, 1.4H) 5.04(s, 2H) 5.42-5.49(m, 0.4H) 5.50-5.56(m, 0.6H) 6.86(s, 2H) 6.99(s, 1H) 7.85(d, 0.6H) 7.90(d, 0.4H) 8.15-8.22(m, 2H) 8.45(s, 1H)
47		4-[8-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.72-1.79(m, 2H) 1.82(q, 2H) 2.36-2.44(m, 1H) 2.49-2.55(m, 1H) 2.78(td, 1H) 3.25(td, 1H) 3.51-3.54(m, 2H) 3.70(s, 3H) 3.76-3.80(m, 1H) 3.95(t, 2H) 4.28-4.32(m, 1H) 4.41(td, 2H) 4.47(t, 1H) 4.75(s, 1H) 5.01(s, 2H) 6.39(tt, 1H) 6.81-6.86(m, 2H) 6.96-6.97(m, 1H) 7.45(dd, 1H) 7.59(d, 1H) 7.77(d, 1H) 8.02(s, 1H)
48		4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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]piperid-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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,

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
			0.5H) 3.69(s, 6H) 3.80(d, 0.5H) 4.04(d, 0.5H) 4.29(d, 0.5H) 4.43(td, 2H) 4.62-4.70(m, 1H) 5.03(s, 2H) 6.41(tt, 1H) 6.80(dd, 1H) 6.85(d, 1H) 6.97(d, 1H) 7.46(dd, 1H) 7.60(d, 1H) 7.64(dd, 1H) 7.97(s, 0.5H) 8.11(s, 0.5H)
52		3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.85-1.95(m, 4H) 2.18(t, 2H) 2.27-2.33(m, 1H) 2.34-2.41(m, 1H) 3.70(s, 1H) 3.71(s, 1H) 4.25-4.29(m, 1H) 4.40(td, 2H) 4.50-4.54(m, 1H) 4.55(s a, 1H) 5.05(s, 2H) 6.38(tt, 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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) mezcla de dos isómeros δ ppm 1.52-1.63(m, 0.5H) 1.85-1.73(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	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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-(fluoremetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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) 4.98-5.06(m, 1H) 7.44(dd, 1H) 7.81(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] <sup>+</sup> 572
57		4-{3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 492

ES 2 567 567 T3

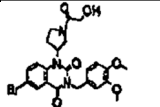
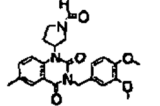
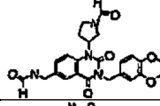
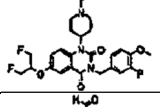
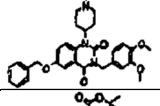
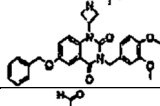
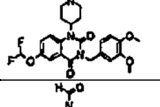
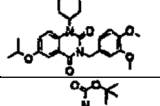
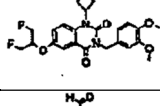
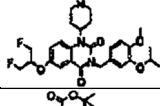
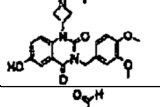
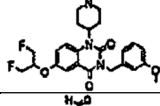
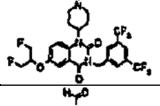
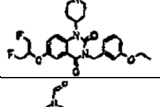
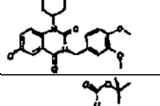
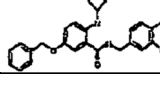
Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
58		4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 492
59		4-{3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 572
60		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 532
61		1-(1-acetilpiperidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 516
62		3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 454
63		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[piperidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 474
64		N-[[1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 502
66		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 484
72		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 558

ES 2 567 567 T3

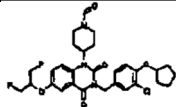
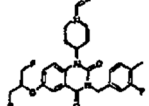
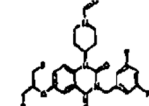
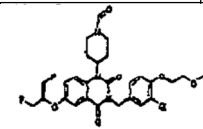
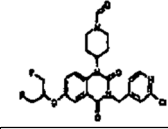
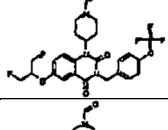
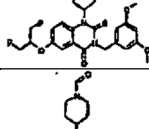
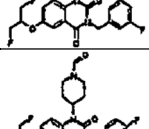
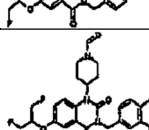
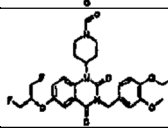
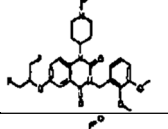
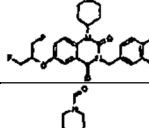
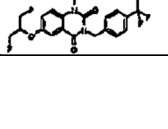

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
74		4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 526
75		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-piperidin-3-ilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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 [MN] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> + 522
79		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 486
80		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[pirrolidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 460
81		6-bromo-1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MR] <sup>+</sup> 528
82		1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 479
87		1-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-3-il]-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonitrilo	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 608

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
89		2-[5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-2-metoxifenoxi]acetamida	LCMS m/z [MH]+ 561
90		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 504
91		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH]+ 468
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-(fuorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH]+ 624
94		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-hidroquinazolin-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-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
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-8-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

ES 2 567 567 T3

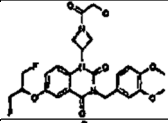
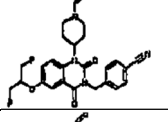
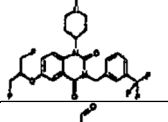
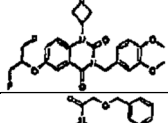
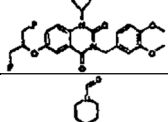
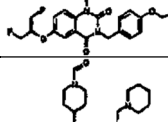
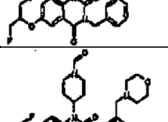
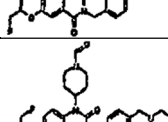
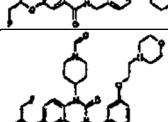
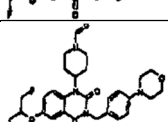
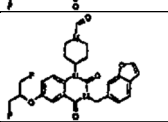
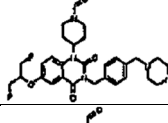
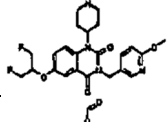
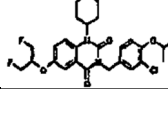

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
105		6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 518
106		3-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]pirrolidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 530
110		3-[6-(benciloxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 562
114		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-metoxi-3-(1-metiletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 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] <sup>+</sup> 488
117		4-[3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 564
118		4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	LCMS m/z [MH] <sup>+</sup> 502
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

ES 2 567 567 T3

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
121		4-{3-[3-cloro-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	576
122		4-(6-(2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi)-3-(3-fluoro-4-metilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	490
123		4-(3-(3,5-difluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	494
124		4-{3-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	566
125		4-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-6-(2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	493
126		4-(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	542
127		4-[3-(3,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
128		4-[3-(3-fluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	476
129		4-[3-(4-fluorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	476
130		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	546
131		4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532
132		4-[3-(2,3-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
135		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-fenoxibencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
136		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-fluoropropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	534
137		4-{6-(2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi)-3-(4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	503
138		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	503
139		1-(1-acetilazetidín-3-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	504
140		4-[3-(2,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	518
141		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	488
142		4-{3-[3-(benciloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	564
143		4-{3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	594
144		4-[3-(3,5-diclorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	526
145		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	533
146		4-(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-{4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
147		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(pirrolidín-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
148		1-[1-(ciclopropilcarbonil)azetidín-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-(piperidín-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	555

















Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
150		3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	520
151		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidín-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)benzónitrilo	483
152		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-1-carbaldehído	526
153		3-(3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azetidín-1-carbaldehído	490
154		1-{1-[(benciloxi)acetil]azetidín-3-il}-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	610
155		4-[3-(4-etoxybencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidín-1-carbaldehído	502
156		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-piperidín-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-1-carbaldehído	555
157		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolín-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-1-carbaldehído	557
158		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(morfolín-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-1-carbaldehído	557
159		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-morfolín-4-iletóxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-1-carbaldehído	587
160		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-morfolín-4-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-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]piperidín-1-carbaldehído	498
162		4-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidín-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bencil]piperazín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	656
163		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-metoxipiridín-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidín-1-carbaldehído	489
164		4-[3-[3-cloro-4-(1-metiletóxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidín-1-carbaldehído	550

ES 2 567 567 T3

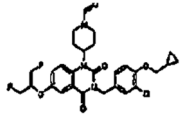
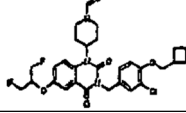
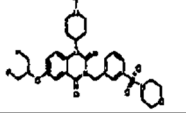
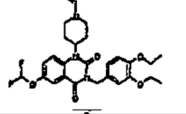
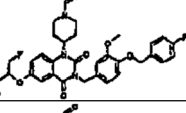
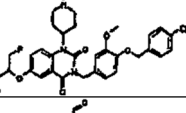
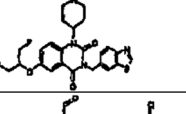
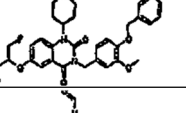
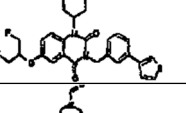
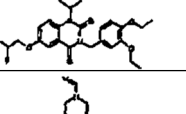
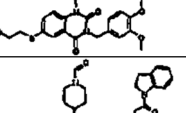
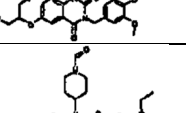
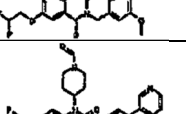
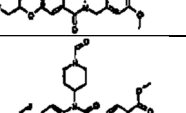
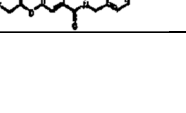
Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
165		4-[3-(bifenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	534
166		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(metilsulfanil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	504
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]benzil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
173		4-[3-{4-(ciclopentiloxi)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]bencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	636
174		3-[3,4-bis(ciclopentiloxi)bencil]-1-(1-etenilpiperidin-4-il)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	626
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

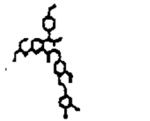
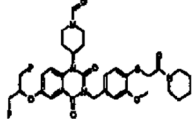
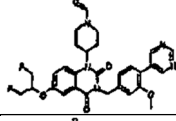
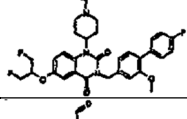
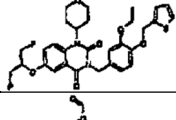
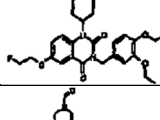
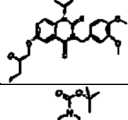
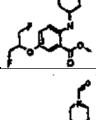
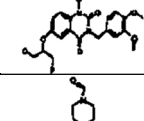
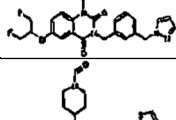
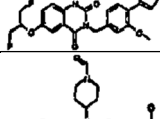
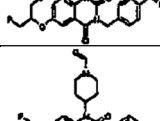
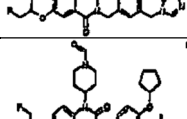
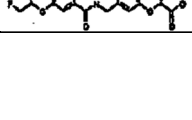
Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
179		4-[3-(3-cloro-4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	536
180		4-[3-[4-(1,1-dimetiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	530
181		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	542
182		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	544
183		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metilacetamida	629
184		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida	643
185		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)fenoxi]-N-metoxi-N-metilacetamida	659
186		4-[3-[4-(ciclopentiloxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	586
187		4-[3-[3-(ciclobutilmetoxi)-4-(ciclopentiloxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	626
188		4-[3-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1-metiletoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	600
189		4-[3-[4-(ciclopentiloxi)-3-propoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	600
190		4-[3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxi-bencil]-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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
193		4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	554
194		4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-etoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	568
195		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	504
196		4-{3-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	530
197		4-{3-(2,3-dihidro-1-benzofur-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	500
198		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	544
199		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	513
200		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-3-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	540
201		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	535
202		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	555
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
207		2-[4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil}-2-metoxifenoxi)-N-metilacetamida	575
208		4-[3-(bifenil-3-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	534
209		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	570
210		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	525
211		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587
212		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	524
213		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piridin-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
214		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
215		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
216		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(quinolein-7-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	509
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
221		4-[3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	545
222		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	555
223		4-[3-[4-(1H-benzimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	574
224		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metilpropoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	560
225		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-piperidin-1-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	541
226		4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	574
227		4-[3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	570
228		4-[3-[4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	663
229		carbonato de 4-[(6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-2-metoxifenilo y de 1-metiletilo	590
230		4-[3-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	514
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
235		4-{3-[3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	562
236		4-{3-[3-cloro-4-(ciclobutilmetoxi)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	576
237		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	607
238		4-{3-(3,4-dietoxibencil)-6-(difluorometoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-9-carbaldehído	518
239		4-{3-[4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	612
240		4-{3-[4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
241		4-{3-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	515
242		4-{3-[4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	628
243		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(3-tiofen-3-ilbencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	540
244		4-{3-(3,4-dietoxibencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	532
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
250		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	662
251		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletexi)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
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



Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
264		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
265		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	539
266		4-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida	614
267		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
268		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(4-metil-2-fenilpirimidin-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	550
269		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	532
270		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
271		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	547
272		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(2-fluoro-4-tiofen-2-ilbencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	558
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

Comp. n°	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-1-carbaldehído	538
281		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	598
282		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	540
283		ácido [2-(ciclopentiloxi)-5-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)fenoxi]acético	616
284		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(5-tiofen-2-ilisoxazol-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	531
285		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	514
286		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	535
287		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	544
288		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
289		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-ilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	541
290		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(2-tiofen-2-il-1,3-oxazol-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	531
291		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556
292		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	538
293		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	556

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
294		4-((6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo	559
295		(2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil}fenoxi)-N-metilpropanamida	643
296		(2R)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil}fenoxi)-N-fenilpropanamida	705
297		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-tiofen-2-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	558
298		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	587
299		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	585
300		4-[3-{4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	680
301		2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil}fenoxi)-N-etilacetamida	643
302		ácido (2S)-2-[2-(ciclopentiloxi)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil}fenoxi]propanoico	630
303		4-[3-(3-fluoro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
304		4-[3-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	536
305		4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(3R)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il]oxi)bencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	663
306		4-[3-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	572
307		4-[3-[4-(benciloxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	612

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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
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
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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-iletexi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	647
325		4-[3-[4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	681
326		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	558
327		4-[3-[4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
328		4-[3-[[6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]metil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	603
329		4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo	577
330		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	542
331		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carbaldehído	571
332		3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo	578
333		4-[3-(3,4-dietoxibencil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	564
334		4-[3-[4-[(4-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
335		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4morfolin-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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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
342		4-(3-(4-bromobencil)-7-fluoro-1-[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
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
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
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

Comp. n°	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)benril]-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
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



Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
379		4-[3-{4-[(3-clorofenoxi)metil]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	646
380		4-[3-{4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	648
381		4-[3-{4-(benciloxi)-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
382		4-[3-{4-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
383		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi)bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
384		4-[3-{4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	680
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-metoxifenoxil]metil]benzoniitrilo	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-metoxifenoxil]metil]benzoniitrilo	637
387		4-[3-{4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	664
388		4-[3-{4-[1-(3,4-diclorofenil)etoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	694
389		4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-{4-[(3-hidroxibencil)oxi]-3-metoxibencil}-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído	696
390		4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	630
391		4-[3-{4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	648
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
393		3,4-diclorobencenosulfonato de 4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H-il)metil)fenilo	700
394		3,4-diclorobencenosulfonato de 4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H-il)metil)-2-metoxifenilo	730
395		4-{3-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	666
396		N-(3,4-diclorofenil)-4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H-il)metil)benzamida	645
397		N-(3,4-diclorobencil)-4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H-il)metil)benzamida	659
398		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(4-{{3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil}oxi}-3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	698
399		carbonato de 4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H-il)metil)-2-metoxifenilo y de 1-metiletilo	608
400		4-{3-[4-(4-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	602
401		4-{3-[4-(3-clorofenoxi)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	602
402		4-{3-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	624
403		3,4-dicloro-N-[4-((7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H-il)metil)-2-metoxifenil]benzamida	693
404		4-{3-[4-[(4-clorobencil)oxi]bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	616
405		4-(7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H-il)}piperidin-1-carbaldehído	586
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

Comp. n°	ESTRUCTURA	NOMENCLATURA	RMN o MASA
407		4-[3-({6-[(3,4-diclorobencil)oxi]piridin-3-il}metil)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	651
408		4-[3-[4-[(2-clorobencil)oxi]bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	616
409		4-[3-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirazol-3-il]metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	624
410		4-[3-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indol-5-il]metil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	673
411		3-[4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-carbonitrilo	687
412		4-[3-[4-(5-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	644
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-hidroxi-bencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído	730

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

5 1) Medida de la actividad inhibitora de los compuestos según la invención en comparación con PDE7

La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para inhibir la PDE7 se mide con la ayuda de 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 inhibitora de los compuestos de la fórmula (I) en comparación con 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 sean los valores de  $CI_{50}$ , los compuestos serán inhibidores más potentes.

Material

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

25 Enzima

La PDE7 humana se purificó parcialmente a partir de la línea celular HUT-78 siguiendo un método análogo al descrito por Bloom y Beavo (Proc Nati Acad Sci USA, (1996) 93, 14188-14192). La preparación de la enzima obtenida se conserva a -80°C en un tampón que contiene 20 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 4 mM de EDTA, 1 mM de ditiotreitól y un 20% de glicerol. Al estar la PDE7 parcialmente purificada contaminada con PDE4, es necesario añadir 10 pM de rolipram (inhibidor selectivo de PDE4) en el ensayo enzimático para inhibir totalmente la actividad PDE4. La constante de Michaelis (Km) de la PDE7 para el AMPc, medida con la ayuda del ensayo radioquímico descrito a continuación, es 21 nM.

Soluciones de compuestos según la invención

Los compuestos de la fórmula (I) a ensayar como inhibidores de PDE7 se ponen en solución en DMSO a una concentración de 10 mM. Estas soluciones se diluyen después en cascada en DMSO para obtener las soluciones de concentraciones deseadas. Estas últimas se diluyen después a la veinteaava parte en el tampón de ensayo para dar soluciones al 5% de DMSO. Estas últimas se diluyen finalmente a la quinta parte 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 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de suero de buey, 0,063 pCi de [<sup>3</sup>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 del 10 al 15%. La reacción enzimática se para por inmersión de los tubos Eppendorf tapados en un baño maría a 100°C durante 3 minutos. Se incluyen blancos (reacción parada inmediatamente después de la adición de la enzima) en cada experimento. Las muestras se centrifugan después 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 recuento con 2 ml de una solución que contiene 16 M de ácido fórmico y 2 M de formato de amonio en agua (agitador giratorio durante 15 min). Después de añadir 10 ml de líquido de centelleo (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la radiactividad se cuenta con la ayuda de un contador de centelleo líquido (modelo 1414, Perkin Elmer / Wallac). Cada ensayo se realiza por duplicado. La radiactividad asociada específicamente al 5'-AMP formado en la reacción enzimática se obtiene restando el valor medio de los blancos del valor medio de los controles (o de los tratados).

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

La CI<sub>50</sub> es la concentración del compuesto (inhibidor) ensayado en el ensayo que permite reducir un 50% la actividad enzimática de la PDE7.

Resultados

Como ejemplos ilustrativos y no limitativos, las quinazolindionas siguientes inhiben la PDE7 con los valores de CI<sup>50</sup> indicados a continuación:

Compuesto	CI <sub>50</sub> (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-	0,82

il]metil}acetamida

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 la PDE8

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

Compuesto	$Cl_{50}$ PDE7 ( $\mu$ M)	$Cl_{60}$ PDE8 ( $\mu$ M)
N° 11	0,039	0,14
N° 251	0,046	0,39
N° 294	0,037	0,015

3) Inhibición de la proliferación de las células T

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

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

Medida de la proliferación por incorporación de [<sup>3</sup>H]-timidina.

Las PBMNC se cultivaron en placas de 96 pocillos de fondo plano, a razón de  $0,5 \times 10^5$  células/ pocillo en 200  $\mu$ l de medio completo RPMI1640. Las células se activaron con dos anticuerpos monoclonales, uno de especificidad anti-CD3, 20 ng/ml (Pharmingen 555329) y el otro de especificidad anti-CD28, 200 ng/ml (Pharmingen 555725), en presencia de inhibidores de PDE7 a cinco concentraciones diferentes, 10  $\mu$ M, 3,3  $\mu$ M, 1,1  $\mu$ M, 0,36  $\mu$ M y 0,12  $\mu$ M, o de ciclosporina A que sirve como control positivo de la parada de la proliferación. Los dos anticuerpos monoclonales empleados simultáneamente inducen una intensidad incrementada de la respuesta transcripcional de las células T activadas a través de CD3 solo (Diehn M. *et al.*, 2002. Genomic expression programs and the integration of the CD28 costimulatory signal in T cell activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11796-11801). Además, los dos anticuerpos empleados mimetizan la condición óptima de la activación *in vivo* que producen el TCR y el correceptor CD28. Después de 72 horas a 37°C en un 5% de  $Co_2$  y un 90% de aire humidificado, los cultivos se marcaron con 1  $\mu$ Ci [metil-<sup>3</sup>H] timidina (Amersham TRK120). Después de 8 horas de incubación adicionales, las PBMNC se recogieron en un colector de células Tomtec (Wallac) utilizando un filtro de fibras de vidrio (Wallac 1450-421) y la incorporación de la [<sup>3</sup>H]-timidina en el núcleo de las células se midió con la ayuda de un Microbeta 1450-Trilux (Wallac). La inhibición de la proliferación, expresada en porcentaje, se calculó utilizando la ecuación siguiente:  $100 - (\text{valor medio cpm de las células en presencia del compuesto} / \text{valor medio cpm de las células en ausencia del compuesto}) \times 100$ .

Resultados

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

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

Compuesto	$Cl_{50}$ ( $\mu$ M)
-----------	----------------------

- n° 1: (2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo) 0,4 µM
- n° 11: (4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído) 0,9 µM
- n° 16: (4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído) 1,3 µM

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

5 Según otro de sus aspectos, la invención tiene por lo tanto como objetivo unos medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I).

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

20 El uso de los compuestos de la fórmula general (I), para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención, y en particular los compuestos de la fórmula (I), elegidos entre los compuestos n° 1 a 6, 11 a 14, 16, 20, 22 a 25, 32 a 43, 47 a 52, 55 a 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 a 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 a 118, 124, 130, 131, 133 a 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 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.

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

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

40 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato eventual, se puede administrar en 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 enfermedades anteriores.

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

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

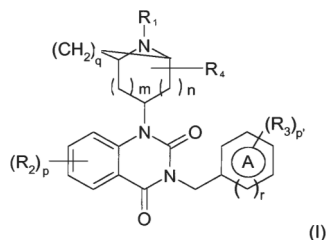
Compuesto n° 1 (2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo)	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

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.

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

**REIVINDICACIONES**

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

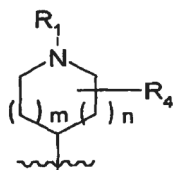


- 5
- en la que
- 10 - A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;
- R<sub>1</sub> representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 15 ■ -C(O)R en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo arilo, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho alquilo sustituido eventualmente con:
- \* uno o varios grupos hidroxilo,
  - \* un grupo benciloxi,
  - \* un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido con un arilo, o
  - \* un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),
- 25 ■ un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido;
- R<sub>2</sub> representa:
- un átomo de hidrógeno,
  - un átomo de halógeno,
  - un grupo ciano,
  - un grupo nitro,
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido eventualmente con un -NH<sub>2</sub>, o bien con un grupo -NHC(O)R<sub>b</sub>,
- 30 ■ un grupo -OR<sub>a</sub> en el que R<sub>a</sub> representa:
- \* un átomo de hidrógeno,
  - \* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, con un grupo arilo y/o con uno o varios grupos ciano,
  - \* un grupo alquínico (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
  - \* un grupo arilo;
- 35
- 40
- 45
- 50
- R<sub>3</sub> representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 55 ■ un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxilo,



- un grupo ciano,
- un grupo -SCF<sub>3</sub>,
- 5 ■ un grupo nitro,
- un grupo oxo,
- 10 ■ un grupo -S(O)<sub>0-2</sub>-alquilo, un grupo -S(O)<sub>0-2</sub>-heterocicloalquilo, un grupo -O-SO<sub>2</sub>-arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
- un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, cada uno eventualmente sustituido en el alquilo terminal,
- 15 ■ un grupo sulfonamida eventualmente sustituido,
- un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando además opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 20 ■ un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido con:
  - uno o varios átomos de halógeno,
  - 25 - un grupo arilo, pudiendo estar sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos hidroxil,
  - un grupo heteroarilo,
  - 30 - uno o varios grupos hidroxil, que pueden estar sustituidos con un grupo arilo, él mismo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o
  - un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con un grupo CO(O)Ra, o con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 35 ■ un grupo -C(O)NRbRc,
- un grupo -C(O)ORc, o un grupo -O-C(O)ORc
- 40 ■ un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente sustituido con:
  - un grupo amino-alquilo,
  - un grupo amino-cicloalquilo,
  - 45 - un grupo cicloalquilo,
  - un grupo heterocicloalquilo,
  - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
  - 50 - uno o varios grupos hidroxil,
  - uno o varios átomos de halógeno,
  - 55 - un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)
  - un grupo -C(O)ORc,
  - un grupo -C(O)NRbRc,
  - 60 - un grupo oxo, y/o
  - un grupo arilo, él mismo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -O- halogenoalquilo y/o con un grupo halogenoalquilo,
  - 65

- un grupo -O-cicloalquilo, un grupo -O-arilo, o un grupo -O-heterocicloalquilo, cada uno eventualmente sustituido con
  - un grupo arilo, él mismo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - un grupo oxo,
  - uno o varios átomos de halógeno, y/o
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar él mismo sustituido con un grupo arilo y/o un grupo oxo,
- un grupo -NH-CO-NH-arilo, un grupo -NH-CO-NH-heteroarilo, o un grupo -NH-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando cada uno eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupos hidroxilo o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - un grupo -N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con
    - uno o varios grupos oxo, y/o
    - uno o varios grupos arilo, eventualmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con un grupo SO<sub>2</sub>,
  - un grupo -NH-CO-arilo, un grupo -NH-CO-heteroarilo, estando cada uno eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
    - o bien R<sub>3</sub> forma con A un grupo heteroarilo policíclico eventualmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido con un grupo arilo, pudiendo estar él mismo sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sub>b</sub> representa:
  - \* un átomo de hidrógeno,
  - \* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios grupos hidroxilo, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o con un grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,
  - \* un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),
  - \* un grupo alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
  - \* un grupo alcoxi,
  - \* un grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;
- R<sub>c</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido eventualmente con uno o varios átomos de halógeno;
- o también R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> 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 o 2, entendiéndose que m+n ≤ 3;
- p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, los grupos R<sub>2</sub> están entonces sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros, y cuando p' es superior o igual a 2, entonces los grupos R<sub>3</sub> están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;
- q representa el valor 0 o 2, entendiéndose que cuando q = 0, el grupo heterocíclico nitrogenado unido al nitrógeno situado en la posición 1 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina no tiene ya enlaces puente y es del tipo:



- r representa el valor 0 o 1.

- 5 2. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo.
3. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que q = 0, m y n = 1.
- 10 4. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular un metilo sustituido con un grupo -NH-CO-R<sub>b</sub>, siendo R<sub>b</sub> tal como se ha definido en la reivindicación 1.
- 15 5. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R<sub>2</sub> representa un grupo -OR<sub>a</sub>, siendo R<sub>a</sub> tal como se ha definido en la reivindicación 1.
6. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R<sub>2</sub> es un átomo de halógeno, o un ciano, o un hidrógeno, o un hidroxilo, o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido eventualmente con un -NH<sub>2</sub>, o bien con un grupo -NHC(O)R<sub>b</sub>.
- 20 7. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que A es un fenilo, R<sub>1</sub> es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R<sub>2</sub> es -OR<sub>a</sub>.
- 25 8. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que A es un fenilo, R<sub>1</sub> es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R<sub>2</sub> es un metilo sustituido con el grupo -NH-CO-R<sub>b</sub>, siendo R<sub>b</sub> tal como se ha definido en la reivindicación 1.
- 30 9. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que A es un fenilo, R<sub>1</sub> es un grupo -C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, p es igual a 2, uno de los R<sub>2</sub> es -OR<sub>a</sub>, siendo R<sub>a</sub> tal como se ha definido en la fórmula general (I) y el otro de los R<sub>2</sub> es un átomo de halógeno.
- 35 10. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el grupo R<sub>2</sub> está en la posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, y por que además puede haber un grupo R<sub>2</sub>, idéntico o diferente, en la posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina; en el estado de base, de hidrato o de solvato, de isómeros o de sus mezclas.
- 40 11. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos siguientes:
- compuesto n° 1: 2-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo
- 45 - compuesto n° 2: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-hidroxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- compuesto n° 3: {[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi}acetronitrilo
- 50 - compuesto n° 4: 2-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]propanonitrilo
- compuesto n° 6: [[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]oxi]acetronitrilo
- 55 - compuesto n° 11: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto n° 12: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- 60

- 5 - compuesto n° 13: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 - compuesto n° 14: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- 10 - compuesto n° 16: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 10 - 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
- 15 - compuesto n° 22: hidrocloreuro de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(aminometil)-3-(3,4-dimetoxibencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- 15 - compuesto n° 23: N-[[3-(3,4-dimetoxibencil)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida
- 20 - compuesto n° 24: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]formamida
- 20 - compuesto n° 25: N-[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]metil]acetamida
- 25 - compuesto n° 32: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 - compuesto n° 33: 4-[3-(3,4-diclorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 - compuesto n° 34: 4-[3-(4-clorobencil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 - compuesto 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
- 35 - compuesto n° 36: ácido 4-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil]benzoico
- 40 - compuesto 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
- 40 - compuesto n° 38: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 45 - compuesto n° 39: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 45 - compuesto 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
- 50 - compuesto n° 41: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 50 - compuesto 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
- 55 - compuesto n° 43: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]azepan-1-carbaldehído
- 60 - compuesto n° 47: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-[3-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxibencil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 60 - compuesto n° 48: 4-[5-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 65 - compuesto n° 49: 4-[3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído

- compuesto n° 50: 2-(5-[6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)-2-metoxifenoxi)acetamida
- 5 - compuesto n° 51: 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-3-metilpiperidin-1-carbaldehído
- compuesto n° 52: 3-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído
- 10 - compuesto 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
- compuesto n° 57: 4-[3-(3-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 - compuesto n° 58: 4-[3-(4-clorobencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto n° 59: 4-[3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 - compuesto n° 72: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-hidroxietoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 - compuesto 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
- compuesto 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
- 30 - compuesto 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
- compuesto n° 79: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto 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
- compuesto n° 91: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-etoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 45 - compuesto n° 97: 4-[5,7-dicloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto n° 102: 4-[7-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 50 - compuesto 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
- compuesto n° 111: 4-[6-(difluorometoxi)-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 55 - compuesto n° 112: 4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(1-metiletoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 60 - compuesto 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
- compuesto n° 116: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 65

- compuesto 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
- 5 - compuesto n° 118: 4-[3-(3-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 10 - compuesto 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
- compuesto 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
- 15 - compuesto 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
- compuesto 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
- 20 - compuesto n° 135: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 - compuesto 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
- compuesto n° 145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 - compuesto n° 155: 4-[3-(4-etoxibencil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto n° 165: 4-[3-(bifenilfenil-4-ilmetil)-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 45 - compuesto 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
- compuesto 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
- 50 - compuesto 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
- 55 - compuesto 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
- compuesto 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
- 60 - compuesto 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
- compuesto 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
- 65

- compuesto 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
- 5 - compuesto 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
- compuesto 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
- 10 - compuesto n° 190: 4-{3-[4-(ciclopentiloxi)-3-hidroxi-bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto n° 193: 4-{3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorómetil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 15 - compuesto 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
- compuesto 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
- 20 - compuesto n° 201: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(4-pyridin-4-ilbencil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 25 - compuesto n° 206: 4-{3-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 30 - compuesto 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
- compuesto 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
- 35 - compuesto 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
- compuesto 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
- 40 - compuesto 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
- 45 - compuesto 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
- compuesto n° 223: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 50 - compuesto 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
- compuesto 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
- 55 - compuesto 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
- 60 - compuesto 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
- compuesto 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
- 65

- compuesto 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
- 5 - compuesto 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
- compuesto 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
- 10 - compuesto 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
- compuesto 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
- 15 - compuesto 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
- compuesto n° 245: 4-[3-(4-etoxi-3-metoxibencil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 20 - compuesto n° 246: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxo-etoxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 25 - compuesto 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
- compuesto 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
- 30 - compuesto 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
- compuesto 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
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto 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
- compuesto 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
- 45 - compuesto 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
- compuesto n° 276: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-feni-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 50 - compuesto 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
- 55 - compuesto 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
- compuesto 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
- 60 - compuesto 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
- compuesto 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
- 65

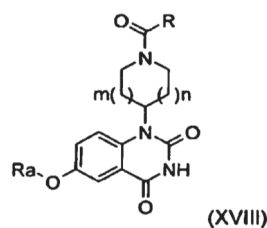


- compuesto n° 285: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 - compuesto n° 286: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- compuesto n° 287: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 10 - compuesto n° 289: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 15 - compuesto 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
- compuesto 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
- 20 - compuesto 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
- compuesto 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
- 25 - compuesto 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
- 30 - compuesto 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
- compuesto 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
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto 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
- compuesto n° 306: 4-{3-[4-(ciclobutiimetoxi)-3-metoxibencil]-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 45 - compuesto 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
- compuesto 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
- 50 - compuesto 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
- 55 - compuesto 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
- compuesto 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
- 60 - compuesto 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
- compuesto 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
- 65



- compuesto 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
- 5 - compuesto 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
- compuesto 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
- 10 - compuesto n° 319: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3-[[6-tiofen-2-il-piridin-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 15 - compuesto 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
- compuesto 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
- 20 - compuesto n° 323: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-[(1-metil-3-tiofen-2-il-1H-pirazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 25 - compuesto 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
- compuesto n° 325: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetoxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 30 - compuesto 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
- compuesto n° 327: 4-[3-{4-[(3-clorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto 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}metilbifenil-2-carbonitrilo
- compuesto 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
- 45 - compuesto 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
- compuesto 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]benzocitrilo
- 50 - compuesto 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
- 55 - compuesto 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
- compuesto 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
- 60 - compuesto 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
- compuesto 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
- 65

- compuesto n° 338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(3-metoxi-4-propoxibencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- 5 - compuesto n° 339: 4-{3-[4-(1H-bencimidazol-1-il)bencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 10 - compuesto 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
- compuesto 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
- 15 - compuesto 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
- compuesto 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
- 20 - compuesto 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
- 25 - compuesto 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
- compuesto 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
- 30 - compuesto 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
- compuesto n° 352: 4-[3-[4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto 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
- compuesto 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
- 45 - compuesto 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
- compuesto 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
- 50 - compuesto 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
- 55 - compuesto 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
- compuesto 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
- 60 - compuesto 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
- compuesto 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
- 65

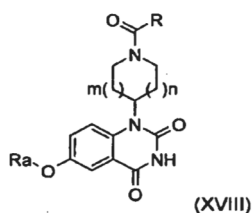
- compuesto n° 375: 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 5 - compuesto n° 376: 4-[3-{4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-3-metoxibencil}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- compuesto 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
- 10 - compuesto 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
- compuesto 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
- 15 - compuesto 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
- compuesto 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
- 20 - compuesto 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
- compuesto 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
- 25 - compuesto 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
- 30 - compuesto 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
- compuesto 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
- 35 - compuesto 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
- 40 - compuesto 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
- compuesto 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
- 45 - compuesto 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
- compuesto n° 392: 4-{3-[4-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-metoxibencil]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído
- 50 - compuesto n° 393: 3,4-diclorobencenosulfonatode4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]metil)fenilo
- 55 - compuesto n° 394: 3,4-diclorobencenosulfonatode4-({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
- compuesto 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
- 60
12. Procedimiento de preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que R, Ra, m y n son tal como se definen en la reivindicación 1, y en la que puede además haber un grupo R2, tal como se define para los compuestos de la fórmula (I), en la posición 7 de la estructura quinazolin-diona, con un

- 5 compuesto de la fórmula  (XIX) o  (XX) por una reacción de alquilación o de Mitsunobu, respectivamente.

13. Compuesto de la fórmula general (XVIII)



- 10 en la que R, Ra, m y n son tal como se definen en la reivindicación 1, y en la que puede además haber un grupo R2, tal como se define para los compuestos de la fórmula (I), en la posición 7 de la estructura quinazolin-diona.

- 15 14. Compuesto de la fórmula general (XVIII) según la reivindicación 12 seleccionado entre el compuesto n° 32 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído y el compuesto n° 55 4-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1-(2H)-il]piperidin-1-carbaldehído; en el estado de base, de hidrato, de solvato, o de sus mezclas.

- 20 15. Medicamento, caracterizado por que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 25 16. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 17. Uso de un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un compuesto destinado al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades inflamatorias o inmuno-inflamatorias incluyendo el asma, la bronco-neumopatía crónica obstructiva (COPD), la rinitis alérgica, las alergias, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la miastenia grave, la dermatitis atópica, la psoriasis, el lupus eritematoso diseminado, la poliartritis reumatoide, la diabetes, la esclerosis múltiple, en el tratamiento de los trasplantes de órganos, en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en particular el osteosarcoma o adenocarcinoma, en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades de los huesos, incluyendo la osteopenia y la osteoporosis, en el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia aguda o en el tratamiento y/o la prevención del dolor, en particular el dolor neuropático y el dolor visceral.

- 35 18. Uso de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 17, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del dolor neuropático.