

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 299**

51 Int. Cl.:

C07D 239/96 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2012 PCT/CN2012/073362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12130166**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2012 E 12765230 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2709990**

54 Título: **Derivados de 1-((3-((1-piperazinil)carbonil)fenil)metil)-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona como inhibidores de la PARP para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

01.04.2011 CN 201110082475
11.07.2011 WO PCT/CN2011/077034

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2019

73 Titular/es:

IMPACT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
Floor 9, 10 Xinghuo Road, Nanjing
Jiangsu 210061, CN

72 Inventor/es:

CAI, SUI XIONG;
TIAN, YE EDWARD;
DONG, HAIJUN;
XU, QINGBING;
WU, LIZHEN;
LIU, LIJUN;
JIANG, YANGZHEN;
BAO, QINGLI;
WANG, GUOXIANG;
YIN, FENG;
GU, CHENGYUN;
HU, XIUHUA;
WANG, XIAOZHU;
KANG, SISHUN y
CHEN, SHENGZHI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 736 299 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 1-((3-((1-piperazinil)carbonil)fenil)metil)-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona como inhibidores de la PARP para tratar el cáncer

5

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10

Esta invención pertenece al campo de la química medicinal. En particular, la invención se refiere a 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-dionas y estos compuestos para su uso como inhibidores de la PARP y fármacos anticancerígenos.

Técnica relacionada

15

20

25

30

35

40

45

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) cataliza la adición de poli (ADP-ribosa) a la proteína objetivo usando NAD⁺ que es un proceso importante en la reparación del ADN. Este es un proceso esencial para mantener la integridad y estabilidad del ADN y los cromosomas y para garantizar la supervivencia de las células de los mamíferos. La PARP-1 cataliza la mayoría de las reacciones de polimerización intracelular de ADP-ribosa, aunque la PARP-2 y otros subtipos también tienen esta función. Los ratones knockout para PARP-1 no tienen la función de reparación para daños en el ADN monocatenario (Krishnakumar y Kraus, 2010, Molecular Cell 39:8). Las células cancerosas con defectos de reparación del ADN, como la deficiencia de BRCA1 (cáncer de mama 1) o BRCA2 (cáncer de mama 2), son particularmente sensibles a los agentes anticancerígenos que dañan el ADN, incluidos los fármacos de platino, los fármacos anticancerígenos de metilación del ADN y los inhibidores de la topoisomerasa del ADN o radioterapia. Los datos de ensayos clínicos de fase II han demostrado que el inhibidor de PARP-1 olaparib (AZD2281) fue eficaz para el tratamiento del cáncer de mama avanzado (Andrew Tutt y otros, 2009, J. Clin. Oncol 27:18 s ; Andrew Tutt y otros, 2010 Lancet 376:235; RA Dent y otros, 2010 J. Clin. Oncol. 28:15 s). Estos resultados científicos y clínicos demostraron que los inhibidores de PARP-1 pueden usarse como fármacos eficaces contra el cáncer para tratar una variedad de cánceres. Las aplicaciones de los inhibidores de PARP-1 para el tratamiento del cáncer se basan principalmente en dos mecanismos. Primero, debido al rápido crecimiento, la replicación del ADN es mucho mayor en las células cancerosas que en las células normales. Los fármacos que causan daño en el ADN inducirán la muerte de las células cancerosas de manera selectiva. Sin embargo, debido a la presencia de enzimas reparadoras del ADN como PARP-1, los efectos terapéuticos de estos fármacos no pueden materializarse completamente. Al inhibir el mecanismo de reparación del ADN, los inhibidores de la PARP-1 en combinación con los fármacos anticancerígenos que dañan el ADN comúnmente usados, como la temozolomida, pueden lograr efectos de sinergia y mejorar considerablemente los efectos anticancerígenos de los fármacos anticancerígenos que se usan actualmente. En segundo lugar, para las células cancerosas con deficiencia de reparación del ADN, como el cáncer de mama triple negativo deficiente BRCA1 o BRCA2, los inhibidores de PARP-1 pueden matar directamente las células cancerosas y funcionar como fármacos anticancerígenos de forma independiente. Según las estadísticas, aproximadamente el 10-15 % de los pacientes con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de factores genéticos, en los cuales las mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2 representan el 15-20 % de todos los cánceres de mama hereditarios. Debido a que la PARP-1 participa en la reparación del ADN, la utilización de los inhibidores de la PARP-1 para inhibir la reparación del ADN puede ser un tratamiento efectivo y selectivo para los cánceres con defectos genéticos de reparación del ADN, incluidos los cánceres de mama triple negativos. Además, los inhibidores de la PARP-1 también se pueden usar para tratar enfermedades debidas a la muerte celular excesiva, incluidas enfermedades del sistema nervioso central, como el accidente cerebrovascular y enfermedades neurodegenerativas (Akinori Iwashita y otros, 2004, J. Pharmacol. Exp. Thera. 310: 425).

50

55

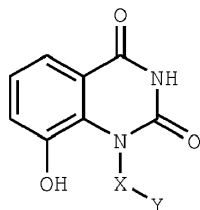
La actividad inhibidora de los inhibidores de PARP-1 se puede medir usando directamente las enzimas PARP-1. Además, ya que los inhibidores de la PARP-1 pueden aumentar la citotoxicidad de los fármacos anticancerígenos que dañan el ADN, tal como el metilsulfonato de metilo en las células cancerosas, la actividad de los inhibidores de la PARP-1 también puede determinarse midiendo la viabilidad celular, tal como usando un ensayo MTT, en presencia de inhibidores de MMS y PARP-1. Además, las células cancerosas con deficiencia en la reparación del ADN, como en el caso de cáncer de mama triple negativo deficiente en BRCA1 o BRCA2, pueden eliminarse por los inhibidores de PARP-1 solos. Por lo tanto, la actividad anticancerígena de los inhibidores de la PARP-1 se puede determinar midiendo el efecto inhibitorio de estos compuestos sobre el crecimiento celular de células cáncer pancreático CAPAN-1 deficientes en BRCA-2.

60

65

Se conoce que muchos fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer desencadenan la apoptosis de las células cancerosas. El mecanismo de la apoptosis involucra una cascada de caspasas efectoras y de iniciadoras que se activan secuencialmente. Las caspasas son una familia de cisteína proteasas que requieren residuos de ácido aspártico en la posición P₁ de los sustratos para una escisión eficaz. Entre estas caspasas, la caspasa-3, 6, y 7 son caspasas efectoras clave que escinden múltiples sustratos de proteínas en las células, lo que lleva a la muerte celular. La actividad de la caspasa celular puede determinarse mediante el uso de sustratos de caspasa y se usa como una medida de la apoptosis celular. Los inhibidores de la PARP-1 pueden aumentar la actividad de inducción de la apoptosis de muchos fármacos anticancerígenos que dañan el ADN, tal como el MMS. Por lo tanto, la actividad de los inhibidores de la PARP-1 pueden determinarse midiendo la actividad de la caspasa intracelular de las células cancerosas tratadas con fármacos anticancerígenos que dañan el ADN en combinación con los inhibidores de la PARP-1.

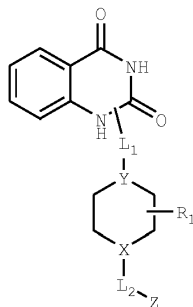
El documento JP2007137818 reveló la preparación de derivados de 8-hidroxiquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona como inhibidores de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), en donde X = (CH₂)_n; n = un número entero de 1-4; Y = H, NR₁R₂, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, decahidroisoquinolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindolilo, 3-oxo-3,4-dihidrobenz[1,4]oxazinilo, piridilo, bencilo, *N*-heterociclilo de 5 miembros (no)sustituído opcionalmente fusionado, y ariloxi (no)sustituído, etc.



El documento WO2006003148 reveló la preparación de derivados de quinazolinadiona como inhibidores de la PARP para el tratamiento de enfermedades mediadas por la PARP, en donde X y Y son cada uno independientemente N o CH; L₁ = un enlace o alquileo; L₂ = un enlace, CO, alquileo, CO-alquileo, etc.; R₁ = H o OH; Z = H o (hetero)arilo (no)sustituído; etc.

En el documento DE2652144 se describe una 1-(3-metilbencil)-1*H*,3*H*-quinazolina-2,4-diona. Los documentos JP2001302515, JP2007137818, JP2002284699 y CN1980913 describen compuestos similares como quinazolinadionas.

En el documento WO2012125521 se describen las quinazolinadionas y su uso para inhibir las enzimas PARP.



Breve descripción de la invención

La invención proporciona nuevas 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas, como se representan en la Fórmula III. Estos compuestos tienen actividades inhibitoras de la PARP.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula III en una cantidad eficaz para el tratamiento del cáncer.

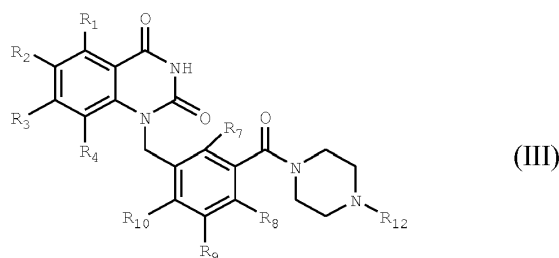
La invención también proporciona una composición farmacéutica útil para el tratamiento del cáncer, que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de uno de la Fórmula III en mezcla con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéutica útil para el tratamiento del cáncer, que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de uno de la Fórmula III, en combinación con un fármaco anticancerígeno conocido o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

Los novedosos y potentes inhibidores de la PARP de la presente invención incluyen 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas, como se representan en la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1.

Específicamente, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula III y de acuerdo con la reivindicación 1:



o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

15 R_1 – R_4 son independientemente hidrógeno, halo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, nitro, ciano, acilamido, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, carboxi, etilenodioxo, carbonilamido o alquiltiol opcionalmente sustituido;

20 R_7 – R_{10} son independientemente hidrógeno, halo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi, C_{1-10} alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, un grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, aminoalquilo, aminoalcoxi, carboxialquilo, carboxialcoxi, nitro, ciano, acilamido, aminocarbonilo, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, carboxi, carbonilamido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiltiol, o carbonilo sustituido;

25 R_{12} es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, alqueno, alquino, acilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo o aminosulfonilo.

30

En una modalidad preferida, un grupo de compuestos preferidos de Fórmula III incluye compuestos en donde R_{12} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterociclocarbonilo. Otro grupo de compuestos preferidos de Fórmula III incluye los compuestos en donde R_1 o R_2 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o metilo; R_4 es hidrógeno, fluoro, metoxi o hidroxilo; R_7 , R_8 , R_9 o R_{10} es hidrógeno o fluoro.

35

Los compuestos ilustrativos preferidos ejemplares de Fórmula III incluyen, sin limitación:

- 40 1–(3–Metoxicarbonilbencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–Carboxibencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Piridin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–Ciclohexilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 45 1–(3–(4–([1,2,4]Triazol[4,3–b]piridazin–6–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–Etilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–Benzoilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(4–Fluorobenzoil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(4–Clorobenzoil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 50 1–(3–(4–(4–Bromobenzoil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(4–Metoxibenzoil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Tetrahydro–2*H*–piran–4–il)carbonilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Etilsulfonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 55 1–(3–(4–Acetilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–Fenilpiperidina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–Fenilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Pirazin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(4–Fluoro–3–metoxicarbonilbencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 60 1–(3–(4–(Ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–4–fluorobencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Ciclohexilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Benzo[*d*]isotiazol–3–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Piperidin–1–il)piperidina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(Piridin–4–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 65 1–(3–(4–(Ciclobutilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;
 1–(3–(4–(6–Fluorobenzo[*d*]isoxazol–3–il)piperidina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona;

- 1-(3-(4-(Tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Furan-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5 1-(3-(4-(Tiofeno-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridina-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridina-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridina-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Fenoxipiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 10 1-(3-(4-(Benzo[d]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 15 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H-3H)-diona;
 1-(6-Fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 20 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Cloro-3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Cloro-3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 25 1-(6-Cloro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H-3H)-diona;
 1-(2-Cloro-3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(2-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(2-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 30 1-(5-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-5-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Cloro-3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(2-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)furan-5-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 35 1-(2-(4-(Benzo[d]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)furan-5-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(2-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(2-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilmetil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 40 1-(3-(4-(Ciclopentilmetil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilsulfonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-7-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 7-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-7-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 45 7-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 50 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Bromo-1-(3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Bromo-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Bromo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 55 6-Nitro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-(4-(4-Metoxibenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 60 1-(4-(4-(4-Fluorobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-(4-(4-Bromobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Cloro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 65 5-Cloro-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Cloro-1-(3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;

- 6-Cloro-1-(3-(4-(ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Cloro-1-(3-(4-(ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Cloro-1-(6-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Cloro-1-(6-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Cloro-1-(6-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Cloro-1-(5-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(5-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Ciclopentilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Fluoro-1-(5-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(6-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbamoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 Hidrocloruro de 1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 Hidrocloruro de 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-il)metil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(Naftalen-2-il)acetamidobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(3,4-Dimetoxifenil)acetamidobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-([1,2,4]Triazol[4,3-a]piridina-6-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Fluoro-1-((2-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-metoxibencilcarbamoil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(3-Clorobencilcarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(Bencilcarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(5-Bromopirimidin-2-aminocarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6,7-Etilenodioxo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(6-metoxi-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 7-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-nitro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Ciclohexilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Bromo-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6,7-Metilenodioxo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilmetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 8-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 6-Amino-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(2-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 8-Cloro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 8-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 8-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 8-Hidroxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "alquilo", tal como se emplea en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a los radicales de cadena ramificada y lineal de hasta diez carbonos. Los grupos alquilo útiles incluyen grupos C₁₋₁₀ alquilo de cadena lineal y ramificada, más preferentemente grupos C₁₋₆ alquilo. Los grupos C₁₋₁₀ alquilo típicos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "alqueno" tal como se emplea en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo significa un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena esté limitada al mismo,

incluyendo al menos un doble enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno típicos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

5 El término "alquinilo" se emplea en la presente para referirse a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena esté limitada al mismo, en donde hay al menos un triple enlace entre dos de los átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo típicos incluyen etenilo, 1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.

10 Los grupos alcoxi típicos incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos C₁₋₁₀ alquilo mencionados anteriormente que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes alcoxi incluyen, sin limitación, halo, morfolino, amino incluyendo alquilamino y dialquilamino, y carboxi incluyendo a los ésteres de estos.

15 Los grupos alquiltio típicos incluyen azufre sustituido por uno de los grupos C₁₋₁₀ alquilo mencionados anteriormente que pueden estar opcionalmente sustituidos. Se incluyen además los sulfóxidos y sulfonas de tales grupos alquiltio.

20 Los grupos amino y amino opcionalmente sustituidos incluyen -NH₂, -NHR₁₅ y -NR₁₅R₁₆, en donde R₁₅ y R₁₆ son C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o amino; o R₁₅ y R₁₆ se combinan con el N para formar una estructura de anillo heterocíclico de 5-8 miembros, tal como una piperidina; o R₁₅ y R₁₆ se combinan con el N y un átomo de N u O adicional para formar un anillo heterocíclico de 5-8 miembros, tal como una piperazina, que están opcionalmente sustituidos.

25 Los grupos como se describen en la presente, tales como alquilo, alcoxi, alquiltio, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, carbonilo, grupo carbocíclicos y heterocíclicos, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquinilo y grupos heteroarilo y heteroarilalquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos. Generalmente, el término "opcionalmente sustituido" usado en la presente descripción indica que el grupo que está "opcionalmente sustituido" puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (tal como 1, 2, 3, o 4) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, ciano, C₁₋₆ acilamino, C₁₋₆ aciloxi, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, alquiltio, C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ aril(C₂₋₆)alqueno, C₆₋₁₀ aril(C₂₋₆)alquinilo, heterocíclicos y heteroarilo saturados e insaturados y heteroarilo, metilendioxo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ aril(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, ureido, tiol, azido, C₁₋₆ alcoxi, carbonilo, di(C₁₋₁₀alquil)amino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, y alquilsulfoniilo, y similares. El propio sustituyente también puede estar opcionalmente sustituido.

35 Sustituyentes opcionales en los grupos alquilo, alcoxi, alquiltio, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, carbonilo, heterocíclicos y carbocíclicos pueden ser uno o más (tal como 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, ciano, C₁₋₆ acilamino, C₁₋₆ aciloxi, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, alquiltio, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ aril(C₂₋₆)alqueno, C₆₋₁₀ aril(C₂₋₆)alquinilo, heterocíclicos saturados e insaturados y heteroarilo.

40 Sustituyentes opcionales en los grupos arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquinilo y heteroarilo y heteroarilalquilo pueden ser uno o más (tal como 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, metilendioxo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ aril(C₁₋₆)alquilo, C₆₋₁₀ aril(C₂₋₆)alqueno, C₆₋₁₀ aril(C₂₋₆)alquinilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, C₁₋₆ acilamino, hidroxilo, tiol, C₁₋₆ aciloxi, azido, C₁₋₆ alcoxi, carbonilo, carboxilo, di(C₁₋₁₀ alquil)amino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, y alquilsulfoniilo.

45 El término "arilo" tal como se emplea en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen de 6 a 14 carbonos en la porción del anillo.

50 Los grupos arilo útiles incluyen C₆₋₁₄ arilo, preferentemente C₆₋₁₀ arilo. Los grupos C₆₋₁₄ arilo típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluoreno.

55 El término "carbociclo" como se emplea en la presente descripción incluyen grupos cicloalquilo y carbocíclicos parcialmente saturados. Los grupos cicloalquilo útiles son C₃₋₈ cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los grupos carbocíclicos saturados o parcialmente saturados útiles son grupos cicloalquilo como se describió anteriormente, así como grupos cicloalqueno, tales como ciclopenteno, ciclohepteno y cicloocteno.

60 Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "arilalquilo" se usa aquí para referirse a cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alquilo mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos C₆₋₁₄ arilo mencionados anteriormente. Preferentemente, el grupo arilalquilo es bencilo, fenetilo o naftilmetilo.

65 El término "arilalqueno" se usa en la presente para referirse a cualquiera de los grupos C₂₋₁₀ alqueno mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos C₆₋₁₄ arilo mencionados anteriormente.

El término "arilalquinilo" se usa en la presente para referirse a cualquiera de los grupos C_{2-10} alquinilo mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos C_{6-14} arilo mencionados anteriormente.

5 El término "ariloxi" se usa en la presente para referirse a oxígeno sustituido por uno de los grupos $6-14$ arilo mencionados anteriormente C, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos ariloxi útiles incluyen fenoxi y 4-metilfenoxi.

10 El término "arilalcoxi" se usa en la presente para referirse a cualquiera de los grupos C_{1-10} alcoxi mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos arilalcoxi útiles incluyen benciloxi y fenetiloxi.

15 Los grupos haloalquilo útiles incluyen grupos alquilo, tales como C_{1-10} alquilo, o preferentemente C_{1-6} alquilo sustituido por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, clorometilo, clorofluorometil y triclorometilo.

20 Los grupos acilamino (acilamido) útiles son cualquier C_{1-6} acil (alcanoilo) unido a un amino nitrógeno, por ejemplo, acetamido, cloroacetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido y hexanoilamido, así como grupos C_{1-6} acilamino sustituidos con arilo, por ejemplo, benzoilamido, y pentafluorobenzoilamido. Acilo útil incluye C_{1-6} acilo, tal como acetilo.

25 Grupos aciloxi útiles son cualquier C_{1-6} acil (alcanoilo) unido a un grupo oxi ($-O-$), por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi y hexanoiloxi.

30 El término heterociclo (grupo heterocíclico) se usa en la presente para referirse a un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente saturado, que consiste en átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El término también incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona con un anillo benceno. El anillo heterocíclico del heterociclo puede sustituirse en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable.

35 Los grupos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados útiles incluyen grupos tetrahidrofuranilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolidinil pirazolinilo, tetronoilo y tetramoilo, que están opcionalmente sustituidos.

40 El término "heteroarilo" como se emplea en la presente descripción se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos del anillo; 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que contiene, como átomo del anillo, átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

45 Grupos heteroarilo útiles incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[d]isotiazol-3-ilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo (furanilo), piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantiinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo), incluyendo sin limitación 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolínilo, fenantridinilo, acrindinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona, 7-amino-isocoumarina, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzoisoxazolilo tal como 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo, tiadiazolilo, y 2-oxobencimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, dicho átomo de nitrógeno puede estar en forma de N-óxido, por ejemplo, un piridil N-óxido, pirazinil N-óxido y pirimidinil N-óxido.

50 El término "heteroariloxi" se usa en la presente para referirse a oxígeno sustituido por uno de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroarilo útiles incluyen piridiloxi, piraziniloxi, pirroliloxi, pirazoliloxi, imidazoliloxi y tiofeniloxi.

55 El término "heteroarilalcoxi" se usa en la presente para referirse a cualquiera de los grupos C_{1-10} alcoxi mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

60 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros que incluyen isómeros ópticos. La invención incluye todos los estereoisómeros y tanto las mezclas racémicas de tales estereoisómeros como los enantiómeros individuales que pueden separarse de acuerdo con métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

65 Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato

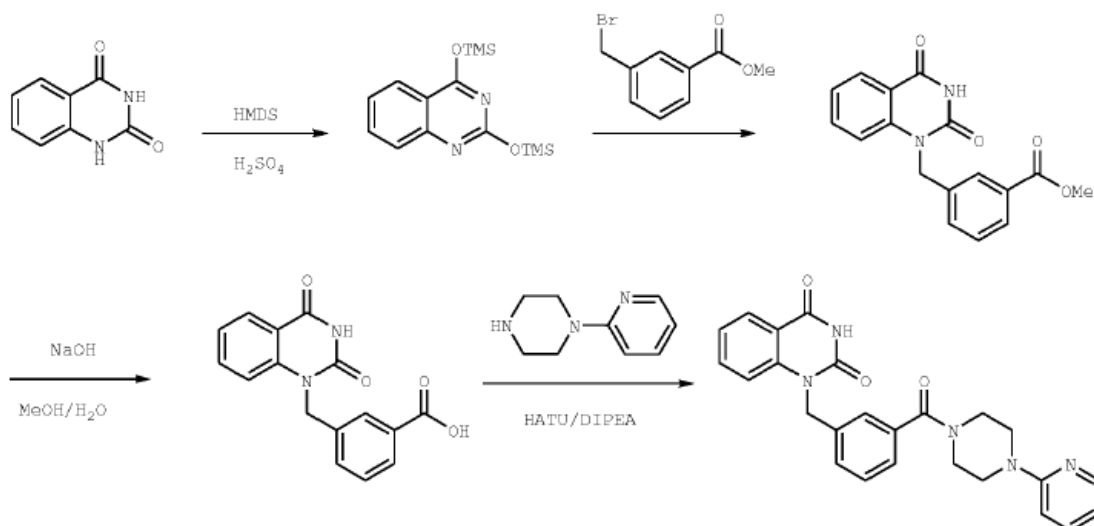
y oxalato; y sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas con bases, tales como sodio hidróxido, Tris(hidroxiometil)aminometano (TRIS, trometano) y *N*-metil-glucamina.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, o los nuevos métodos de esta invención. Específicamente, los compuestos de esta invención con Fórmula III se pueden preparar como se ilustra mediante la reacción ilustrativa en el Esquema 1 (Shunsuke Goto y otros, Organic Process Research & Development, 2003, 7, 700-706). La reacción de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona con hexametildisilazano (HMDS) en tolueno en presencia de ácido sulfúrico produjo la 2,4-di(trimetilsiloxi)quinazolina intermedia. La reacción de 2,4-di(trimetilsiloxi)quinazolina con un alquil 3-(halometil)benzoato sustituido, tal como metil 3-(bromometil)benzoato en DMF, seguido de tratamiento con 1,4-dioxano y metanol, produjo 1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El tratamiento del éster con NaOH en agua-metanol produjo 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El acoplamiento del ácido con una amina, tal como 1-(piridin-2-il)piperazina, en presencia de agentes de acoplamiento, tales como 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en DMF, produjo el compuesto objetivo 1-(3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Otros compuestos relacionados pueden prepararse de manera similar. Por ejemplo, el reemplazo de metil 3-(bromometil)benzoato con metil 6-(bromometil)piridina-2-carboxilato produjo el compuesto objetivo 1-((2-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El reemplazo de metil 3-(bromometil)benzoato con etil 5-(clorometil)furan-2-carboxilato produjo el compuesto objetivo 1-((2-(4-ciclopentilcarbonylpiperazina-1-carbonil)furan-5-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El reemplazo de metil 3-(bromometil)benzoato con metil 3-(2-bromoetil)benzoato produjo el compuesto objetivo 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)fenetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Para la quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona con un sustituyente en la posición 8, tal como 8-cloro quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, la reacción con hexametildisilazano (HMDS) seguida por el tratamiento de la 8-cloro-2,4-di(trimetilsiloxi)quinazolina intermedia con metil 3-(bromometil)benzoato produjo una mezcla de 1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y 3-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. La mezcla puede separarse, hidrolizarse, y acoplarse con una amina sustituida para producir el compuesto 1-sustituido y el compuesto 3-sustituido, respectivamente. Alternativamente, el compuesto 3-sustituido también se puede preparar a partir de la reacción de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona con metil 3-(bromometil)benzoato y K_2CO_3 en DMF, seguido por la hidrólisis y el acoplamiento del ácido con una amina.

Esquema 1

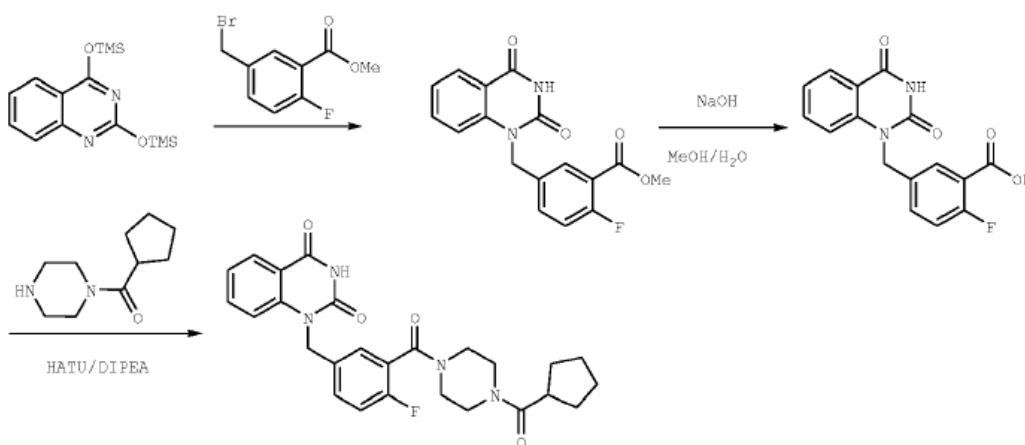


Los compuestos de esta invención se pueden preparar como se ilustra por la reacción ilustrativa en el Esquema 2. La reacción de la 2,4-di(trimetilsiloxi)quinazolina intermedia con un alquil 3-(halometil)benzoato sustituido, tal como metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato en DMF, seguido por el tratamiento con 1,4-dioxano y metanol, produjo 1-(4-fluoro-3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El tratamiento del éster con NaOH en agua-metanol produjo 1-(3-carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El acoplamiento del ácido con una amina sustituida, tal como 1-ciclopentilcarbonylpiperazina, en presencia de agentes de acoplamiento, tales como HATU y DIPEA en DMF, produjo el compuesto objetivo 1-(3-(4-ciclopentilcarbonylpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Otros compuestos relacionados pueden prepararse de manera similar. Por ejemplo, el reemplazo de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona con una quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona sustituida, tal como 5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, que

puede prepararse a partir de la reacción del ácido 2-amino-6-fluorobenzoico con cianato de potasio, produjo el compuesto objetivo 1-(3-(4-ciclopentilcarbonylpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El reemplazo de metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato con otro metil 3-(bromometil)benzoato sustituido, tal como metil 3-(bromometil)-4-fluorobenzoato, produjo el compuesto objetivo 1-(3-(4-ciclopentilcarbonylpiperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El reemplazo de 1-ciclopentilcarbonylpiperazina con otra amina sustituida, como 1-(pirimidin-2-il)piperazina, produjo el compuesto objetivo 1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)carbonylpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

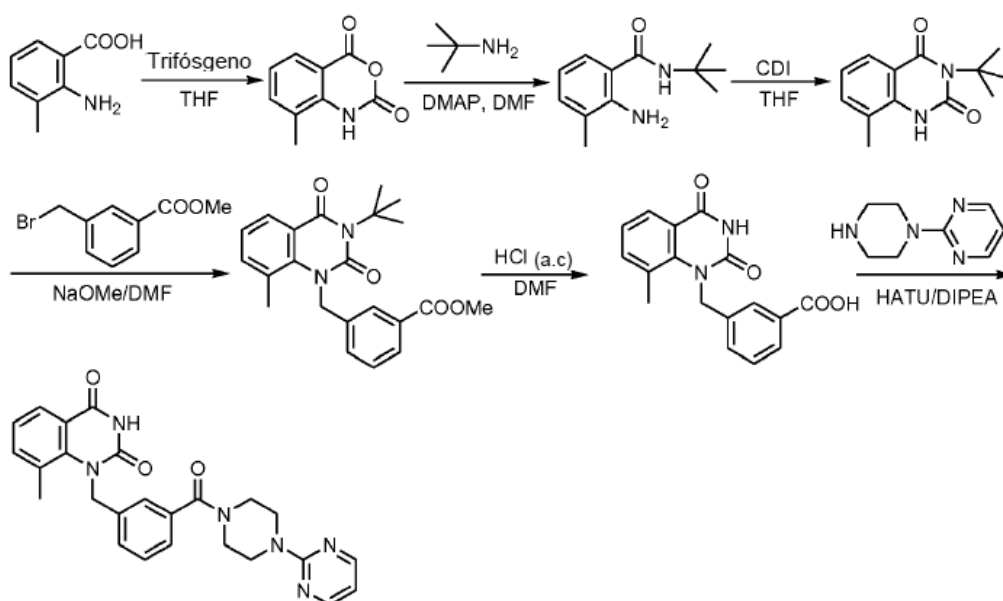
Esquema 2



Los compuestos de esta invención se pueden preparar como se ilustra por la reacción ilustrativa en el Esquema 3. La reacción del ácido 2-amino-3-metilbenzoico con trifosgeno en THF produjo 8-metil-1*H*benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, que se trató con *tert*-butilamina y DMAP en DMF para producir 2-amino-*N*-*tert*-butil-3-metilbenzamida. La reacción de la benzamida con CDI en THF produjo 3-*tert*-butil-8-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, que reacción con metil 3-(bromometil)benzoato y MeONa en DMF, seguido por el tratamiento con solución acuosa de ácido clorhídrico, para producir 8-metil-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El acoplamiento del ácido con 2-(piperazin-1-il)pirimidina en presencia de agentes de acoplamiento, tales como HATU y DIPEA en DMF, produjo el compuesto objetivo 8-metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

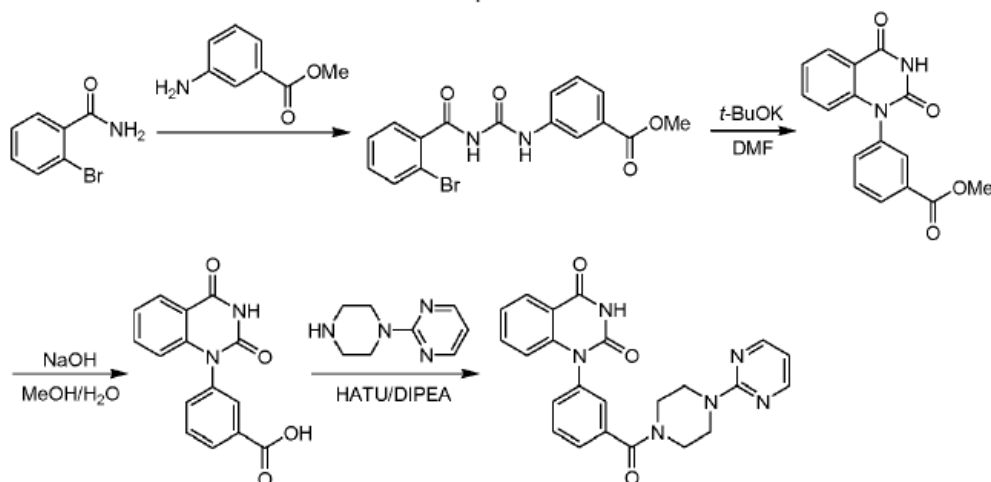
Otros compuestos relacionados pueden prepararse de manera similar. Por ejemplo, el reemplazo de ácido 2-amino-3-metilbenzoico con otro ácido 2-aminobenzoico ácido sustituido, tal como ácido 2-amino-3-metoxibenzoico, produjo el compuesto objetivo 8-metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Esquema 3



El compuesto 1-fenil sustituido se pueden preparar como se ilustra por la reacción ilustrativa en el Esquema 4. La reacción de 2-bromobenzamida con cloruro de oxalilo en DCM, seguido por la adición de metil 3-aminobenzoato produjo metil 3-(3-(2-bromobenzoi)ureido)benzoato. La reacción del benzoato con *tert*-butóxido de potasio en DMF produjo 1-(3-metoxicarbonilfenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. Hidrólisis del éster con NaOH en agua-metanol produjo 1-(3-carboxifenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El acoplamiento del ácido con 2-(piperazin-1-il)pirimidina en presencia de agentes de acoplamiento, como HATU y DIPEA en DMF, produjo el compuesto objetivo 1-(3-(1-(piperidin-2-il)piperazina-4-carbonil)fenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Esquema 4



Un aspecto importante de la presente invención es el descubrimiento de que los compuestos que tienen la Fórmula III son inhibidores de la PARP. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento de una variedad de afecciones clínicas que responden a la inhibición de la actividad PARP, como el cáncer.

La presente invención incluye compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento en un método terapéutico que comprende administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicho método terapéutico es útil para el tratamiento de enfermedades debido a una actividad PARP anormal, como el cáncer. Las enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas por la composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de hígado, melanoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma de cervix, carcinoma de testículo, sarcoma de tejidos blandos, macroglobulinemia primaria, carcinoma de vejiga, leucemia granulocítica crónica, carcinoma cerebral primario, melanoma maligno, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, insulinooma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, carcinoma de cabeza y cuello, sarcoma osteogénico, carcinoma pancreático, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma de esófago, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, policitemia vera, trombocitosis esencial, carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer de piel y carcinoma de próstata.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento o la prevención de otras afecciones clínicas debido a la actividad anormal de PARP, tal como muerte celular excesiva, que incluye enfermedades del sistema nervioso central tales como apoplejía y enfermedades neurodegenerativas.

Al practicar los métodos terapéuticos, se administran cantidades eficaces de composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula III formulados para aplicación oral, intravenosa, local o tópica, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y otras enfermedades, a un individuo que presenta los síntomas de uno o más de estos trastornos. Las cantidades son eficaces para mejorar o eliminar uno o más síntomas de los trastornos. Una cantidad eficaz de un compuesto para tratar una enfermedad particular es una cantidad que es suficiente para mejorar, o de alguna manera reducir, los síntomas asociados con la enfermedad. Dicha cantidad puede administrarse como una dosis única o puede administrarse de acuerdo con un régimen, por lo que es eficaz. La cantidad puede curar la enfermedad pero, típicamente, se administra para mejorar los síntomas de la enfermedad. Típicamente, se requiere una administración repetida para lograr la mejoría deseada de los síntomas.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que funciona como inhibidor de PARP, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad de la presente invención se dirige a una composición eficaz para inhibir la neoplasia que comprende un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que funciona como un inhibidor de PARP, en combinación con al menos un agente anticancerígeno conocido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos entre los agentes anticancerígenos conocidos que se pueden usar para la terapia de combinación incluyen, entre otros, agentes alquilantes, tales como busulfan, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, y carboplatino; inhibidores de la topoisomerasa I, como camptotecina, irinotecan, y topotecan; inhibidores de la topoisomerasa II, como doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio y etopósido; antimetabolitos ARN/ADN, tales como 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo y metotrexato; antimetabolitos de ADN, como 5-fluoro-2'-deoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiurea y tioguanina; agentes antimitóticos, como colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, y docetaxel; anticuerpos, como campath, Panitumumab, Ofatumumab, Avastin, Herceptin®, Rituxan®; inhibidores de quinasa tales como imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus y everolimus; inhibidores de HDAC tales como vorinostat y romidepsin. Otros agentes anticancerígenos conocidos que pueden usarse para la terapia de combinación incluyen tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida y lenalidomida.

Al poner en práctica la presente invención, el compuesto de la invención se puede administrar junto con al menos un agente anticancerígeno conocido como parte de una composición farmacéutica unitaria. Alternativamente, el compuesto de la invención se puede administrar aparte de al menos un agente anticancerígeno conocido. En una modalidad, el compuesto de la invención y al menos un agente anticancerígeno conocido se administran de forma sustancialmente simultánea, es decir, los compuestos se administran al mismo tiempo o uno después del otro, siempre que los compuestos alcancen niveles terapéuticos en la sangre al mismo tiempo. En otra modalidad, el compuesto de la invención y al menos un agente anticancerígeno conocido se administran de acuerdo con su dosis individual, siempre que los compuestos alcancen niveles terapéuticos en la sangre.

Otra modalidad de la presente invención se dirige a una composición eficaz para inhibir la neoplasia que comprende un bioconjugado de un compuesto descrito en la presente, que funciona como un inhibidor de PARP, en bioconjugación con al menos un anticuerpo conocido terapéuticamente útil, como Herceptin® o Rituxan®, factores de crecimiento, tales como DGF, NGF; citoquinas, tales como IL-2, IL-4, o cualquier molécula que se una a la superficie celular. Los anticuerpos y otras moléculas entregarán un compuesto descrito en la presente descripción a sus objetivos y lo convertirán en un agente anticancerígeno eficaz. Los bioconjugados también podrían mejorar el efecto anticancerígeno de los anticuerpos terapéuticamente útiles, como Herceptin® o Rituxan®.

De manera similar, otra modalidad de la presente invención se dirige a una composición eficaz para inhibir una neoplasia que comprende un compuesto de Fórmula III, o su sal farmacéuticamente aceptable, que funciona como un inhibidor de la PARP, en combinación con radioterapia. En esta modalidad, el compuesto de la invención se puede administrar al mismo tiempo que se administra la radioterapia o en un momento diferente.

Otra modalidad de la presente invención se dirige a una composición eficaz para el tratamiento posquirúrgico del cáncer, que comprende un compuesto de Fórmula III, o su sal farmacéuticamente aceptable, que funciona como un inhibidor de la PARP. La invención también se refiere a un método para tratar el cáncer eliminando quirúrgicamente el cáncer y luego tratarlo al mamífero con una de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de esta invención incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es eficaz para lograr su propósito previsto. Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de intervalos óptimos de las cantidades efectivas de cada componente está dentro del conocimiento de la materia. Típicamente, los compuestos pueden administrarse a mamíferos, por vía oral a una dosis de 0.0025 a 50 mg/kg de peso corporal, por día, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de estos, a un mamífero que se está tratando. Preferentemente, se administra por vía oral aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Si también se administra un agente anticancerígeno conocido, se administra en una cantidad que sea eficaz para lograr el propósito previsto. Las cantidades de tales agentes anticancerígenos conocidos eficaces para el cáncer son bien conocidas por los expertos en la técnica.

La dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg, preferentemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg del compuesto de la invención. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día, como una o más tabletas, cada una de las cuales contiene aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg, convenientemente aproximadamente 0.25 a 10 mg del compuesto o sus solvatos.

En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.01 a 100 mg por gramo de portador.

Además de administrar el compuesto como un producto químico en bruto, los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de una preparación farmacéutica que contiene portadores adecuados farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones

5 que se pueden usar farmacéuticamente. Preferentemente, las preparaciones, particularmente aquellas que pueden administrarse por vía oral y que se pueden usar para el tipo de administración preferido, tales como tabletas, grageas, y cápsulas, así como soluciones adecuadas para administración por inyección u oral, contienen aproximadamente de 0.01 a 99 por ciento, preferentemente de aproximadamente 0.25 a 75 por ciento de compuesto(s) activo(s), junto con el excipiente.

10 También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de adición de ácido se forman mezclando una solución de los compuestos de la presente invención con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, y similares. Las sales de adición de bases se forman al mezclar una solución de los compuestos de la presente invención con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, Tris, *N*-metil-glucamina y similares.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a cualquier mamífero, que puede experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Principalmente entre tales mamíferos están los seres humanos y animales veterinarios, aunque la invención no pretende ser tan limitada.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que logre su propósito previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, intratecal, intracraneal, intranasal o tópica. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser por la vía oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, salud y peso del receptor, tipo de tratamiento de concurrente, dependerá si hay, de la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

25 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de una manera que es pos sí conocida, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, preparación de grageas, disolución o liofilización. De este modo, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener tabletas o núcleos de grageas.

30 Los excipientes adecuados son, en particular: cargas, tales como sacáridos, por ejemplo lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato de hidrógeno y calcio; así como aglutinantes, tales como pasta de almidón, que usan, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y carboximetil-almidón además, polivinilpirrolidona reticulado, agar, o ácido alginico o una sal de este, tal como alginato sódico. Los auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietileno glicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los recubrimientos de las tabletas o grageas, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo.

45 Otras preparaciones farmacéuticas, que pueden usarse por vía oral, incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de: gránulos, que se pueden mezclar con rellenos, como la lactosa; aglutinantes, tales como almidones; y/o lubricantes, tales como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden de preferencia en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Además, pueden adicionarse los estabilizadores.

50 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Adicionalmente, se pueden administrar las suspensiones de compuestos activos como suspensiones inyectables oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de ésam, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, etil oleato o triglicéridos o polietilenglicol-400, o cremophor o ciclodextrinas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener además estabilizadores.

60 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención se emplean en formulaciones tópicas y parenterales y se usan para el tratamiento del cáncer de piel.

65

- Las composiciones tópicas de esta invención se formulan preferentemente como aceites, cremas, lociones, ungüentos y similares mediante la elección de portadores adecuados. Los portadores adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanca blanda), grasas o aceites de cadenas ramificadas, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (superior a C_{12}). Los portadores preferidos son aquellos en los que el ingrediente activo es soluble.
- 5 Pueden incluirse, además, emulsionantes, estabilizadores, humectantes y antioxidantes, así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Además, se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Ejemplos de tales potenciadores se encuentran en las patentes de Estados Unidos Nos. 3,989,816 y 4,444,762.
- 10 Las cremas se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas auto-emulsionante y agua en la que se mezcla la mezcla del ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, como el aceite de almendras. Un ejemplo típico de una crema de este tipo es una que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abeja, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1 parte de aceite de almendra.
- 15 Los ungüentos pueden formularse mezclando una solución del ingrediente activo en un aceite vegetal, como el aceite de almendra, con parafina suave y tibia y dejando que la mezcla se enfríe. Un ejemplo típico de tal ungüento es uno que incluye aproximadamente 30 % de aceite de almendra y aproximadamente 70 % de parafina blanda en peso.
- 20 La presente invención también incluye el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno sensible a la inhibición de la actividad de la PARP en un mamífero que padece el mismo. El medicamento puede incluir, tales composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente.
- 25 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las composiciones de la presente invención.

EJEMPLOS

Observaciones generales

- 30 Todos los reactivos eran de calidad comercial. Los disolventes se secaron y se purificaron por métodos estándar. Los análisis de espectro de masas se registraron en un espectrómetro de masas cuadrupolo Plataforma II (Agilent 6110) equipado con una interfase de electrospray. El espectro ^1H NMR se registró a 300 MHz y a 300 K, en un aparato Brücker AMX 300. Los cambios químicos se registraron como partes por millón (ppm) campo abajo de TMS (0.00 ppm), y se notificaron constantes de acoplamiento J en hercios (Hz).

Ejemplo 1

1-(3-Metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

- 40 Quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1.0 g, 6.2 mmol), hexametildisilazano (HMDS, 2.5 g, 15.4 mmol), y tolueno (50 mL) se añadieron a un matraz de dos bocas de 100 mL. Ácido sulfúrico concentrado (0.06 g) se añadió al matraz cuando se agitaba. La mezcla se sometió a reflujo y reaccionó por 8h. El tolueno y HMDS en exceso se eliminaron mediante evaporación a presión reducida, obteniendo así un producto intermedio 2,4-di(trimetilsililoxi)quinazolina.

- 45 El producto intermedio 2,4-di(trimetilsililoxi)quinazolina, metil 3-(bromometil)benzoato (2.1 g, 9.2 mmol) y DMF (1 mL) se añadieron a su vez en un matraz de una boca de 50 mL, y después la temperatura se elevó hasta 115–130 °C y reaccionó por 3 horas. 1,4-dioxano (6 mL) y metanol (10 mL) se añadieron después que la mezcla de reacción se enfrió hasta 100 °C. Después la mezcla se sometió a reflujo por 30 minutos. La mezcla se filtró después que esta se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se lavó con agua (20 mL) y metanol (10 mL), respectivamente, y se secó para dar el compuesto del título (1.6 g, 83.7 % de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.76 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65–7.43 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS: m/z 311.1 [M+H] $^+$.

Ejemplo 2

1-(3-Carboxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

- 55 1-(3-Metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1.6 g, 5.2 mmol), NaOH (0.31g, 7.7 mmol), agua (40 mL) y metanol (40 mL) se añadieron a un matraz de tres bocas de 250 mL. La mezcla se sometió a reflujo y reaccionó durante 3 horas. El metanol se eliminó mediante evaporación a presión reducida después que terminó la reacción. La mezcla se ajustó a pH = 2–3 con HCl 3N, formando muchos precipitados. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y metanol. Los sólidos se secaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 g, 78 % de rendimiento). ^1H NMR (300 M, DMSO- d_6): 13.09 (brs, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.7$ y 1.4 Hz, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 5.36 (s, 2H). MS: m/z 297.1 [M+H] $^+$.

Ejemplo 3

1-(3-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

5 1-(3-Carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0.2 mmol), 1-(piridin-2-il)piperazina (0.2 mmol), 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 0.26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 0.4 mmol) y DMF (5 mL) se añadieron a un matraz de dos bocas de 50 mL. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. A la mezcla se añadió 50 mL de agua y esta se extrajo con diclorometano (DCM, 50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (50 mL × 2) y solución de NaCl saturado acuoso (50 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7.7 mg, 8.6 % de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 5.0 y 1.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.0 y 1.7 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40–7.21 (m, 6H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.1 y 5.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 442.3 [M+H]⁺.

15 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y la piperidina o piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 4

20 1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.67–7.61 (m, 1H), 7.42–7.24 (m, 6H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 443.3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 5

1-(3-(4-Ciclohexilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

30 Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.74 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.26–7.20 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 4H), 2.21–2.15 (m, 4H), 1.96–1.70 (m, 5H), 1.21–1.08 (m, 6H). MS: *m/z* 447.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

35 1-(3-(4-([1,2,4]Triazolol[4,3-*b*]piridazin-6-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.73 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42–7.24 (m, 7H), 5.36 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 483.3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 7

1-(3-(4-Etilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 4H), 2.35–2.29 (m, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS: *m/z* 393.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

50 1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.45–7.18 (m, 11H), 5.34 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 469.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

1-(3-(4-(4-Fluorobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

60 Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60–7.19 (m, 11H), 5.34 (s, 2H), 3.60–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 487.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

1-(3-(4-(4-Clorobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

65

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.73 (s, 1H), 7.98–7.97 (m, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.48–7.19 (m, 10H), 5.33 (s, 2H), 3.75–3.15 (m, 8H). MS: m/z 503.2, 505.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

1-(3-(4-(4-Bromobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.74 (s, 1H), 8.02–7.95 (m, 2H), 7.68–7.59 (m, 2H), 7.40–7.15 (m, 8H), 5.35 (s, 2H), 3.40–3.20 (m, 8H). MS: m/z 547.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

1-(3-(4-(4-Metoxibenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.73 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70–7.50 (m, 1H), 7.40–7.29 (m, 6H), 7.21–7.18 (m, 2H), 6.99–6.96 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56–3.15 (m, 8H). MS: m/z 499.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

1-(3-(4-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.74 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.86–3.82 (m, 2H), 3.75–3.10 (m, 10H), 2.90–2.80 (m, 1H), 1.64–1.48 (m, 4H). MS: m/z 477.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.70–3.10 (m, 8H), 2.95–2.89 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 8H). MS: m/z 461.3 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 15

1-(3-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41–7.21 (m, 6H), 5.34 (s, 2H), 3.80–3.15 (m, 8H), 1.94–1.91 (m, 1H), 0.72–0.69 (m, 4H). MS: m/z 433.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

1-(3-(4-(Etilsulfonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.74 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.70–7.55 (m, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.31–7.19 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.75–3.11 (m, 6H), 3.10–2.90 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: m/z 457.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

1-(3-(4-Acetilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.70–3.10 (m, 8H), 1.93 (s, 3H). MS: m/z 407.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

1-(3-(4-Fenilpiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. ¹H NMR (300 M, DMSO-*d*₆): 11.75 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41–7.17 (m, 11H), 5.37 (s, 2H), 3.55–3.42 (m, 2H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.78–2.71 (m, 2H), 1.97–1.51 (m, 4H). MS: m/z 407.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

1-(3-(4-Fenilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 M, $\text{DMSO}-d_6$): 11.75 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.34–7.21 (m, 6H), 6.93–6.91 (m, 2H), 6.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.85–2.85 (m, 8H). MS: m/z 441.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

5 1-(3-(4-(Pirazin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 M, $\text{DMSO}-d_6$): 11.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44–7.24 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 3.80–3.25 (m, 8H). MS: m/z 443.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 21

1-(4-Fluoro-3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

15 El compuesto del título se preparó a partir de quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1. $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11.75 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.67–7.55 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS: m/z 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

1-(3-Carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-fluoro-3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 13.23 (brs, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 6.9$ y 2.1 Hz, 1H), 7.67–7.54 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 3H), 5.31 (s, 2H). MS: m/z 315.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 23

35 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 M, $\text{DMSO}-d_6$): 11.73 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43–7.21 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.56–2.97 (m, 8H), 2.89–2.84 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 8H). MS: m/z 479.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo comparativo 24

1-(4-Fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

45 Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 M, $\text{DMSO}-d_6$): 11.74 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.32–7.24 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.75–3.67 (m, 2H), 3.61–3.53 (m, 2H), 3.42–3.37 (m, 2H), 3.28–3.20 (m, 2H). MS: m/z 460.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo comparativo 25

50 1-(4-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (300 M, $\text{DMSO}-d_6$): 11.72 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48–7.38 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 3H), 6.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.70–3.10 (m, 8H). MS: m/z 461.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y la piperidina o piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 26

1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

65 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11.75 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.35–7.20 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.50–3.10 (m, 9H), 1.80–1.25 (m, 10H). MS: m/z 475.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

1-(3-(4-(Benzo[d]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.75 (s, 1H), 8.08–8.06 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67–7.54 (m, 2H), 7.48–7.30 (m, 5H), 7.27–7.20 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80–3.31 (m, 8H). MS: *m/z* 498.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

10 1-(3-(4-(Piperidin-1-il)piperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.76 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42–7.21 (m, 6H), 5.41–5.32 (m, 2H), 3.10–2.60 (m, 9H), 1.90–1.30 (m, 10H). MS: *m/z* 447.3 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 29

1-(3-(4-(Piridin-4-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.34–7.23 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.84–3.31 (m, 8H). MS: *m/z* 442.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

25 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.52–3.31 (m, 9H), 2.19–1.75 (m, 6H). MS: *m/z* 447.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

30 1-(3-(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

35 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.7 y 6.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.8 y 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.3 y 2.1 Hz, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.46–7.14 (m, 7H), 5.36 (s, 2H), 3.45–3.28 (m, 5H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.99–1.94 (m, 3H). MS: *m/z* 499.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

40 1-(3-(4-(Tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.1 y 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.44–7.11 (m, 8H), 5.34 (s, 2H), 3.81–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 475.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

45 1-(3-(4-(Furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

50 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50–7.15 (m, 6H), 7.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.70–6.60 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.85–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 459.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

1-(3-(4-(Furan-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

55 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.15–7.90 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50–7.10 (m, 6H), 6.64 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.80–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 459.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

60 1-(3-(4-(Tiofeno-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 3.81–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 475.3 [M+H]⁺.

65 Ejemplo 36

1-(3-(4-(Piridina-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.8 y 1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.52–7.20 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 3.52–3.31 (m, 8H). MS: *m/z* 470.3 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 37

1-(3-(4-(Piridina-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.78 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.20–7.95 (m, 2H), 7.68–7.27 (m, 9H), 5.43 (s, 2H), 3.90–3.50 (m, 8H). MS: *m/z* 470.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

15 1-(3-(4-(Piridina-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.62 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.91–7.89 (m, 1H), 7.57–7.44 (m, 1H), 7.29–7.10 (m, 8H), 5.25 (s, 2H), 3.80–2.75 (m, 8H). MS: *m/z* 470.3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 39

1-(3-(4-Fenoxipiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.27–7.14 (m, 6H), 6.92–6.85 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.58–4.52 (m, 1H), 3.90–3.10 (m, 4H), 1.95–1.35 (m, 4H). MS: *m/z* 456.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

30

Ejemplo Comparativo 40

1-(3-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

35 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39–7.22 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 3.52–3.31 (m, 8H), 2.01–1.86 (m, 1H), 0.73–0.70 (m, 4H). MS: *m/z* 451.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

40 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43–7.21 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.58–3.10 (m, 9H), 1.68–1.00 (m, 10H). MS: *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

45 Ejemplo Comparativo 42

1-(4-Fluoro-3-(4-(pirazin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

50 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.81–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 461.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

55 1-(3-(4-(Benzo[*d*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.08–8.05 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 3H), 7.31–7.19 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.87–3.81 (m, 2H), 3.49–3.31 (m, 6H). MS: *m/z* 516.2 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 44

1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

65 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 9H), 2.25–1.60 (m, 6H). MS: *m/z* 465.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70–7.10 (m, 11H), 5.30 (s, 2H), 3.80–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 487.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

10 1-(4-Fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50–7.15 (m, 6H), 7.12 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.80–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 493.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

15 1-(4-Fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.50–7.35 (m, 2H), 7.30–7.15 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.70–6.55 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 477.3 [M+H]⁺.

25 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-4-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 48

30 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.75 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.38–3.15 (m, 9H), 1.70–1.55 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

35 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.75 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50–7.10 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 3.70–2.90 (m, 9H), 1.80–1.00 (m, 10H). MS: *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

40 1-(6-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.17 (m, 5H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.81–3.14 (m, 8H). MS: *m/z* 461.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

50 1-(6-Fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42–7.18 (m, 5H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 6.9 y 5.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 8H). MS: *m/z* 460.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

55 1-(6-Fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

60 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 7.22–7.12 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.80–2.90 (m, 8H). MS: *m/z* 493.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

65 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36–7.13 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 3.60–2.80 (m, 9H), 2.20–1.70 (m, 6H). MS: *m/z* 465.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

1-(6-Fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.63–6.62 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.80–2.90 (m, 8H). MS: *m/z* 477.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-6-clorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-4-clorobenzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 55

1-(6-Cloro-3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.75 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.70–2.80 (m, 9H), 1.80–1.55 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

1-(6-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09–7.04 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.80–3.00 (m, 8H). MS: *m/z* 477.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

1-(6-Cloro-3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75–7.55 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10–6.90 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.60–2.80 (m, 9H), 1.80–1.00 (m, 10H). MS: *m/z* 509.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

1-(6-Cloro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.73 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80–7.60 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15–7.00 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 6.8 y 5.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 8H). MS: *m/z* 476.2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxil-2-clorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-2-clorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 59

1-(2-Cloro-3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.78 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45–7.20 (m, 3H), 7.15–6.95 (m, 2H), 5.50–5.15 (m, 2H), 3.80–3.10 (m, 8H), 3.04–2.94 (m, 1H), 1.90–1.35 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

1-(2-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.88 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50–7.30 (m, 3H), 7.25–7.05 (m, 2H), 6.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.60–5.30 (m, 2H), 4.10–3.70 (m, 8H). MS: *m/z* 477.2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-2-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-2-fluorobenzoato usando un procedimiento

similar a los usados para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 61

1-(2-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.45–7.05 (m, 5H), 6.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.90–3.60 (m, 8H). MS: *m/z* 461.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.74 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40–7.10 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 3.80–3.20 (m, 8H), 3.10–2.80 (m, 1H), 1.90–1.40 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-5-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-5-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 63

1-(5-Fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.15 (m, 5H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.80–3.50 (m, 8H). MS: *m/z* 461.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-5-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31–7.15 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 3.70–3.10 (m, 8H), 2.94–2.86 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-4-clorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 5-(bromometil)-2-clorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 65

1-(4-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.38 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54–7.29 (m, 5H), 6.67 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.51–5.39 (m, 2H), 3.98–3.57 (m, 8H). MS: *m/z* 477.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

1-(4-Cloro-3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.60 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 2H), 7.16–7.07 (m, 2H), 5.31–5.13 (m, 2H), 3.48–2.90 (m, 9H), 1.59–1.09 (m, 10H). MS: *m/z* 509.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-((2-carboxi-furan-5-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y etil 5-(clorometil)furan-2-carboxilato usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 67

1-((2-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)furan-5-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆) 11.75 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.61–3.14 (m, 9H), 1.73–1.54 (m, 8H). MS: *m/z* 451.3 [M+1]⁺.

5 Ejemplo 68

1-((2-(4-(Benzo[*d*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)furan-5-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 11.74 (s, 1H), 8.10–8.08 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30–7.25 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.85–3.78 (m, 4H), 3.49–3.40 (m, 4H). MS: *m/z* 488.2 [M+1]⁺.

15 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-((2-carboxilpiridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 6-(bromometil)piridina-2-carboxilato usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 69

20 1-((2-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.98–7.96 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 3H), 7.32–7.26 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.70–3.58 (m, 4H), 3.31–2.92 (m, 5H), 1.84–1.70 (m, 8H). MS: *m/z* 462.3 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 70

1-((2-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

30 ¹H NMR (CD₃OD): 8.15–8.12 (m, 2H), 7.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67–7.58 (m, 4H), 7.30–7.25 (m, 2H), 6.80–6.71 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.81–3.78 (m, 2H), 3.59–3.55 (m, 2H), 3.44–3.41 (m, 2H), 3.23–3.19 (m, 2H). MS: *m/z* 443.3 [M+H]⁺.

Ejemplo Comparativo 71

35 1-((2-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.31–7.28 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.85–3.82 (m, 2H), 3.78–3.73 (m, 2H), 3.57–3.53 (m, 2H), 3.39–3.35 (m, 2H). MS: *m/z* 444.3 [M+H]⁺.

40 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 72

45 1-(3-(4-(Tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46–7.23 (m, 6H), 7.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.80–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 448.3 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 73

1-(3-(4-(Ciclohexilmetil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

55 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.75 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0 y 1.4 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.54–3.15 (m, 4H), 2.32–2.03 (m, 6H), 1.73–1.44 (m, 5H), 1.23–1.06 (m, 6H). MS: *m/z* 461.3 [M+1]⁺.

Ejemplo 74

60 1-(3-(4-(Ciclopentilmetil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.73 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42–7.23 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 3.54–2.87 (m, 6H), 2.25–2.20 (m, 4H), 1.80–1.24 (m, 9H). MS: *m/z* 447.3 [M+1]⁺.

Ejemplo 75

65 1-(3-(4-(Ciclohexilsulfonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.0 y 1.4 Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.29–7.16 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.56–3.52 (m, 2H), 3.20–3.05 (m, 6H), 1.96–1.93 (m, 1H), 1.80–1.76 (m, 2H), 1.62–1.58 (m, 2H), 1.27–1.22 (m, 6H). MS: *m/z* 511.3 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 76

7-Fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 A una mezcla de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (4.0 g, 26 mmol) y cianato de potasio (3.5 g, 43 mmol) en agua (200 mL) se añadió ácido acético (3 mL, 45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 5 h. A la mezcla se añadió NaOH (15 g, 375 mmol) y esta se agitó por otra hora. La mezcla se filtró y el sólido se mezcló en agua caliente, y se ajustó a pH = 5~6 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se filtró y se lavó con agua, se secó para dar el compuesto del título (3.0 g, 65% de rendimiento) como un sólido gris. MS: *m/z* 181.1 [M+H]⁺

15

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)-7-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 7-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

20

Ejemplo 77

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonyl)piperazina-1-carbonyl)bencil)-7-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.81 (s, 1H), 8.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44–7.31 (m, 4H), 7.18–7.12 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.70–2.80 (m, 9H), 1.80–1.55 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

30 7-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonyl)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.79 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45–7.31 (m, 4H), 7.17–7.07 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78–3.55 (m, 8H). MS: *m/z* 461.3 [M+H]⁺.

35

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)-7-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 7-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

40

Ejemplo 79

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonyl)piperazina-1-carbonyl)bencil)-7-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 ¹H NMR (CD₃OD): 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51–7.49 (m, 2H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.75–3.50 (m, 8H), 3.12–3.09 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.88–1.64 (m, 8H). MS: *m/z* 475.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

7-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonyl)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

50

¹H NMR (CD₃OD): 8.38–8.36 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.42–7.40 (m, 2H), 7.16–7.13 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.92–3.56 (m, 8H), 2.40 (s, 3H). MS: *m/z* 457.3 [M+H]⁺.

55 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)-6-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 81

60

6-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonyl)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.49–7.47 (m, 3H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89–3.39 (m, 8H), 2.39 (s, 3H). MS: *m/z* 457.3 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 82

1–(3–(4–(Ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)–6–metilquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

5 ¹H NMR (CD₃OD): 7.95 (s, 1H), 7.49–7.47 (m, 3H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.71–3.69 (m, 4H), 3.49–3.47 (m, 4H), 3.09–3.08 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.88–1.63 (m, 8H). MS: *m/z* 475.3 [M+H]⁺.

10 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1–(3–carboxi–4–fluorobencil)–6–metilquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (preparada a partir de 6–metilquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona y metil 5–(bromometil)–2–fluorobenzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 83

15 1–(4–Fluoro–3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)–6–metilquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54–7.51 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 6.3 y 2.1 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.93–3.56 (m, 8H), 2.41 (s, 3H). MS: *m/z* 475.3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 84

1–(3–(4–(Ciclohexilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–4–fluorobencil)–6–metilquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

25 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.54 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38–7.24 (m, 3H), 7.16 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.45–2.99 (m, 9H), 2.22 (s, 3H), 1.59–1.49 (m, 5H), 1.22–1.13 (m, 5H). MS: *m/z* 507.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

1–(3–(4–(Ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–4–fluorobencil)–6–metilquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

30 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46–7.22 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.55–2.97 (m, 8H), 2.99–2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.73–1.49 (m, 8H). MS: *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

35 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6–bromo–1–(3–carboxibencil) quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (preparada a partir de 6–bromoquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona y metil 3–(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 86

40 6–Bromo–1–(3–(4–(ciclohexilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.86 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.80–3.11 (m, 9H), 1.68–1.59 (m, 5H), 1.32–1.19 (m, 5H). MS: *m/z* 553.3 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 87

6–Bromo–1–(3–(4–(ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

50 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.57–2.90 (m, 9H), 1.71–1.51 (m, 8H). MS: *m/z* 539.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

55 6–Bromo–1–(3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.25–8.24 (m, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.9 y 2.3 Hz, 1H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.42–7.41 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.93–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 521.2 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 89

6–Nitroquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

65 Una mezcla de ácido 2–amino–5–nitrobenzoico (0.588 g, 3.23 mmol) y urea (1.164 g, 19.38 mmol) se calentó a 200°C bajo N₂ por 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y NaOH 4 M se añadió until pH = 14. Esta se acidificó

hasta pH = 5.0 mediante la adición de AcOH. La mezcla se filtró y el sólido amarillo se secó para dar el compuesto del título (0.49 g, 72.8 %) como un sólido amarillo. MS: m/z 208.1 [M+1]⁺.

5 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)-6-nitroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-nitroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a aquellos para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

10 Ejemplo 90

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-nitroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.22 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.3 y 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.58-2.96 (m, 9H), 1.68-1.31 (m, 8H). MS: m/z 506.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

6-Nitro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.10 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.77-3.46 (m, 8H). MS: m/z 488.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

25 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-nitroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.21 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.2 y 2.6 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.68-3.24 (m, 9H), 1.78-1.68 (m, 5H), 1.45-1.23 (m, 5H). MS: m/z 520.3 [M+H]⁺.

30 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(4-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 4-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

35 Ejemplo 93

1-(4-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

40 ¹H NMR (CD₃OD): 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 9H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.76-3.40 (m, 8H). MS: m/z 469.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

45 1-(4-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.85-3.42 (m, 8H). MS: m/z 442.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

50 1-(4-(4-(4-Metoxibenzoil)piperazina-1-carbonil)bcnzil)quinazolinc-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.40 (m, 8H). MS: m/z 499.2 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 96

1-(4-(4-(4-Fluorobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

60 ¹H NMR (CD₃OD): 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 6H), 7.28-7.21 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 3.65-3.40 (m, 8H). MS: m/z 487.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

65 1-(4-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.0 y 1.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.80–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 443.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

1-(4-(4-(4-Bromobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolinc-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88–7.63 (m, 3H), 7.49–7.39 (m, 6H), 7.32–7.27 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.90–3.42 (m, 8H). MS: 547.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

1-(4-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.15 (dd, *J* = 8.1 y 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 4H), 7.31–7.26 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.83–3.39 (m, 8H), 3.09–3.00 (m, 1H), 2.02–1.51 (m, 8H). MS: 461.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-cloro-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 5-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 100

5-Cloro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.35–7.20 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.00–3.40 (m, 8H). MS: *m/z* 477.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

5-Cloro-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 7.60–7.49 (m, 3H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.85–2.90 (m, 9H), 2.00–1.55 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

5-Cloro-1-(3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 9H), 1.80–1.00 (m, 10H). MS: *m/z* 509.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-cloro-1-(3-carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 5-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 103

5-Cloro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.81–3.33 (m, 8H). MS: *m/z* 495.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

5-Cloro-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.18–7.14 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 9H), 1.85–1.40 (m, 8H). MS: *m/z* 513.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

5-Cloro-1-(3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 6.2 y 2.0 Hz, 1H), 7.31–7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 9H), 1.80–1.00 (m, 10H). MS: *m/z* 527.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

5–Cloro–1–(4–fluoro–3–(4–(piridin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.66 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.31–7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.80–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 494.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

5–Cloro–1–(4–fluoro–3–(4–(tiofeno–2–carbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.0 y 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 3H), 7.30–7.19 (m, 2H), 7.15–7.05 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.80–3.15 (m, 8H). MS: *m/z* 527.2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5–cloro–1–(6–fluoro–3–carboxibencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (preparada a partir de 5–cloroquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona y metil 3–(bromometil)–4–fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 108

5–Cloro–1–(3–(4–(ciclohexilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–6–fluorobencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.80–3.00 (m, 9H), 1.80–1.10 (m, 10H). MS: *m/z* 527.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

5–Cloro–1–(3–(4–(ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–6–fluorobencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45–7.25 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.70–2.80 (m, 9H), 1.85–1.40 (m, 8H). MS: *m/z* 513.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

5–Cloro–1–(6–fluoro–3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45–7.27 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.80–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6–cloro–1–(3–carboxibencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (preparada a partir de 6–cloroquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona y metil 3–(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 111

6–Cloro–1–(3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 9.2 y 2.6 Hz, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.00–3.33 (m, 8H). MS: *m/z* 477.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

6–Cloro–1–(3–(4–(ciclopentilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.87 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.0 y 2.7 Hz, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.70–2.80 (m, 9H), 1.90–1.40 (m, 8H). MS: *m/z* 495.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

6–Cloro–1–(3–(4–(ciclohexilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.88 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.46–7.37 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.80–3.10 (m, 9H), 1.80–1.10 (m, 10H). MS: *m/z* 509.3 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 114

6-Cloro-1-(3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.95 (s, 1H), 8.21–8.20 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.85–3.29 (m, 8H). MS: *m/z* 476.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

15 6-Cloro-1-(3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.87 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.9 y 2.6 Hz, 1H), 7.50–7.35 (m, 3H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 4.8 y 3.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.79–3.45 (m, 8H). MS: *m/z* 509.2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 116

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.87 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.43–7.35 (m, 2H), 7.31–7.22 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.60–3.00 (m, 9H), 2.20–1.60 (m, 6H). MS: *m/z* 481.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6-cloro-1-(3-carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

30 Ejemplo 117

35 6-Cloro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.84 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.9 y 2.6 Hz, 1H), 7.47–7.36 (m, 2H), 7.30–7.24 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.78–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 495.2 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 118

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.70–2.80 (m, 9H), 1.80–1.40 (m, 8H). MS: *m/z* 513.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

50 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.7 y 2.4 Hz, 1H), 7.45–7.39 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.31–7.15 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.70–3.00 (m, 9H), 1.80–1.10 (m, 10H). MS: *m/z* 527.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

55 6-Cloro-1-(4-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.68–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 494.2 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 121

6-Cloro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

65 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 7.92 (s, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 3H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 5.0 y 3.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.68–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 527.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 122

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclopropilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4 y 2.1 Hz, 1H), 7.47–7.23 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 3.59–3.09 (m, 8H), 2.01–1.96 (m, 1H), 0.77–0.69 (m, 4H). MS: *m/z* 485.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6-cloro-1-(6-fluoro-3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-4-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 123

6-Cloro-1-(6-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.88 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.36–7.20 (m, 4H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.78–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 495.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 124

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.87 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.2 y 2.3 Hz, 1H), 7.42–7.32 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.59–3.09 (m, 9H), 1.71–1.56 (m, 8H). MS: *m/z* 513.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.87 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.9 y 2.6 Hz, 1H), 7.41–7.31 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.54–3.10 (m, 9H), 1.70–1.15 (m, 10H). MS: *m/z* 527.3 [M+H]⁺.

Example 126

6-Cloro-1-(6-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.0 y 1.8 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 7.22–7.19 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.54–3.19 (m, 8H). MS: *m/z* 527.2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-fluoro-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 127

5-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.61 (td, *J* = 8.4 y 5.7 Hz, 1H), 7.50–7.32 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 10.8 y 8.4 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.89–3.38 (m, 8H). MS: *m/z* 461.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.05–6.97 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.69–2.90 (m, 9H), 1.81–1.51 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 7.62 (td, *J* = 8.4 y 6.0 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.05–6.99 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.79–3.11 (m, 9H), 1.71–1.61 (m, 5H), 1.33–1.17 (m, 5H). MS: *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

5-Fluoro-1-(3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.66–7.51 (m, 2H), 7.44–7.29 (m, 4H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.79–3.41 (m, 8H). MS: *m/z* 460.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

5-Fluoro-1-(3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 6.0 y 8.4 Hz, 1H), 7.44–7.29 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.02–6.95 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.64–3.41 (m, 8H). MS: *m/z* 493.2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxi-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 132

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.95–7.66 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.82–3.79 (m, 2H), 3.69–3.61 (m, 4H), 3.23–3.21 (m, 2H). MS: *m/z* 479.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.66 (s, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.59–2.89 (m, 9H), 1.79–1.45 (m, 8H). MS: *m/z* 497.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 134

1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.66–7.59 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.55–3.12 (m, 9H), 1.62–1.06 (m, 10H). MS: *m/z* 511.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.65 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.0 y 1.7 Hz, 1H), 7.70–7.50 (m, 2H), 7.48–7.37 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.70–3.68 (m, 2H), 3.57–3.54 (m, 2H), 3.38–3.34 (m, 2H), 3.24–3.22 (m, 2H). MS: *m/z* 478.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.64 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64–7.56 (m, 1H), 7.46–7.37 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.02–6.97 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.70–3.23 (m, 8H). MS: *m/z* 511.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 137

1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.60–7.27 (m, 9H), 7.05–6.95 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.66–3.29 (m, 8H). MS: *m/z* 505.3 [M+H]⁺.

65 Compuesto de Ejemplo 138 se preparó a partir de 1-(3-carboxibencil)-8-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 8-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los

usados para los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 138

1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-8-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.90 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59–7.51 (m, 1H), 7.44–7.33 (m, 2H), 7.29–7.28 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 3.59–3.19 (m, 9H), 1.61–1.24 (m, 10H). MS: *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6-fluoro-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando procedimientos similares a aquellos de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 139

6-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.1 y 3.0 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 9.0 y 3.3 Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 5H), 6.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.65–3.30 (m, 8H). MS: *m/z* 461.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

6-Fluoro-1-(3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.61–7.53 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.76–3.33 (m, 8H). MS: *m/z* 460.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

6-Fluoro-1-(3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 7.77–7.76 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.54–7.14 (m, 6H), 7.13 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.66–3.30 (m, 8H). MS: *m/z* 493.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1 y 3.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43–7.41 (m, 2H), 7.32–7.29 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 3.60–3.10 (m, 9H), 1.61–1.29 (m, 10H). MS: *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 143

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 7.84 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.52–7.43 (m, 5H), 7.34 (dd, *J* = 9.2 y 4.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.72–3.11 (m, 9H), 1.88–1.66 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6-fluoro-1-(3-carboxi-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato usando procedimientos similares a aquellos de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 144

6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.83 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.41–7.29 (m, 4H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.81–3.23 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 4.8 y 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3 y 3.2 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 6.9 y 5.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.72–3.25 (m, 8H). MS: *m/z* 478.3 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 146

6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.83 (s, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.41–7.37 (m, 3H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.70–3.16 (m, 8H). MS: *m/z* 511.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 147

15 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.83 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3 y 3.2 Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.53–3.10 (m, 9H), 1.60–1.21 (m, 10H). MS: *m/z* 511.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

20 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.83 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.56–3.12 (m, 9H), 1.60–1.56 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 6-fluoro-1-(3-carboxi-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)-4-fluorobenzoato usando procedimientos similares a aquellos de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y la piperidina o piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

30

Ejemplo 149

35 6-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.3 y 3.2 Hz, 1H), 7.62–7.55 (m, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.65–3.30 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 150

40 6-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 2H), 7.40–7.26 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.51–3.32 (m, 8H). MS: *m/z* 478.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

50 6-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.83 (s, 1H), 7.75–7.69 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.70–3.13 (m, 8H). MS: *m/z* 511.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

55 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.1 y 3.0 Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 9.2 y 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.53–3.10 (m, 9H), 1.70–1.25 (m, 10H). MS: *m/z* 511.3 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 153

65 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7.72 (dd, *J* = 8.6 y 3.9 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 1H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 9.5 y 3.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.31–2.63 (m, 9H), 1.73–1.43 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-fluoro-1-(3-carboxi-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

5

Ejemplo 154

5-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.67–7.65 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.81–3.23 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

15 5-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.66 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.69–7.61 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.08–6.99 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.51–3.30 (m, 8H). MS: *m/z* 478.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

5-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.38–7.35 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.32–3.15 (m, 8H). MS: *m/z* 511.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 157

30 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 7.68–7.61 (m, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06–6.97 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.53–3.10 (m, 9H), 1.70–1.24 (m, 10H). MS: *m/z* 511.3 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 158

1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.41–7.32 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06–6.97 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.60–3.15 (m, 9H), 1.60–1.55 (m, 8H). MS: *m/z* 497.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-metil-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

45

Ejemplo 159

5-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

50 ¹H NMR (CD₃OD): 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.49–7.47 (m, 3H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.91–3.62 (m, 8H), 2.79 (s, 3H). MS: *m/z* 457.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 160

55 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-5-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (CD₃OD): 7.49–7.36 (m, 5H), 7.14–7.08 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.82–3.10 (m, 9H), 2.80 (s, 3H), 1.88–1.56 (m, 8H). MS: *m/z* 475.3 [M+H]⁺.

60 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-carboxibencil)-7-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y la piperazina sustituida correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 161

65

7-Cloro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.81 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.27 (m, 6H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.77–3.63 (m, 8H). MS: *m/z* 477.2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 162

7-Cloro-1-(3-(4-(ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44–7.29 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 3.40–3.10 (m, 9H), 1.81–1.51 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de the corresponding sustituido 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y sustituido piperazina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

15

Ejemplo 163

1-(3-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.65 (s, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.30–7.23 (m, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.75–3.15 (m, 8H), 1.99–1.96 (m, 1H), 0.72–0.69 (m, 4H). MS: *m/z* 469.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 164

25 6-Cloro-1-(3-(4-benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.85 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.44–7.35 (m, 7H), 7.28–7.22 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.64–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 521.5 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 165

1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

35 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.66 (s, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 2H), 7.04–6.98 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.56–3.00 (m, 9H), 2.17–1.66 (m, 6H). MS: *m/z* 465.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

40 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.65 (s, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.55–3.09 (m, 9H), 2.18–1.67 (m, 6H). MS: *m/z* 483.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

45

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.87 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.9 y 2.6 Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.55–3.09 (m, 9H), 2.14–1.72 (m, 6H). MS: *m/z* 499.3 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 168

5-Cloro-1-(3-(4-(ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

55 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.56–3.11 (m, 9H), 2.10–1.73 (m, 6H). MS: *m/z* 499.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 169

60

6-Cloro-1-(3-(4-(ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.88 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.0 y 2.7 Hz, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.3 y 1.8 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.56–3.11 (m, 9H), 2.50–1.73 (m, 6H). MS: *m/z* 499.3 [M+H]⁺.

65 Ejemplo 170

5–Cloro–1–(3–(4–(ciclobutilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–6–fluorobencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.69 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38–7.29 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.56–3.00 (m, 9H), 2.12–1.74 (m, 6H). MS: *m/z* 499.4 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 171

5–Cloro–1–(6–fluoro–3–(4–(tiofeno–2–carbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

10 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.72 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.66–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 527.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

15 5–Fluoro–1–(4–fluoro–3–(4–(furan–2–carbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04–6.98 (m, 3H), 6.64–6.63 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.73–3.70 (m, 4H), 3.55–3.54 (m, 2H), 3.23–3.22 (m, 2H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 173

5–Cloro–1–(6–fluoro–3–(4–(piridin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

25 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.70 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 4.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.62–7.52 (m, 2H), 7.45–7.31 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.68–6.64 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.69–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 494.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 174

30 6–Cloro–1–(6–fluoro–3–(4–(piridin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.86 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 7.66–7.59 (m, 1H), 7.44–7.32 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.69–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 494.3 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 175

6–Cloro–1–(5–fluoro–3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

40 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.83 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 4H), 6.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.69–3.21 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

45 5–Fluoro–1–(5–fluoro–3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.63 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.05–6.98 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.80–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 177

1–(3–(4–Ciclopentilpiperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

55 ¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0 y 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.65–3.30 (m, 9H), 1.48–1.22 (m, 8H). MS: *m/z* 433.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 178

1–(3–(4–(Ciclopropilcarbonil)piperazina–1–carbonil)–4–fluorobencil)–6–fluoroquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

60

¹H NMR (DMSO–*d*₆): 11.84 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1 y 3.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.31–7.25 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.54–3.16 (m, 8H), 1.92 (m, 1H), 0.73–0.70 (m, 4H). MS: *m/z* 469.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 179

65

1–(3–(4–(Ciclobutilcarbonil)piperazina–1–carbonil)bencil)–6–fluoroquinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

ES 2 736 299 T3

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.3 y 2.9 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.31–7.26 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.52–3.31 (m, 9H), 2.18–1.75 (m, 6H). MS: *m/z* 465.3 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 180

1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.84 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31–7.25 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.57–3.11 (m, 9H), 2.14–1.74 (m, 6H). MS: *m/z* 483.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 181

15 1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.84 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1 y 2.7 Hz, 1H), 7.55–7.53 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 7H), 7.30–7.24 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.67–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 505.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 182

20 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.66–7.59 (m, 1H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07–6.96 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.60–3.01 (m, 9H), 2.11–1.73 (m, 6H). MS: *m/z* 483.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 183

1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

30 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.84 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1 y 2.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.60–3.01 (m, 9H), 2.14–1.72 (m, 6H). MS: *m/z* 483.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 184

35 5-Fluoro-1-(6-fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05–6.97 (m, 3H), 6.65–6.63 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.70–3.10 (m, 8H). MS: *m/z* 495.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 185

6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.84 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.3 Hz y 1.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.67–3.23 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Example 186

50 6-Fluoro-1-(5-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.83 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.3 y 3.2 Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.27–7.18 (m, 2H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80–3.35 (m, 8H). MS: *m/z* 479.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 187

1-(6-Cloro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

60 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.86 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.76–7.69 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.13–7.09 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.73–3.03 (m, 8H). MS: *m/z* 495.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 188

65 6-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.82 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.73–3.26 (m, 8H). MS: *m/z* 484.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

5

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.65 (s, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.73–3.26 (m, 8H). MS: *m/z* 484.3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 190

1-(4-Fluoro-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.79–3.23 (m, 8H). MS: *m/z* 466.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 191

20

1-(3-(4-(Ciclohexilcarbamoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 4H), 6.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.80–3.00 (m, 9H), 1.80–1.00 (m, 10H). MS: *m/z* 490.4 [M+H]⁺.

25 The following salts se prepararon a partir de the corresponding free base via stirring the free base in HCl/acetato de etilo for 2.5 h a temperatura ambiente, followed by evaporation of the solvents.

Ejemplo 192

30

Hidrocioruro de 1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 3H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.81–3.78 (m, 2H), 3.67–3.62 (m, 4H), 3.24–3.20 (m, 2H). MS: *m/z* 461.2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 193

Hidrocioruro de 5-fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.66 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.06–6.99 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.82–3.81 (m, 2H), 3.69–3.64 (m, 4H), 3.25–3.22 (m, 2H). MS: *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

45

Hidrocioruro de 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.50–7.20 (m, 6H), 6.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.10–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 443.3 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 195

1-(3-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

55 a) 1-(3-(Hidroximetil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A la solución de 1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0.5 g, 1.6 mmol) en THF (30 mL) y etanol (10 mL) se añadió NaBH₄ (1.2 g, 32 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. Esta se agitó a temperatura ambiente por 4 h, después se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con HCl (2N), después se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (10 mL), y esta se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para proporcionar el producto crudo, el cual se usó en la próxima reacción sin purificación adicional.

60

b) 1-(3-(Metanosulfonoilmetil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una solución de 1-(3-(hidroximetil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0.1 g, 0.35 mmol) y trietilamina (0.1 g, 1.1 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió MsCl en forma de gotas a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó por 2 h, y se usó en la próxima reacción directamente.

65

5 c) 1-(3-((4-(Piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: Una solución de 1-(piridin-2-il)piperazina (0.057 g, 0.35 mmol) en DCM seco (0.2 mL) se añadió a la solución anterior a temperatura ambiente bajo N₂, y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con H₂O (2 mL). Se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavó con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (5 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.29–7.15 (m, 6H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64–6.59 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.42–3.39 (m, 4H), 2.40–2.37 (m, 4H). MS: *m/z* 428.3 [M+H]⁺.

10 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1-(3-aminobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y 1-(bromometil)-3-nitrobenzoceno seguido por reducción) y el ácido acético sustituido correspondiente usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 196

15 1-(3-(Naftalen-2-il)acetamidobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (brs, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.10–7.99 (m, 1H), 7.90–7.76 (m, 4H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.26–7.16 (m, 3H), 7.05–6.90 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.75 (s, 2H). MS: *m/z* 436.4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 197

1-(3-(3,4-Dimetoxifenil)acetamidobencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (brs, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, 1H), 7.65–7.55 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27–7.17 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83–6.77 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.47 (s, 2H). MS: *m/z* 446.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 198

30 1-(3-([1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]piridina-6-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

35 a) 1-(3-(*N*-Metoxi-*N*-metilcarbamoil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una solución de 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0.5 g, 1.68 mmol), HATU (0.96 g, 2.53 mmol) y DIEA (0.9 g, 7 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió *N*, hidrocloreto de *O*-dimetilhidroxilamina (0.2 g, 2.0 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂, después la mezcla se calentó hasta 4 °C y se agitó durante la noche. La solución de reacción se concentró, el residuo se diluyó con H₂O y esta se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto del título (0.4 g, 70 % de rendimiento).

40 b) 1-(3-([1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]piridina-6-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una solución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (35 mg, 0.18 mmol) en THF anhidro (1 mL) se añadió *n*-BuLi (0.15 mL, 0.38 mmol) en forma de gotas a -65 °C bajo N₂, después se mantuvo a esta temperatura por 3 h. A esta solución se añadió en forma de gotas una solución de 1-(3-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (50 mg, 0.15 mmol) en THF (1 mL), después se agitó por 4 h a -65 °C. Esta se dejó catentar hasta 0 °C por más de 4 h. La solución de reacción se vertió en NH₄Cl saturado acuoso, se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (6.5 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD+CDCl₃): 9.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41–8.39 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.58–7.45 (m, 4H), 7.18–7.11 (m, 3H), 5.38 (s, 2H). MS: *m/z* 398.2 [M+H]⁺.

50 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las 1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona o 1-((2-carboxipiridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona sustituidas correspondientes y la amina sustituida usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3.

55 Ejemplo 199

6-Fluoro-1-((2-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

60 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.84 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72–7.70 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.73–3.63 (m, 4H), 3.42–3.32 (m, 4H). MS: *m/z* 462.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 200

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-metoxibencilcarbamoil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

65

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 8.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 3H), 7.08–6.99 (m, 2H), 6.90–6.87 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H). MS: *m/z* 452.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 201

5 1-(3-(3-Clorobencilcarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 9.01 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.75–7.68 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.48–7.32 (m, 5H), 7.18–7.08 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). MS: *m/z* 456.1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 202

1-(3-(Bencilcarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 8.87 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.36–7.22 (m, 6H), 7.09–6.99 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H). MS: *m/z* 422.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 203

20 5-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.32 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44–7.29 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79–3.42 (m, 8H). MS: *m/z* 473.3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 204

6-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

30 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.47–7.40 (m, 3H), 7.34–7.26 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63–3.46 (m, 8H). MS: *m/z* 473.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 205

35 1-(3-(5-Bromopirimidin-2-aminocarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.73 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.68–7.52 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.11–7.00 (m, 2H), 5.33 (s, 2H). MS: *m/z* 503.0 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 206

1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

45 ¹H NMR (300 M, DMSO-*d*₆): δ11.96 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.59–3.46 (m, 8H). MS: *m/z* 511.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 207

50 6,7-Etilenodioxo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.55 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.44–7.34 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.32–4.27 (m, 4H), 3.88–3.56 (m, 8H). MS: *m/z* 501.2 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 208

5-Fluoro-1-(6-metoxi-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

60 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.65 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4 y 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07–6.98 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82–3.16 (m, 8H). MS: *m/z* 491.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 209

65 7-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.54 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 4H), 6.84 (dd, *J* = 8.9 y 2.3 Hz, 1H), 6.68–6.63 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71–3.51 (m, 8H). MS: *m/z* 473.3 [M+H]⁺

Ejemplo 210

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 7.66–7.59 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.10–6.95 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.75–4.50 (m, 1H), 3.85–3.45 (m, 8H), 3.25–3.00 (m, 2H), 2.15–1.70 (m, 4H). MS: *m/z* 499.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 211

5-Fluoro-1-(4-nitro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 3H), 7.07–6.94 (m, 2H), 6.69 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.85–3.84 (m, 2H), 3.70–3.69 (m, 2H), 3.61–3.59 (m, 2H), 3.21–3.18 (m, 2H). MS: *m/z* 506.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 212

1-(3-(4-Ciclohexilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.45–7.40 (m, 1H), 7.30–7.23 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.56–3.07 (m, 8H), 2.33–2.25 (m, 1H), 1.72–1.04 (m, 10H). MS: *m/z* 483.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 213

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.48–7.38 (m, 2H), 7.32–7.20 (m, 3H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.94–6.91 (m, 2H), 6.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85–3.65 (m, 2H), 3.45–3.10 (m, 4H), 3.10–2.90 (m, 2H). MS: *m/z* 477.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 214

5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.68 (s, 1H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.33–7.18 (m, 6H), 7.04–6.93 (m, 2H), 5.45–5.15 (m, 2H), 4.70–4.55 (m, 1H), 3.50–3.05 (m, 2H), 2.95–2.65 (m, 2H), 1.80–1.20 (m, 4H). MS: *m/z* 476.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 215

1-(4-Bromo-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.67 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4 y 2.1 Hz, 1H), 7.06–6.97 (m, 2H), 6.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.37–5.22 (m, 2H), 3.82–3.11 (m, 8H). MS: *m/z* 539.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 216

6,7-Metilenodioxo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.64 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.44–7.32 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.81–3.65 (m, 8H). MS: *m/z* 487.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 217

1-(3-(4-(Ciclohexilmetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 7.05–6.99 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.70–3.50 (m, 2H), 3.20–3.00 (m, 2H), 2.38–2.28 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.73–1.63 (m, 5H), 1.45–1.39 (m, 1H), 1.30–1.00 (m, 3H), 0.90–0.70 (m, 2H). MS: *m/z* 497.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

8-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.93 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.45–7.22 (m, 5H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 461.2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 219

6-Amino-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 Una mezcla de 6-nitro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (50 mg, 0.10 mmol) en EtOH (10 mL) con polvo de Fe (33.5 mg, 0.60 mmol) y solución de NH₄Cl sat. (0.2 mL) se sometieron a reflujo bajo N₂ durante la noche. La mezcla se filtró para eliminar el sólido. La solución se concentró y se purificó por cromatografía rápida (DCM:MeOH = 50:3) para dar el compuesto del título (10.79 mg, 23.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.46 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.42–7.31 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.7 y 2.7 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 4H), 3.81–3.68 (m, 8H). MS: *m/z* 458.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 220

20 1-(2-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 2-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los compuestos de los Ejemplos 1 y 2), y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.76 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.03–8.00 (m, 1H), 7.70–7.50 (m, 1H), 7.35–7.00 (m, 6H), 6.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.10–3.60 (m, 8H). MS: *m/z* 443.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 221

30 1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)fenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

a) Metil 3-(3-(2-bromobenzoil)ureido)benzoato: A una solución de 2-bromobenzamida (2.0 g, 10.0 mmol) en DCM (30 mL) se añadió cloruro de oxalilo (1.65 g, 13.0 mmol) y se calentó bajo reflujo por 23 h. A la mezcla de reacción se añadió metil 3-aminobenzoato (1.66 g, 11.0 mmol) y esta se agitó por 20 min. La mezcla se vertió en agua, y el precipitado se filtró. Se recristalizó a partir de etanol para dar el producto crudo (1.80g, 48 %), el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

b) 1-(3-Metoxicarbonilfenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: Una mezcla de metil 3-(3-(2-bromobenzoil)ureido)benzoato (1.8 g, 4.8 mmol), potassium *tert*-butóxido (2.69 g, 24 mmol) y DMF (20 mL) se agitó a 70–80°C bajo nitrógeno por 2.25 h. Esta se enfrió, se diluyó con agua, y la mezcla se filtró. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título (0.34 g, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. MS: *m/z* 297 [M+1]⁺.

c) 1-(3-Carboxifenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-metoxicarbonilfenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y NaOH usando un procedimiento similar a aquellos para el compuesto del Ejemplo 2, y se aisló como un sólido blanco. MS: *m/z* 283 [M+H]⁺.

d) 1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)fenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-carboxifenil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a aquellos para el compuesto del Ejemplo 3, y se aisló como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.72 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69–7.55 (m, 5H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 429.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 222

55 8-Cloro-1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y 8-cloro-3-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

A una suspensión de 8-cloroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (5.1 g, 25.9 mmol) en tolueno (50 mL) y hexametildisilazano (HMDS, 10.4 g, 64.9 mmol) se añadió ácido sulfúrico (0.25 g, 2.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se sometió a reflujo por 8 h hasta que se obtuvo una solución clara. El solvente y el HMDS en exceso se eliminaron mediante evaporación al vacío, y metil 3-(bromometil)benzoato (5.9 g, 25.9 mmol) y DMF (1 mL) se añadieron al residuo. La mezcla de reacción se calentó hasta 160°C y se agitó a esta temperatura por 3 h. Esta se diluyó con 1,4-dioxano (6 mL) a 100°C, y después metanol (10 mL) se añadió a 70°C y se agitó por 30 min. La mezcla se enfrió hasta 5°C y se recogieron los precipitados. Los sólidos se lavaron con metanol (10 mL) y agua (20 mL), se secaron al vacío por 12 h para dar el compuesto del título 8-cloro-3-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2.6 g, 29.1 % de rendimiento) como un sólido gris. MS: *m/z* 477.1 [M+H]⁺. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EA =

1:1) para dar el otro compuesto del título 8-cloro-1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0.2 g, 1.8 %) como un sólido amarillo. MS: *m/z* 477.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 223

5

8-Cloro-3-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10

El compuesto se preparó a partir de 8-cloro-3-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 8-cloro-3-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y NaOH usando un procedimiento similar a aquellos para el compuesto del Ejemplo 2), y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.15 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50–7.30 (m, 4H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.90–3.55 (m, 8H). MS: *m/z* 477.1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 224

8-Cloro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20

El compuesto se preparó a partir de 8-cloro-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 8-cloro-1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y NaOH usando un procedimiento similar a aquellos de los compuestos del Ejemplo 2), y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.94 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.50–7.20 (m, 5H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.90–3.50 (m, 8H). MS: *m/z* 477.1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 225

8-Metil-3-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

30

El compuesto se preparó a partir de 8-metil-3-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de 8-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(bromometil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 222 y 223), y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.81 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45–7.30 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.92–3.46 (m, 8H), 2.36 (s, 3H). MS: *m/z* 457.3 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 226

8-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

40

a) 8-Metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona: A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (5.03 g, 33.3 mmol) en THF (50 mL) se añadió trifosgeno (9.92 g, 33.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min y después se filtró. El precipitado se lavó con THF y agua, se secó para dar el compuesto del título (5.10 g, 86.4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS: *m/z* 178.1 [M+H]⁺.

45

b) 2-Amino-*N*-terc-butil-3-metilbenzamida: A una solución de 8-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (3.89 g, 22.0 mmol) en DMF (30 mL) se añadieron DMAP (0.27 g, 2.2 mmol) y terc-butilamina (2.55 mL, 24.1 mmol). Esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después la mezcla se vertió en agua y el precipitado se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el producto (1.68g, 37.1 % de rendimiento). MS: *m/z* 207.2 [M+H]⁺.

50

c) 3-Terc-butil-8-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una solución de 2-amino-*N*-terc-butil-3-metilbenzamida (0.52 g, 2.5 mmol) en THF (20 mL) se añadió CDI (0.85 g, 5.2 mmol). Esta se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, después la mezcla se vertió en agua y el precipitado se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (0.25 g, 42.6 % de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.33 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).

55

d) 3-Terc-butil-8-metil-1-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: Una mezcla de 3-terc-butil-8-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1.00 g, 4.3 mmol), metil 3-(bromometil)benzoato (0.99 g, 4.3 mmol) y MeONa (0.28 g, 5.2 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla resultante se usó directamente en la próxima etapa de reacción. MS: *m/z* 403.2 [M+Na]⁺.

60

e) 8-Metil-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. A la mezcla de reacción anterior se añadió HCl 6N (a.c., 40 mL), y la mezcla se calentó a 80°C por 6 h. Esta se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua y el precipitado se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (0.27 g, 20.1 % de rendimiento). MS: *m/z* 311.1 [M+H]⁺.

65

f) 8-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: El compuesto del título se preparó a partir de 8-metil-1-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.70 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.50–7.26 (m, 5H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.85–3.15 (m, 8H), 2.35 (s, 3H). MS: *m/z* 457.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 227

8-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

El compuesto se preparó a partir de ácido 2-amino-3-metoxibenzoico usando procedimientos similares a aquellos descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 226. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.76 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.45–7.17 (m, 6H), 6.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.80–3.64 (m, 8H), 3.56 (s, 3H). MS: *m/z* 473.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 228

3-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

a) 3-(3-Metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: Una suspensión de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2.5 g, 15.4 mmol), metil 3-(bromometil)benzoato (3.56 g, 15.4 mmol) y K₂CO₃ (4.26 g, 30.8 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió 150 mL de agua y se recogieron los precipitados. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice (CH₂Cl₂:MeOH=200:1) para dar el compuesto del título (0.87 g, 18.2% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.51 (s, 1H), 8.00–7.90 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75–7.55 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30–7.15 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS: *m/z* 311.2 [M+H]⁺.

b) 3-(3-Carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: El compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2. MS: *m/z* 297.2 [M+H]⁺.

c) 3-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona: El compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-carboxibencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.55 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.45–7.26 (m, 4H), 7.25–7.12 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.90–3.20 (m, 8H). MS: *m/z* 443.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 229

1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)fenetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

El compuesto se preparó a partir de 1-(3-carboxifenetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (preparada a partir de quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y metil 3-(2-bromoetil)benzoato usando un procedimiento similar a los usados para los Ejemplos 1 y 2) y 2-(piperazin-1-il)pirimidina usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.54 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 7.8 y 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35–7.22 (m, 5H), 6.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.80–3.20 (m, 8H), 2.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H). MS: *m/z* 457.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 230

8-Hidroxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Una solución de BBr₃ (4N en DCM, 10 mL, 40 mmol) se añadió en forma de gotas a una mezcla de 8-metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (60 mg, 0.13 mmol) en DCM (25 mL) a -70°C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriarse en un baño de hielo, 10 mL de MeOH se añadieron en forma de gotas y después se añadió NH₄Cl (a.c.). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 2), la capa orgánica combinada se secó para dar el producto crudo el cual se purificó por TLC (DCM/MeOH = 20:1) para dar el producto objetivo (7.64 mg, 13.1 % de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.64 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 6.8 y 2.6 Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.27–7.23 (m, 3H), 7.10–7.03 (m, 2H), 6.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.85–3.53 (m, 8H). MS: *m/z* 459.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 231

Evaluación de los efectos de potenciación sinérgica de 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y análogos en la actividad inhibidora del crecimiento de MMS usando un ensayo de viabilidad celular basado en MTT

El efecto de potenciación sinérgica de los inhibidores de la PARP sobre la actividad inhibidora del crecimiento de los fármacos anticancerígeno que dañan el ADN, como el metanosulfonato de metilo (MMS), se midió con células humanas de cáncer colorrectal SW620 usando un ensayo de viabilidad celular basado en MTT. En resumen, las células humanas de cáncer colorrectal SW620 se usaron para medir la actividad inhibidora del crecimiento celular del fármaco anticancerígeno MMS que la alquila el ADN. La concentración de MMS usada en el ensayo se ajustó cuidadosamente a un nivel en el que el MMS solo tuvo un efecto inhibitorio mínimo en el crecimiento celular, y bajo estas condiciones fue sensible para detectar el efecto de potenciación de 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas sobre la actividad inhibidora del MMS en el crecimiento celular. Las células SW620 se cultivaron y se mantuvieron en medio RPMI1640 (Gibco) suplementado con 10 % FBS (Hiclone). En el primer día del experimento, se sembraron 4000 células en cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora de cultivo celular durante la noche. Al día siguiente, el medio de cultivo celular se eliminó. Ciento ochenta µl de medio fresco que contiene 1.5 µg/ml MMS y 20 µl de una concentración 10 veces de los compuestos de prueba o compuestos de referencia (AZD2281 y ABT-888) se añadieron a cada pocillo de forma secuencial. Las diluciones en serie de los compuestos de referencia y los compuestos a ensayar se realizaron de manera 1:3 y 1:10 en DMSO. Las soluciones concentradas 10 veces de estos compuestos se prepararon mezclando 10 µl de las diluciones en serie en DMSO con 90 µl de medio fresco. La concentración final de DMSO en el medio fue 1 %. Las células se incubaron a 37 °C en incubadora de cultivo celular al 5 % de CO₂ durante 5 días adicionales (120 horas). Posteriormente, se sacó la placa de cultivo celular de 96 pocillos y se añadieron 20 µl de solución de MTT a cada pocillo y se incubaron a 37 °C durante 4 h. El medio se eliminó y se añadió 100 µl de DMSO a cada pocillo. Las placas de cultivo celular de 96 pocillos se agitaron adecuadamente durante 10 minutos y se leyeron en un lector de placas Flash Varioskan (Thermo Fisher Scientific) a 520 y 690 nm. Los datos se analizaron por el software Prism 5 (GraphPad). Las lecturas de absorbancia obtenidas a 520 nm restando la lectura correspondiente a 690 nm se analizaron y se representaron gráficamente en función de la escala Log de las concentraciones del compuesto. Las curvas se ajustaron usando la siguiente ecuación para calcular el valor IC₅₀ de cada compuesto, Y (absorbance) = valor mínimo de absorbancia + (valor máximo de absorbancia – valor mínimo de absorbancia)/(1 + 10^{-(LogC - LogIC₅₀)}), C era la concentración del compuesto.

Los valores de IC₅₀ calculados se enumeran en la Tabla 1. Estos valores reflejan el efecto de potenciación de 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas sobre la actividad inhibidora del crecimiento de una concentración fija de MMS en ensayos de viabilidad celular basados en MTT.

Tabla 1. 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas sustituidas potencian la actividad inhibidora del crecimiento celular de MMS (IC₅₀)

Ejemplo #	1	2	3	4	5	6	7	8
IC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	90	12	5356	7026	5269	112
Ejemplo #	9	10	11	12	13	14	15	16
IC ₅₀ (nM)	500	439	618	533	727	102	666	7259
Ejemplo #	17	18	19	20	21	22	23	24
IC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	391	>10000	>10000	8.2	26
Ejemplo #	25	26	27	28	29	30	31	32
IC ₅₀ (nM)	9.8	149	83	>10000	>10000	119	2595	106
Ejemplo #	33	34	35	36	37	38	39	40
IC ₅₀ (nM)	130	294	265	>10000	>10000	>10000	604	182
Ejemplo #	41	42	43	44	45	46	47	48
IC ₅₀ (nM)	11	78	51	6.8	34	21	54	56
Ejemplo #	49	50	51	52	53	54	55	56
IC ₅₀ (nM)	32	37	33	55	59	217	89	30
Ejemplo #	57	58	59	60	61	62	63	64
IC ₅₀ (nM)	46	171	>10000	>10000	61	816	50	177
Ejemplo #	65	66	67	68	69	70	71	72
IC ₅₀ (nM)	417	991	2054	673	352	136	70	80
Ejemplo #	73	74	75	76	77	78	79	80
IC ₅₀ (nM)	3379	>10000	2661	ND	2964	269	5543	>10000
Ejemplo #	81	82	83	84	85	86	87	88

ES 2 736 299 T3

	IC ₅₀ (nM)	99	459	72	52	25	86	35	137
	Ejemplo #	89	90	91	92	93	94	95	96
5	IC ₅₀ (nM)	ND	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	Ejemplo #	97	98	99	100	101	102	103	104
	IC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	202	117	87	45	8.3
10	Ejemplo #	105	106	107	108	109	110	111	112
	IC ₅₀ (nM)	7.9	105	6.3	78	48	72	27	14
	Ejemplo #	113	114	115	116	117	118	119	120
15	IC ₅₀ (nM)	9.6	51	19	48	5.1	0.82	0.72	42
	Ejemplo #	121	122	123	124	125	126	127	128
	IC ₅₀ (nM)	4.5	Td	15	9.9	6.7	18	13	37
	Ejemplo #	129	130	131	132	133	134	135	136
20	IC ₅₀ (nM)	18	15	17	4.1	4.1	5.8	6.8	7.1
	Ejemplo #	137	138	139	140	141	142	143	144
	IC ₅₀ (nM)	7.0	351	16	37	12	22	15	2.8
25	Ejemplo #	145	146	147	148	149	150	151	152
	IC ₅₀ (nM)	12	3.4	2.7	2.1	14	25	18	13
	Ejemplo #	153	154	155	156	157	158	159	160
30	IC ₅₀ (nM)	9.2	7.3	23	28	18	7.8	648	394
	Ejemplo #	161	162	163	164	165	166	167	168
	IC ₅₀ (nM)	506	1193	28	6.2	49	4.0	5.2	15
35	Ejemplo #	169	170	171	172	173	174	175	176
	IC ₅₀ (nM)	3.4	120	70	9.5	228	94	16	15
	Ejemplo #	177	178	179	180	181	182	183	184
40	IC ₅₀ (nM)	>10000	7.9	12	3.1	4.9	16	13	62
	Ejemplo #	185	186	187	188	189	190	191	192
	IC ₅₀ (nM)	6.7	24	27	7.8	10	21	192	7.2
	Ejemplo #	193	194	195	196	197	198	199	200
45	IC ₅₀ (nM)	4.5	18	1440	985	>10000	>10000	19	>10000
	Ejemplo #	201	202	203	204	205	206	207	208
	IC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	37
50	Ejemplo #	209	210	211	212	213	214	215	216
	IC ₅₀ (nM)	103	10	145	19	58	517	1388	>10000
	Ejemplo #	217	218	219	220	221	223	224	225
55	IC ₅₀ (nM)	2.5	103	481	>10000	>10000	>10000	1113	>10000
	Ejemplo #	226	227	228	229	230	AZD2281	ABT-888	
	IC ₅₀ (nM)	84	13	>10000	>10000	2.6	28	2642	
60	ND, no determinado.								

En resumen, 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 4) y análogos tienen excelentes efectos de potenciación sobre la actividad inhibitoria del crecimiento del agente anticancerígeno MMS que daña el ADN, en un ensayo de viabilidad celular basado en MTT.

65

Ejemplo 232

Determinación del efecto de potenciación sinérgica de 1–(3–(4–(pirimidin–2–il)piperazina–1–carbonil)bencil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–diona y análogos en la apoptosis inducida por MMS usando un ensayo de actividad de caspasa–3 basado en células

5 La línea celular humana de cáncer de mama T47D se usó para determinar el efecto de potenciación de los inhibidores de la PARP sobre la actividad inductora de la apoptosis de los fármacos anticancerígenos que dañan el ADN, como el MMS. Se usó la actividad intracelular de la caspasa–3 para medir la apoptosis celular. El efecto de respuesta a la dosis de MMS para inducir la actividad de caspasa intracelular se ajustó cuidadosamente y se usó la concentración que solo induce un nivel mínimo de actividad de caspasa para probar el efecto de potenciación de los inhibidores de la PARP. Brevemente, las células T47D se cultivaron en medio de cultivo celular DMEM/F12 (Hiclone) suplementado con 0.2 U/ml de insulina (Genview) y 10 % de FBS (Hiclone). Un día antes del experimento, se sembraron 20000 células T47D en cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos y se mantuvieron a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora de cultivo celular durante la noche. En el día del experimento, el medio de cultivo celular se eliminó. Se añadieron ciento ochenta µl de medio fresco que contenía 100 nM MMS a cada pocillo y seguido por 20 µl de medio que contenía 10 veces las concentraciones de los fármacos experimentales o compuestos de referencia (ADZ2281 y ABT–888). Las diluciones en serie de los compuestos a ensayar y los compuestos de referencia se realizaron en forma 1:3 y 1:10 en DMSO. Las soluciones 10 veces del compuesto se prepararon mezclando 10 µl de soluciones de dilución en serie de DMSO con 90 µl de medio de crecimiento fresco. Veinticuatro horas después, las células en las placas de 96 pocillos se centrifugaron a 1000 g durante 5 minutos y se eliminaron los sobrenadantes. Cincuenta µl de tampón de lisis (10mM Tris, pH7.5, 0.1M NaCl, 1 mM EDTA, 0.01 % Triton X–100) se añadió a cada pocillo y las placas se agitaron horizontalmente por 30 min a 4 °C. Después de la centrifugación a 1000 g a 4 °C por 10 min, 20 µl de sobrenadante se transfirió de cada pocillo a un pocillo correspondiente en una placa negra de 384 pocillos. Veinte µl de tampón (20mM PIPES, pH7.4, 4 mM EDTA y 0.2 % CHAPS) que contienen 20 µM de sustrato de caspasa–3 fluorescente ((Ac–DEVD)₂–R110, AnaSpec Cat #60304–5) se añadió a cada pocillo después. Las placas se agitaron para mezclar uniformemente los pocillos y se incubaron a 37 °C por 3 h. La intensidad de la fluorescencia se midió usando la siguiente longitud de onda: ej: 496 nm, em: 520 nm usando un lector de placa de fluorescencia (Varioskan Flash, Thermo Fisher Scientific). La actividad de la caspasa–3 inducida por los compuestos se expresó como una unidad de fluorescencia relativa (RFU). Las lecturas de fluorescencia obtenidas se analizaron usando un software gráfico comercial (GraphPad Prism 5) y se representaron contra el valor Log de las concentraciones de compuesto. Los valores EC₅₀ se obtuvieron ajustando los puntos de datos con la ecuación de Y (lectura de fluorescencia) = lectura de fluorescencia mínima + (lectura de fluorescencia máxima – lectura de fluorescencia mínima)/(1 + 10^{^(LogEC₅₀ – LogC)}), donde C es la concentración del compuesto de prueba.

35 El efecto de potenciación sinérgica de los compuestos en la apoptosis inducida por MMS en células T47D se expresa como valores EC₅₀ y se enumera en la Tabla 2.

Tabla 2. 1–(arilmetil)quinazolina–2,4(1*H*,3*H*)–dionas sustituidas potencian la actividad inductora de la apoptosis de MMS (EC₅₀)

40	Ejemplo #	1	2	3	4	5	6	7	8
	EC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	56	12	450	2518	2655	120
	Ejemplo #	9	10	11	12	13	14	15	16
45	EC ₅₀ (nM)	426	400	214	318	6601	39	803	9206
	Ejemplo #	17	18	19	20	21	22	23	24
	EC ₅₀ (nM)	5018	>10000	>10000	139	5797	>10000	4.0	20
50	Ejemplo #	25	26	27	28	29	30	31	32
	EC ₅₀ (nM)	3.9	20	51	5894	>10000	39	112	96
	Ejemplo #	33	34	35	36	37	38	39	40
55	EC ₅₀ (nM)	96	104	238	>10000	1914	267	614	29
	Ejemplo #	41	42	43	44	45	46	47	48
	EC ₅₀ (nM)	2.2	11	18	5.7	11	6.6	2.6	8.2
60	Ejemplo #	49	50	51	52	53	54	55	56
	EC ₅₀ (nM)	10	13	20	22	18	124	20	16
	Ejemplo #	57	58	59	60	61	62	63	64
	EC ₅₀ (nM)	22	108	>10000	>10000	17	379	15	51
65	Ejemplo #	65	66	67	68	69	70	71	72

ES 2 736 299 T3

	EC ₅₀ (nM)	373	604	4820	635	76	34	67	41
	Ejemplo #	73	74	75	76	77	78	79	80
5	EC ₅₀ (nM)	811	2111	2869	ND	5206	112	3219	1192
	Ejemplo #	81	82	83	84	85	86	87	88
	EC ₅₀ (nM)	63	154	21	18	7.6	27	27	67
	Ejemplo #	89	90	91	92	93	94	95	96
10	EC ₅₀ (nM)	ND	4168	1987	2926	>10000	>10000	>10000	>10000
	Ejemplo #	97	98	99	100	101	102	103	104
	EC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	70	20	26	29	2.6
15	Ejemplo #	105	106	107	108	109	110	111	112
	EC ₅₀ (nM)	14	217	9.5	68	23	32	1.7	2.9
	Ejemplo #	113	114	115	116	117	118	119	120
20	EC ₅₀ (nM)	17	19	23	13	5.8	3.1	3.0	8.8
	Ejemplo #	121	122	123	124	125	126	127	128
	EC ₅₀ (nM)	4.9	8.4	11	3.8	22	6.5	4.1	12
25	Ejemplo #	129	130	131	132	133	134	135	136
	EC ₅₀ (nM)	49	87	20	0.93	2.1	4.7	9.8	3.2
	Ejemplo #	137	138	139	140	141	142	143	144
30	EC ₅₀ (nM)	2.1	281	4.0	8.9	13	3.8	6.0	3.4
	Ejemplo #	145	146	147	148	149	150	151	152
	EC ₅₀ (nM)	6.5	4.1	3.4	2.3	5.8	16	5.2	5.1
35	Ejemplo #	153	154	155	156	157	158	159	160
	EC ₅₀ (nM)	2.0	6.7	12	14	26	8.6	220	261
	Ejemplo #	161	162	163	164	165	166	167	168
40	EC ₅₀ (nM)	405	495	42	2.1	18	1.6	5.0	3.8
	Ejemplo #	169	170	171	172	173	174	175	176
	EC ₅₀ (nM)	1.0	43	23	3.2	122	37	14	10
45	Ejemplo #	177	178	179	180	181	182	183	184
	EC ₅₀ (nM)	743	11	7.4	1.4	2.4	14	6.1	18
	Ejemplo #	185	186	187	188	189	190	191	192
50	EC ₅₀ (nM)	2.1	6.8	30	ND	ND	ND	ND	3.1
	Ejemplo #	193	194	195	196	197	198	199	200
	EC ₅₀ (nM)	1.6	11	471	>10000	>10000	>10000	4.9	>10000
	Ejemplo #	201	202	203	204	205	206	207	208
55	EC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	24
	Ejemplo #	209	210	211	212	213	214	215	216
	EC ₅₀ (nM)	294	15	166	45	590	654	743	>10000
60	Ejemplo #	217	218	219	220	221	223	224	225
	EC ₅₀ (nM)	19	37	445	>10000	>10000	>10000	274	>10000
	Ejemplo #	226	227	228	229	230	AZD2281	ABT-888	
65	EC ₅₀ (nM)	24	40	>10000	>10000	3.2	24	3494	
	ND, no determinado.								

En resumen, medido por la actividad de caspasa intracelular, 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 4) y sus análogos han mostrado un excelente efecto de potenciación en la apoptosis de las células cancerígenas inducida por el fármaco anticancerígeno MMS que daña el ADN.

5 Ejemplo 233

Determinación de la actividad inhibidora del crecimiento celular de 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y análogos en células pancreáticas de cáncer de pato CAPAN-1 deficientes en BRCA-2 usando un ensayo de viabilidad celular basado en MTT

10

Las células de cáncer deficientes en BRCA son sensibles a la inhibición de PARP. En presencia de inhibidores de la PARP, las células cancerígenas deficientes en BRCA no podrían crecer y eventualmente conducirán a la muerte de las células. Se usaron células humanas de cáncer pancreático CAPAN-1 deficientes en BRCA-2 para probar la actividad inhibidora del crecimiento de 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas sustituidas. Brevemente, las células CAPAN-1 se cultivan y se mantienen en medio IMEM suplementado con 20 % de FBS. El ensayo tarda 10 días en finalizar. El día 1, se sembraron 6000 células CAPAN-1 en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Las células se incuban a 37 °C en una incubadora de cultivo celular durante la noche. Al día siguiente, diluciones seriadas de compuestos a ensayar y el compuesto de referencia (AZD2281) se prepararon con una forma 1:3 y 1:10 en DMSO. Se prepararon soluciones 10 veces del compuesto mezclando 10 µl de soluciones de dilución en serie DMSO con 90 µl de medio de crecimiento fresco. El medio de cultivo celular se eliminó y se añadieron 180 µl de medio fresco con FBS y 20 µl de soluciones compuestas a cada pocillo. La concentración final de DMSO fue 1 %. Las células se llevaron nuevamente a la incubadora de cultivo celular de CO₂ y se incubaron a 37 °C durante dos días (día 3 y día 4). En el día 5, se repitió el mismo procedimiento que se realizó en el día 2. Se eliminó el medio de cultivo celular y se añadió medio fresco que contenía diluciones en serie de los compuestos o de los compuestos de referencia. Las células se volvieron a poner en la incubadora de cultivo celular CO₂ y se incubaron durante dos días más. El día 8, se repitió de nuevo el mismo procedimiento y se añadió medio fresco que contenía los compuestos de prueba o los compuestos de referencia y se incubaron durante 2 días adicionales. En el día 10, 20 µl de reactivo MTT (5 mg/ml) se adicionaron a cada pocillo de la placa de cultivo celular y se incubaron durante 4 h. Se eliminó el medio de cultivo celular y se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo. Las placas de cultivo celular de 96 pocillos se agitaron horizontalmente durante 10 minutos y se leyeron en un lector de placas Flash Varioskan (Thermo Fisher Scientific) a 520 y 690 nm. Las lecturas de absorbancia a 520 nm obtenidas restando la lectura correspondiente a 690 nm se analizaron usando un software gráfico comercial (GraphPad Prism 5) y se representaron contra la escala Log de las concentraciones del compuesto. Las curvas se ajustaron usando la siguiente ecuación para calcular el valor IC₅₀ de cada compuesto, $Y(520\text{ nm} - 690\text{ nm}) = \text{valor mínimo de absorbancia} + (\text{valor máximo de absorbancia} - \text{valor mínimo de absorbancia}) / (1 + 10^{(\text{Log}C - \text{Log}IC_{50})})$, donde C era la concentración de los compuestos de prueba.

15

20

25

30

35

El efecto inhibidor de los compuestos sobre el crecimiento de células CAPAN-1 se expresa como valores IC₅₀ y se enumeran en la Tabla 3.

40

Tabla 3. Inhibición del crecimiento de células CAPAN-1 por 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas sustituidas seleccionadas (IC₅₀)

Ejemplo #	3	4	8	11	15	20	23	24
IC ₅₀ (nM)	445	55	2360	1841	>10000	4942	160	735
Ejemplo #	25	26	27	30	40	41	42	43
IC ₅₀ (nM)	98	400	281	1785	1739	208	2539	974
Ejemplo #	44	45	46	48	49	50	51	56
IC ₅₀ (nM)	318	668	446	168	421	173	402	1181
Ejemplo #	65	69	70	81	83	85	100	101
IC ₅₀ (nM)	3189	1982	339	421	746	291	312	1049
Ejemplo #	103	104	105	107	111	112	113	117
IC ₅₀ (nM)	665	452	97	161	77	767	170	39
Ejemplo #	118	119	123	124	127	128	132	133
IC ₅₀ (nM)	54	56	111	137	44	442	17	22
Ejemplo #	134	136	139	140	142	143	144	145
IC ₅₀ (nM)	45	40	36	155	223	73	78	146
Ejemplo #	147	149	150	152	154	155	157	161
IC ₅₀ (nM)	47	52	176	121	56	142	202	3547

65

Ejemplo #	168	172	176	185	186	188	189	190
IC ₅₀ (nM)	1465	389	187	358	167	472	736	1383
Ejemplo #	199	210	212	217	AZD2281			
IC ₅₀ (nM)	25	948	3445	>10000	460			

5

10

En resumen, 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 4) y análogos son excelentes inhibidores del crecimiento de las células CAPAN-1, lo que sugiere que son buenos inhibidores de la PARP.

Ejemplo 234

15

Medición del efecto inhibitor de 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y análogos sobre la actividad enzimática de PARP-1 La medición de la actividad enzimática de PARP-1 se logró usando un kit de ensayo colorimético comercial de 96 pocillos (4676-096-K, Trevigen, Inc. Gaithersburg, MD 20877 USA). Brevemente, PARP-1 cataliza la adición de poli(ADP-ribosa) dependiente de NAD a sus sustratos de proteínas nucleares como las histonas. El kit de ensayo mide la incorporación de poli(ADP-ribosa) biotinilada en proteínas histonas en un formato de 96 pocillos.

20

25

Compuesto de referencia (AZD2281) y compuestos a ensayar se diluyen en serie 1:10 con un tampón 1X. A cada pocillo de la placa recubierta con histona se añadieron 10 µl de concentraciones de 5 veces de los compuestos de prueba o del compuesto de referencia, 15 µl de enzima PARP-1 (0.5 unidades) y 25 µl de tampón de reacción y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 min. Las placas se lavaron con 200 µl de PBS con 0.1 % de Triton X-100 dos veces y luego con 200 µl de PBS dos veces. El líquido residual se eliminó golpeando cuidadosamente las placas sobre toallas de papel. Se mezclaron volúmenes iguales de la solución PeroxiGlow™ A y B y 100 µl de la solución se añadieron a cada pocillo. Las lecturas de luminiscencia se leyeron inmediatamente en un lector de placas Varioskan Flash (Thermo Fisher Scientific). Las lecturas de luminiscencia obtenidas se analizaron usando un software gráfico comercial (GraphPad Prism 5) y se representaron contra la escala Log de las concentraciones del compuesto. Los valores IC₅₀ se obtuvieron por ajuste de los puntos de datos con la ecuación de Y (lectura de luminiscencia reading) = lectura de luminiscencia mínima + (lectura de luminiscencia máxima - lectura de luminiscencia mínima)/(1 + 10^{-(LogC - LogEC₅₀)}), donde C es la concentración del compuesto de prueba.

30

35

El efecto inhibitor de los compuestos sobre la actividad enzimática de PARP-1 se expresa como valores de IC₅₀ y se enumeran en la Tabla 4.

40

Tabla 4. El efecto inhibitor de 1-(arilmetil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas sustituidas sobre la actividad enzimática de PARP-1 (IC₅₀)

Ejemplo #	3	4	8	14	25	44	127	132	135	139
IC ₅₀ (nM)	4.2	0.96	5.3	2.3	0.21	0.88	0.37	1.19	1.74	1.3
Ejemplo #	144	147	189	AZD2281						
IC ₅₀ (nM)	1.15	1.2	2.20	2.2						

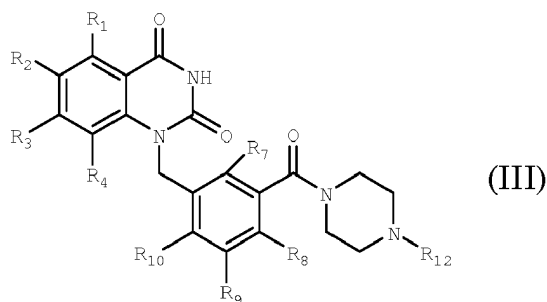
45

50

En resumen, como se mide en el ensayo enzimático de PARP-1, la 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 4) y análogos son potentes inhibidores de la PARP-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula III:



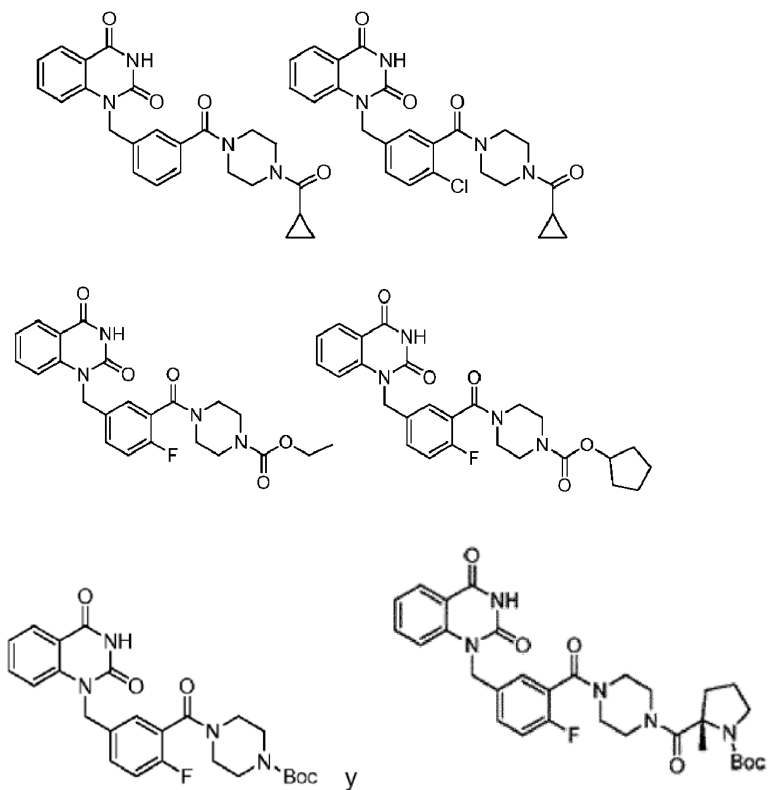
o sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

R₁–R₄ son independientemente hidrógeno, halo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1–10}alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, nitro, ciano, etilenodioxo, acilamido, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, carboxi, carbonilamido o alquiltiol opcionalmente sustituido;

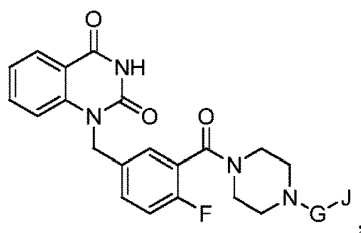
R₇–R₁₀ son independientemente hidrógeno, halo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi, C_{1–10} alquilo, haloalquilo, arilo, carbocíclico, un grupo heterocíclico, un grupo heteroarilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, aminoalquilo, aminoalcoxi, carboxialquilo, carboxialcoxi, nitro, ciano, acilamido, aminocarbonilo, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, carboxi, carbonilamido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfiniilo, alquiltiol, o carbonilo sustituido; y

R₁₂ es un C_{1–10} alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo, acilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, o aminosulfonilo;

en donde el compuesto no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



en donde el compuesto no es un compuesto de fórmula

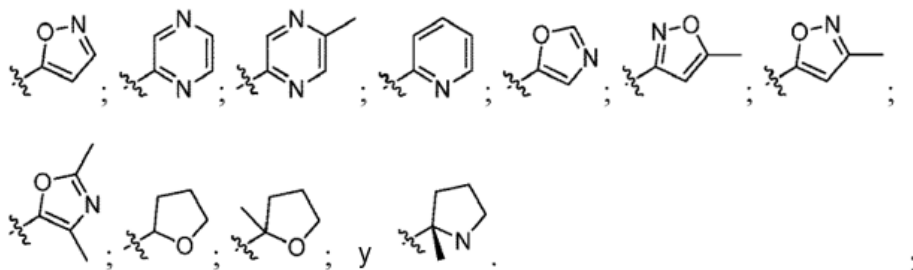


en donde G está ausente o es (CO); y

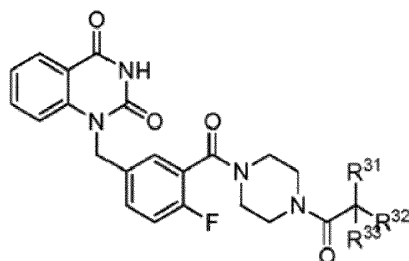
J se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido; arilo no sustituido o sustituido, y heteroarilo no sustituido o sustituido; o

J se selecciona del grupo que consiste en: fenilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, pirrolidinilo no sustituido o sustituido, piperazinilo no sustituido o sustituido, pirazol no sustituido o sustituido, imidazol no sustituido o sustituido, indolina no sustituida o sustituida, pirimidinilo no sustituido o sustituido, oxazol no sustituido o sustituido, isoxazol no sustituido o sustituido, y pirazinilo; o

J se selecciona del grupo que consiste en:



en donde el compuesto no es un compuesto de Fórmula



en donde R^{31} , R^{32} y R^{33} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo no sustituido o sustituido; o R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un resto cíclico seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo no sustituido o sustituido;

o en donde R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo.

o en donde R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman heterocicloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_1 o R_2 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o metilo; R_4 es hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi o hidroxilo; R_7 , R_8 , R_9 , o R_{10} es hidrógeno o fluoro.
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{12} es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halo, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi; R_3 es H; R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi o hidroxilo; R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y halo; y R_{12} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo,

carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterocicloalquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{12} es C_{3-8} cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, piridilo, pirimidinilo, benzoilo, fenilo, piperidinilo, tienilcarbonilo, furilcarbonilo, pirazinilo, o tiazolilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o metilo; R_3 es H; R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi o hidroxilo; R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y fluoro; y R_{12} es C_{3-8} cicloalquilcarbonilo, piridilo, pirimidinilo, benzoilo, fenilo, piperidinilo, tienilcarbonilo, furilcarbonilo, pirazinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, amino, hidroxilo, o C_1-C_6 alcoxi.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R_1-R_4 son independientemente hidrógeno, halo, C_1-10 alcoxi, C_1-10 alquilo, o hidroxilo; R_7-R_{10} son independientemente hidrógeno o halo, o C_1-10 alquilo; y R_{12} es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo, carbocicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterocicloalquilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 1-(3-Metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-Carboxibencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Ciclohexilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-([1,2,4]Triazol[4,3-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Etilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(4-fluorobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(4-Clorobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(4-Bromobenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(4-Metoxibenzoil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)carbonilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Etilsulfonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Acetilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Fenilpiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Fenilpiperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Pirazin-2-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-metoxicarbonilbencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Benzo[d]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piperidin-1-il)piperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridin-4-il)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Furan-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Tiofeno-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridina-3-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridina-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Piridina-4-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Fenoxipiperidina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Benzo[d]isotiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclobutilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-Benzoilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-(4-(tiofeno-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(4-Fluoro-3-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)bencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclopentilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilcarbonil)piperazina-1-carbonil)-6-fluorobencil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona;

- 1-(3-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 6-Fluoro-1-((2-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)piridin-6-il)metil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-metoxibencilcarbamoil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 1-(3-(3-Clorobencilcarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5 1-(3-(Bencilcarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 6-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 1-(3-(5-Bromopirimidin-2-aminocarbamoil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 1-(3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 10 6,7-Etilenodioxo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5-Fluoro-1-(6-metoxi-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 7-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-
 15 diona;
 5-Fluoro-1-(4-nitro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 1-(3-(4-Ciclohexilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 5-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 1-(4-Bromo-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 20 6,7-Metilenodioxo-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 1-(3-(4-(Ciclohexilmetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil)-5-fluoroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 8-Fluoro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 6-Amino-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 8-Cloro-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 25 8-Metil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 8-Metoxi-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 8-Hidroxil-1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 30 9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 Hidrocloruro de 1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-
 35 diona;
 Hidrocloruro de 1-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)encil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.
10. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso
 como medicamento.
- 40 11. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de un
 trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PARP en un mamífero que sufre del mismo; preferentemente
 en donde dicho trastorno es cáncer.
- 45 12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho cáncer es cáncer de hígado,
 melanoma, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, mieloma múltiple,
 neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma
 cervical, carcinoma testicular, sarcoma de tejidos blandos, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia
 primaria, carcinoma de vejiga, leucemia granulocítica crónica, carcinoma cerebral primario, melanoma maligno,
 carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, insulinooma pancreático
 50 maligno, carcinoma carcinoide maligno, melanoma maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, carcinoma de
 cabeza y cuello, sarcoma osteogénico, carcinoma pancreático, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células
 pilosas, neuroblastoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides,
 carcinoma de esófago, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, carcinoma de células renales, carcinoma
 endometrial, policitemia vera, trombocitosis esencial, carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer de piel o
 carcinoma de próstata,
 55 cuyo uso comprende, preferentemente, administrar al menos un agente anticancerígeno conocido, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de dicho agente;
 y/o en donde preferentemente dicho uso comprende administrar dicho compuesto junto con al menos un
 compuesto seleccionado del grupo que consiste en busulfan, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida,
 temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecan,
 60 topotecan, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina,
 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-deoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato,
 pemetrexed, hidroxiurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona,
 cabazitaxel, docetaxel, campath, Panitumumab, Ofatumumab, Avastin, Herceptin®, Rituxan®, imatinib, gefitinib,
 65 erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat,
 romidepsin, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido

zoledrónico, bortezomib, talidomida o lenalidomida y/o preferentemente comprende además tratar a dicho mamífero con terapia de radiación.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende además al menos un agente anticancerígeno conocido, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.
- 10 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en busulfan, melfan, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecan, topotecan, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-deoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiaurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, Panitumumab, Ofatumumab, Avastin, Herceptin®, Rituxan®, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsin, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida o lenalidomida.
- 15