

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



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

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/116088 A2

(51) Classification internationale des brevets : Non classée

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2010/050664

(22) Date de dépôt international : 7 avril 2010 (07.04.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 0901760 9 avril 2009 (09.04.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CLAUSS, Annie** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GLAESS, Christophe** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MARCINIAK, Gilbert** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NAVE, Jean-François** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de

France, F-75013 Paris (FR). **VIVET, Bertrand** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

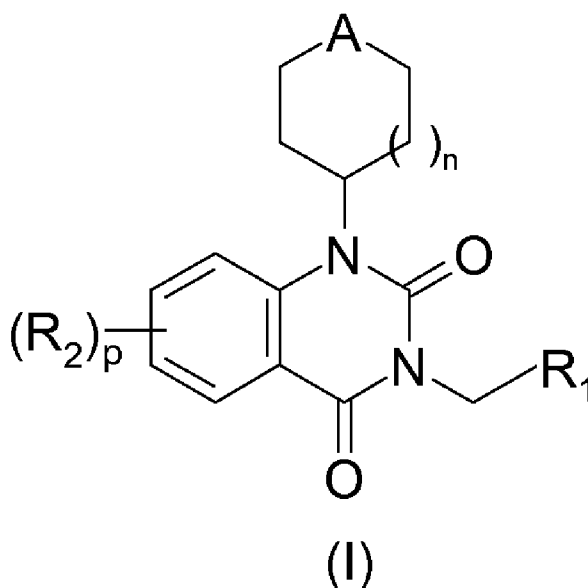
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND VARIOUS THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE QUINAZOLINEDIONE, LEUR PRÉPARATION ET LEURS DIVERSES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES



(57) Abstract : The subject matter of the invention is quinazolinedione derivatives of formula (I) with A being a sulphur or oxygen atom or a sulfoxide or a sulphone group, methods for obtaining same and therapeutic uses thereof, such as cancer, diabetes, muscle diseases, bone diseases, cardiovascular diseases, central nervous system diseases, peripheral nervous system diseases, *inter alia*.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des dérivés de quinazolinedione de formule (I) avec A un atome de soufre ou d'oxygène ou un groupe sulfoxyde ou sulfone, leurs procédés d'obtention et leurs applications thérapeutiques tels que le cancer le diabète, les maladies musculaires, osseuses, cardiovasculaires, du système nerveux central, du système nerveux périphérique entre autres.



TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Publiée :**

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

DÉRIVÉS DE QUINAZOLINEDIONE, LEUR PRÉPARATION ET LEURS DIVERSES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

L'invention a pour objet des dérivés de quinazolinedione, leurs procédés
5 d'obtention, leurs intermédiaires de synthèse et leurs applications thérapeutiques.

L'invention concerne des dérivés de quinazolinedione, pouvant être des inhibiteurs de la phosphodiesterase 7 (abrégé PDE7). Certains de ces dérivés peuvent également inhiber la phosphodiesterase 8 (abrégé PDE8).

L'invention concerne également l'utilisation de tels dérivés de
10 quinazolinedione, susceptibles d'agir en tant qu'inhibiteurs de la phosphodiesterase 7 (PDE7), voire, pour certains de ces dérivés, susceptibles d'agir également en tant qu'inhibiteurs de la phosphodiesterase 8 (PDE8), sachant qu'il n'est pas exclu que ces mêmes dérivés de quinazolinedione soient également susceptibles d'agir via d'autres voies biologiques/biochimiques.

15

Les phosphodiesterases (PDEs) sont des enzymes intracellulaires responsables de l'hydrolyse des messagers secondaires AMPc (adénosine-3',5'-monophosphate cyclique) et GMPc (guanosine-3',5'-monophosphate cyclique) en nucléotides 5'-monophosphates inactifs. L'AMPc et le GMPc jouent un rôle essentiel
20 dans les voies de signalisation cellulaire et interviennent dans de nombreux processus physiologiques.

L'inhibition des phosphodiesterases se traduit par une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc et de GMPc, produisant l'activation spécifique de voies de phosphorylation impliquées dans des réponses fonctionnelles variées.
25 L'augmentation des concentrations intracellulaires en AMPc ou en GMPc à l'aide d'inhibiteurs sélectifs de phosphodiesterases apparaît comme une approche prometteuse pour le traitement de diverses maladies (Bender et Beavo, Pharmacol Rev (2006) 58, 488-520). Les inhibiteurs de phosphodiesterases présentent donc un intérêt comme agents thérapeutiques et comme outils pharmacologiques.

30 A ce jour, onze familles de phosphodiesterases ont été identifiées. Elles se distinguent par leur structure primaire, leur spécificité de substrat et leur sensibilité vis-à-vis de divers effecteurs et inhibiteurs spécifiques de PDEs. Chaque famille est constituée d'un ou plusieurs gènes qui sont exprimés dans différents tissus sous forme de variants d'épissage (Bender et Beavo, Pharmacol Rev (2006) 58, 488-520;
35 Lugnier, Pharmacol Therapeut (2006) 109, 366-398).

Les PDE4, 7, et 8 hydrolysent spécifiquement l'AMPc et les PDE5, 6 et 9 le

GMPc.

La famille PDE7 est représentée par les isoformes PDE7A et PDE7B, provenant de deux gènes distincts.

- La PDE7A humaine (Michaeli et al, J Biol Chem (1993) 268, 12925-12932; Han et al, J Biol Chem (1997) 272, 16152-16157 ; Wang et al, Biochem Biophys Res Commun (2000) 276, 1271-1277) et la PDE7B humaine (Sasaki et al, Biochem Biophys Res Commun (2000), 271, 575-583 ; Gardner et al, Biochem Biophys Res Commun (2000) 272, 186-192) hydrolysent sélectivement l'AMPc avec des constantes de Michaelis (Km) de 0.1 à 0.2 μ M et de 0.13 à 0.2 μ M, respectivement.
- 10 La partie catalytique de la PDE7B présente environ 67% d'homologie avec celle de la PDE7A.

- Trois variants d'épissage sont connus pour la PDE7A. Les PDE7A1 et PDE7A3 sont exprimées principalement dans les cellules du système immunitaire et des poumons alors que la PDE7A2 est surtout exprimée dans les muscles du squelette, le cœur et les reins. Pour la PDE7B, trois variants ont également été récemment identifiés (Giembycz et Smith, Drugs Future (2006) 31, 207-229).
- 15

- Les profils de distribution tissulaire de PDE7A et PDE7B sont très différents suggérant que ces deux isoformes ont des fonctions distinctes du point de vue physiologique. Alors que la PDE7A est abondamment exprimée dans les cellules hématopoïétiques, les poumons, le placenta, les cellules de Leydig, la rate, les tubes collecteurs des reins et les surrénales, une forte expression de PDE7B est détectée dans le pancréas, le cœur, la thyroïde et les muscles du squelette (Giembycz et Smith, Drugs Future (2006) 31, 207-229).
- 20

- La localisation de PDE7 au niveau des organes cités ci-dessus suggèrent que des inhibiteurs sélectifs de PDE7 pourraient avoir des applications dans le domaine des maladies musculaires, rénales, cardiaques et pancréatiques tel que dans le traitement et/ou la prévention du diabète.
- 25

- Une co-expression des RNA messagers (RNAm) de la PDE7A et de la PDE7B est cependant observée dans certains tissus. C'est le cas dans les ostéoblastes (Ahlstrom et al, Cell Mol Biol Lett (2005) 10, 305-319) et dans certaines régions du cerveau : plusieurs zones du cortex, le gyrus denté, la plupart des composants du système olfactif, le striatum, de nombreux noyaux du thalamus et les cellules pyramidales de l'hippocampe (Miro et al, Synapse (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, Neuroscience (2005) 132, 1173-1185). Par contre, dans certaines zones du cerveau, seulement une des deux isoformes est exprimée. Ainsi, seuls les RNAm de PDE7A sont présents dans de nombreux noyaux du tronc cérébral. De même, les
- 30
- 35

RNAm de PDE7B sont présents en fortes concentrations dans le noyau accumbens et le noyau dorsal moteur du nerf vague alors que les RNAm de PDE7A n'y sont pas détectés (Miro et al, Synapse (2001) 40, 201-214; Reyes-Irisarri et al, Neuroscience (2005) 132, 1173-1185).

5 La protéine PDE7A1 est bien exprimée dans les lymphocytes T du sang, les lignées de cellules épithéliales des bronches, les fibroblastes du poumon et les éosinophiles (Smith et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2003) 284 : L279-L289). Plusieurs rapports suggèrent que la PDE7A pourrait jouer un rôle dans l'activation des lymphocytes T (Li et al, Science (1999) 283, 848-851; Glavas et al, 10 PNAS (2001) 98, 6319-6324; Nakata et al, Clin Exp Immunol, (2002) 128, 460-466; Smith et al, Mol Pharmacol (2004) 66, 1679-1689). La protéine PDE7A1 est aussi exprimée dans des cellules qui jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD), tels que les lymphocytes T (CD4+ et CD8+), les monocytes, les neutrophiles, les macrophages 15 alvéolaires, les cellules des muscles lisses des voies aériennes et des vaisseaux pulmonaires (Smith et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2003) 284 : L279-L289). La localisation de la PDE7A dans les cellules pro-inflammatoires et les cellules du système immunitaire et son rôle potentiel dans l'activation des lymphocytes T suggèrent que des inhibiteurs sélectifs de PDE7 pourraient avoir des applications 20 dans le domaine des maladies liées aux lymphocytes T et dans celui des maladies des voies pulmonaires.

La protéine PDE7A est aussi présente dans les lymphocytes B et dans la lignée cellulaire de lymphocytes B WSU-CLL provenant d'un patient atteint d'une leucémie lymphocytaire chronique. Le traitement des cellules WSU-CLL par l'IC242, 25 un inhibiteur spécifique de PDE7, augmente l'expression de la PDE7A (Lee et al, Cell Signal (2002) 14, 277-284). Par ailleurs, il a été montré que l'expression de la protéine PDE7B est environ 5 à 90 fois plus élevée dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique (CLL-PBMC) que dans les PBMC isolées du sang de sujets normaux (WO 30 2007/067946). Le BRL-50481, un inhibiteur sélectif de PDE7, induit de manière dose-dépendante l'apoptose des CLL-PBMC mais il est sans effet sur les PBMC de sujets normaux. Ces observations suggèrent que des inhibiteurs sélectifs de PDE7 pourraient être efficaces dans le traitement de ce type de leucémie.

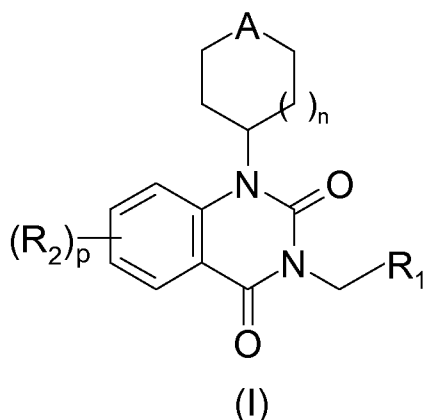
Les inhibiteurs sélectifs de PDE4 augmentent la densité minérale osseuse 35 chez le rat et la souris et leurs effets semblent liés à une diminution de l'activité des ostéoclastes et à une augmentation de celle des ostéoblastes (Miyamoto et al,

Biochem Pharmacol (1997) 54, 613-617 ; Waki et al, Jpn J Pharmacol (1999) 79, 477-483 ; Kinoshita et al, Bone (2000) 27, 811-817). Une activité PDE7 a été détectée dans les ostéoblastes (Ahlström et al, Cell Mol Biol Lett (2005) 10, 305-319). En augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc, les inhibiteurs de PDE7, comme
 5 les inhibiteurs de PDE4, pourraient s'avérer efficaces dans le traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose.

Par ailleurs, des études récentes (WO2006/092691, WO2006/092692) rapportent les activités pharmacologiques de divers inhibiteurs de PDE7 dans des
 10 modèles de douleur neuropathique chez le rat, suggérant des applications dans le traitement de divers types de douleurs et plus particulièrement dans celui de la douleur neuropathique.

De plus, le document WO2008/119057 décrit une méthode de traitement d'anomalies de mouvement associées à une pathologie de désordre neurologique de
 15 mouvement, telle que la maladie de Parkinson, la méthode de traitement comprenant l'administration à un patient d'une quantité d'un agent inhibiteur de PDE7, efficace pour inhiber l'activité enzymatique de PDE7.

20 L'invention a pour objet un composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle A représente soit un atome d'oxygène ou de soufre, soit une fonction
 25 sulfoxyde (fonction SO) ou une fonction sulfone (fonction SO₂) ;

➤ n représente la valeur 0, 1 ou 2 ;

➤ R₂ représente un atome ou un groupe choisi parmi:

- un atome d'hydrogène,

- un atome d'halogène,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- un groupe aryle, arylalkyle ou hétéroaryle,
- 5 • un groupe (C₁-C₆) alkyle, éventuellement substitués par une fonction -NH₂, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) d'hydroxy, par un groupe alcynyle, par un groupe alcényle, par un groupe -NHC(O)R_b et/ou par un groupe -NHC(O)-NR_bR_c, R_b et R_c étant définis ci-dessous,
- 10 • un groupe -OR_a, R_a étant défini ci-dessous,
- un groupe NR_bR_c, R_b et R_c étant définis ci-dessous,
- un groupe C(O)(C₁-C₆)alkyle,
- un groupe alcényle ou un groupe alcynyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par au moins un hydroxy ou par au moins un
- 15 atome d'halogène ;
- un groupe alkyl-S-,
- alkyl-S(O)-, et
- alkyl-S(O)₂-,
- p représente la valeur 1, 2 ou 3, étant entendu que lorsque p est égal à 2 ou à 3,
- 20 alors les atomes R₂ ou les groupes R₂ peuvent être respectivement identiques ou différents;
- R₁ représente un groupe aryle, arylalkyle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par (i) un atome R₃ ou un groupe R₃, ou par (ii) 2 ou 3 atomes et/ou groupes R₃, lesdits groupes ou atomes R₃ étant respectivement
- 25 identiques ou différents,
- sachant que R₃ représente:
 - un atome d'hydrogène,
 - un atome d'halogène,
 - un groupe hydroxy,
 - 30 ■ un groupe cyano,
 - un groupe -SCF₃,
 - un groupe nitro,
 - un groupe -S(O)₀₋₂-alkyle, un groupe -S(O)₀₋₂-hétérocycloalkyle, un groupe -O-SO₂-aryle ou O-SO₂-arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
 - 35 atome(s) d'halogène ;
 - un groupe -alkyl-amino-alkyle ou un groupe -cycloalkyl-amino-alkyle, lesdits

groupe étant éventuellement substitués sur l'alkyle terminal,

■ un groupe sulfonamide éventuellement substitué,

■ un groupe aryle, arylalkyle ou hétéroaryle, ledit groupe étant monocyclique ou polycyclique et étant de plus éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un ou plusieurs groupe(s) (C₁-C₆)alcoxy,

■ un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle,

■ un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par :

- un ou plusieurs atome(s) d'halogène,

- un groupe aryle ou arylalkyle pouvant être substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) (C₁-C₆)alcoxy, par un ou plusieurs groupe(s) (C₁-C₆)alkyle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy,

- un groupe hétéroaryle,

- un ou plusieurs groupe(s) hydroxy pouvant être substitué(s) par un groupe aryle ou arylalkyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou

- un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe CO(O)Ra, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle, Ra étant défini ci-dessous,

■ un groupe -C(O)NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous,

■ un groupe -C(O)ORc, ou un groupe -O-C(O)ORc, Rc étant défini ci-dessous,

■ un groupe (C₁-C₆) alcoxy, éventuellement substitué par :

- un groupe amino-alkyle, un groupe amino-cycloalkyle,

- un groupe cycloalkyle,

- un groupe hétérocycloalkyle,

- un groupe hétéroaryle monocyclique ou polycyclique,

- un ou plusieurs groupement(s) hydroxy,

- un ou plusieurs atome(s) d'halogène,

- un groupe (C₁-C₆) alcoxy,

- un groupe -C(O)ORc, Rc étant défini ci-dessous,

- un groupe -C(O)NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous, et/ou

- un groupe aryle ou arylalkyle, lui-même éventuellement substitué par

au moins un atome et/ou au moins un groupe, lesdits atome(s) et groupe(s) étant choisi(s) parmi les atomes d'halogène, un groupe cyano, les (C₁-

C₆)alcoxy, les groupes –O-halogénoalkyle et les groupes halogénoalkyle,

■ un groupe –O-cycloalkyle, un groupe –O-aryle, –O- arylalkyle ,ou un groupe –O-hétérocycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par :

- 5 - un groupe aryle ou arylalkyle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle,
 - un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et/ou
 - un groupe (C₁-C₆) alkyle, lui-même pouvant être substitué par un groupe aryle ou arylalkyle,

10 ■ un groupe –NH-CO-NH-aryle, un groupe –NH-CO-NH-arylalkyle , un groupe –NH-CO-NH-hétéroaryle, ou un groupe –NH-CO-NH-(C₁-C₆) alkyle, lesdits aryle, arylalkyle, hétéroaryle et alkyle étant éventuellement substitués par au moins un atome et/ou au moins un groupe, lesdits atome(s) et groupe(s) étant choisi(s) parmi les atomes d'halogène, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe hydroxy et les groupes (C₁-C₆) alcoxy,

15 ■ un groupe –N-(C₁-C₆) alkyle, le groupe (C₁-C₆) alkyle pouvant être substitué par au moins un groupe aryle ou arylalkyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène et/ou par au moins un groupe SO₂, ou

 ■ un groupe –NH-C(O)-aryle, un groupe –NH-C(O)-aralkyle ou un groupe –NH-C(O)-hétéroaryle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par au moins
20 un atome d'halogène ;

➤ Ra représente :

- 25 ○ un atome d'hydrogène,
 ○ un groupe (C₁-C₆)alkyle ou un groupe (C₁-C₆)cycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe aryle ou arylalkyle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un groupe –C(O)NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous,
30 ○ un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
 ○ un groupe aryle ou arylalkyle,

➤ Rb représente :

- 35 ○ un atome d'hydrogène,
 ○ un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, cyano, amino, hétérocycloalkyle, (C₁-C₆)alcoxy, ou par un groupe aryle ou

- arylkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
- un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle,
 - un groupe (C₂-C₆) alcényle ou alcynyle,
 - un groupe (C₁-C₆) alcoxy,
 - un groupe aryle ou arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène;
- Rc représente un atome d'hydrogène, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;
- Sachant que dans les groupes -NRbRc, Rb et Rc peuvent former avec l'atome d'azote un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle, ces derniers étant éventuellement substitués ;
- sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide.
- Selon un mode de réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que n est égal à 1 ; sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.
- Selon un mode de réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que p représente la valeur de 1 ou 2, étant entendu que lorsque p est égal à 2 alors les combinaisons possibles sont soit (i) deux atomes R₂, identiques ou différents, soit (ii) un atome R₂ et un groupe R₂, soit (iii) deux groupes R₂, identiques ou différents ; sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.
- Selon un mode réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que R₂ représente un atome ou un groupe choisi parmi:
- un atome d'halogène,
 - un atome d'hydrogène,
 - un groupe nitro,
 - un groupe cyano,
 - un groupe aryle, arylalkyle ou hétéroaryle,
 - un groupe (C₁-C₆) alkyle, éventuellement substitués par une fonction -NH₂, par un ou plusieurs groupe(s) d'hydroxy, par un groupe alcynyle, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un groupe -NHC(O)Rb avec Rb un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué, par un groupe -NHC(O)-NRbRc avec Rb et Rc des atomes d'hydrogène et/ou par un groupe alcényle,

- un groupe –ORa, Ra étant choisi parmi:
 - un atome d'hydrogène,
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe aryle ou arylalkyle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un groupe –C(O)NRbRc,
 - un groupe (C₁-C₆)cycloalkyle,
 - un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
 - un groupe aryl,
 - un groupe arylalkyle,
 - un groupe NRbRc, Rb étant choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un groupe (C₂-C₆)alcynyle et Rc étant un atome d'hydrogène, ou Rb et Rc forment avec l'atome d'azote un hétérocycloalkyle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;
 - un groupe C(O)(C₁-C₆)alkyle, et
 - un groupe alcényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ;
- sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Selon un autre mode de réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que R₂ représente un atome ou un groupe choisi parmi:

- un atome d'halogène choisi parmi le brome, le fluor et l'iode,
- un atome d'hydrogène,
- un groupe nitro,
- un groupe cyano,
- un groupe aryle ou hétéroaryle choisi parmi le phényle et la pyridinyle,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle, éventuellement substitués par une fonction -NH₂, par un ou plusieurs groupe(s) d'hydroxy, par un groupe alcynyle, par un ou plusieurs atome(s) de fluor, par un groupe –NHC(O)Rb avec Rb un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué, par un groupe –NHC(O)-NRbRc avec Rb et Rc des atomes d'hydrogène et/ou par un groupe alcényle,
- un groupe –ORa, Ra étant choisi parmi:
 - un atome d'hydrogène,

- 5
- un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs atome(s) de fluor, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe benzyle ou phényle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un groupe -C(O)NR_bR_c, R_b et R_c étant des atomes d'hydrogène,
 - un groupe (C₁-C₆)cycloalkyle,
 - un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
 - un benzyle,
- 10
- un groupe NR_bR_c, R_b étant choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un groupe (C₂-C₆)alcynyle et R_c étant un atome d'hydrogène, ou R_b et R_c forment avec l'atome d'azote un hétérocycloalkyle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;
- 15
- un groupe C(O)(C₁-C₆)alkyle, et
 - un groupe alcényle éventuellement substitué par au moins un atome de fluor ;
- sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.
- 20
- Selon un autre mode de réalisation, le composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que p est égale à 2 et que les deux groupe(s) et/ou atome(s) R₂ sont choisis parmi :
- un atome d'halogène, et
 - un groupe -OR_a, R_a étant choisi parmi :
- 25
- un atome d'hydrogène, et
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou par un groupe aryle ;
- sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.
- 30
- Selon un autre mode de réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que p est égale à 2 et que les deux groupe(s) et/ou atome(s) R₂ sont choisis parmi :
- un atome de fluor, et
 - un groupe -OR_a, R_a étant choisi parmi :
- 35
- un atome d'hydrogène, et
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou

plusieurs atome(s) de fluor ou par un groupe phényle ;
 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide

Selon un autre mode de réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que R₁ est un phényle ou une pyridinyle, éventuellement substitués
 5 par (i) un atome R₃ ou un groupe R₃ ou (ii) par deux atome(s) et/ou groupe(s) R₃, les combinaisons possibles étant alors :

- soit deux atomes R₃, identiques ou différents,
- soit un atome R₃ et un groupe R₃,
- soit deux groupes R₃, identiques ou différents,

10 R₃ étant choisi parmi les groupes hydroxy et (C₁-C₆)alcoxy, lesdits groupes (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un groupe aryle ou arylalkyle, ledit groupe aryle ou arylalkyle étant lui-même éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ;
 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

15

Selon un autre mode de réalisation, le composé selon l'invention est caractérisé en ce que R₁ est un phényle ou une pyridinyle, éventuellement substitués par (i) un atome R₃ ou un groupe R₃ ou (ii) par deux atome(s) et/ou groupe(s) R₃, les combinaisons possibles étant alors :

- 20
- soit deux atomes R₃, identiques ou différents,
 - soit un atome R₃ et un groupe R₃,
 - soit deux groupes R₃, identiques ou différents,

R₃ étant choisi parmi les groupes hydroxy et (C₁-C₆)alcoxy, lesdits groupes (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un groupe benzyle, ledit groupe
 25 benzyle étant lui-même éventuellement substitué par au moins un atome de chlore ;
 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer
 30 les composés suivants :

- composé n°1 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- composé n°2 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile ;
- 35 - composé n°3 : chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;

- composé n°4 : 3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- composé n°5 : 6-bromo-3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- 5 - composé n°6 : 6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°7 : 2-({3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy)propanenitrile
- composé n°8 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}propanenitrile
- 10 - composé n°9 : ({3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy)acétonitrile
- composé n°10 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 15 - composé n°11 : {{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}acétonitrile
- composé n°12 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}propanenitrile
- composé n°13 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 20 - composé n°14 : {{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}acétonitrile
- composé n°15 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}propanenitrile (isomère 1)
- 25 - composé n°16 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}propanenitrile (isomère 2)
- composé n°17 : {{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}acétonitrile (isomère 1)
- composé n°18 : {{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}acétonitrile (isomère 2)
- 30 - composé n°19 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}propanenitrile - méthane (1:1) (énantiomère 1)
- composé n°20 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}propanenitrile - méthane (1:1) (énantiomère 2)
- 35 - composé n°21 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

- composé n°22 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}-2-méthylpropanenitrile
- composé n°23 : 2-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}oxy}-2-méthylpropanamide
- 5 - composé n°24 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°25 : 6-(cyclopropylméthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°26 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-
- 10 (tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°27 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°28 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-ylamino)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 15 - composé n°29 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile
- composé n°30 : N-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}méthyl}acétamide
- composé n°31 : 1-{{3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-
- 20 1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl}méthyl}urée
- composé n°32 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (énantiomère 1)
- composé n°33 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (énantiomère 2)
- 25 - composé n°34 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°35 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)amino]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°36 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-propoxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-
- 30 yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°37 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-méthylpropoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°38 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-méthyléthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 35 - composé n°39 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

- composé n°40 : 6-acétyl-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°41 : 6-(2,3-dihydroxypropoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 5 - composé n°42 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxypropoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°43 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°44 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthényl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 10 - composé n°45 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(hydroxyméthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°46 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthylbut-3-yn-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 15 - composé n°47 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°48 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°49 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthoxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 20 - composé n°50 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°51 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 25 - composé n°52 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°53 : 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°54 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 30 - composé n°55 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1R)-1-méthylpropyl]oxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°56 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-1-méthylpropyl]oxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 35 - composé n°57 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

- composé n°58 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-2-fluoro-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°59 : 6-(2,2-difluoroéthényl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 5 - composé n°60 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(fluorométhyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°61 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°62 : 6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 10 - composé n°63 : 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°64 : 3-[4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 15 - composé n°65 : 3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-méthoxybenzyl}-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°66 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-nitro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 20 - composé n°67 : 6-amino-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°68 : 6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione;
- 25 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Les dérivés de quinazolinedione, objet de l'invention, pouvant s'avérer de puissants inhibiteurs de PDE7, ou de PDE7 et de PDE8 selon les dérivés, ou pouvant agir par d'autres voies biologiques, peuvent être utilisés comme médicaments ou pour la préparation de médicaments.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs centres asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les énantiomères purs des composés de l'invention peuvent être obtenus à

partir de précurseurs énantiomériquement purs ou bien par chromatographie sur des phases chirales ou bien, lorsque les composés comportent des fonctions acides ou des amines par cristallisations sélectives de sels diastéréoisomériques obtenus par réaction des composés (I) avec, respectivement, des amines ou des acides chiraux.

5

De par leur structure, les composés de formule générale (I) peuvent également exister sous forme d'isomères de type rotamère ou d'atropoisomère.

Les composés de formule (I) peuvent également exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

10 Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou la séparation des composés de formule générale (I) font également partie de l'invention.

15 Les composés de formule générale (I) peuvent également se trouver sous forme cristalline, amorphe ou huileuse, ces formes faisant partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent, en outre, se trouver sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

20 Selon la présente invention, les N-oxydes des composés comportant une amine font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) selon la présente invention comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leurs isotopes radioactifs, par exemple le tritium, le deutérium pour remplacer l'hydrogène ou le carbone 14 pour remplacer le carbone 12. De tels composés marqués peuvent être utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biologiques et pharmacologiques en tant qu'outils, voir comme médicament, en particulier pour des composés comprenant du deutérium.

30

Dans le cadre de l'invention, on définit ce qui suit :

➤ dans (C₁-C₆), les indices numériques déterminent le nombre possible d'atomes de carbone présents dans le groupe qu'il définit. Ainsi, à titre d'exemple, (C₁-C₆) alkyle représentent un groupe tel que défini précédemment pouvant avoir de 1 à 6 atomes
35 de carbone ;

- alkyle signifie un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple, une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, notamment un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle ; lorsqu'un groupe alkyle est substitué par un ou plusieurs atomes halogène ou par un
- 5 ou plusieurs groupes tels qu'indiqués dans les définitions, ces substitutions peuvent être portées par le même atome de carbone et/ou par des atomes de carbone différents ;
- un groupe alcynyle signifie un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturation(s)
- 10 acétylénique(s). Par exemple, un groupe C₂- C₆ alcynyle peut représenter un éthynyle, propynyle ...;
- un groupe alcènyle signifie un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturation(s) éthylénique(s). Par exemple, un groupe C₂- C₆ alcènyle peut représenter un éthènyle,
- 15 propènyle, butènyle ...;
- alcoxy et alkyloxy signifie un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée. Ainsi, à titre d'exemple, (C₁.C₆)alcoxy représentent un groupe -O-(C₁.C₆)alkyle, le groupe (C₁.C₆)alkyle étant défini précédemment;
- atome d'halogène signifie un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- 20 ➤ un hétérocycloalkyle signifie un cycle saturé, éventuellement substitué, comprenant de 3 à 8 atomes et comportant au moins un hétéroatome tels que l'azote, le soufre ou l'oxygène, ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents entre eux. Par exemple, un hétérocycloalkyle peut être un hétérocycloalkyle monocyclique tel que : une azétidine, une pyrrolidine, une pipéridine, un tétrahydropyrane, une
- 25 morpholine, une pipérazine, une azépine, ... ;
- cycloalkyle signifie un cycle carboné comprenant de préférence de 3 à 8 atomes de carbone, ledit cycle étant saturé, éventuellement substitué. A titre d'exemple, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- 30 ➤ aryle un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbone. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer un phényle ou naphthyle;
- un groupe arylalkyle : un groupe aryle, tel que défini ci-dessus, substitué par au moins un groupe alkyle, tel que défini ci-dessus. Avantageusement, il s'agit de radicaux -alkylène-aryle. On peut citer, par exemple, le benzyle c'est-à-dire le radical
- 35 -CH₂-Ph ;
- un hétéroaryle signifie un système aromatique comprenant un à plusieurs

hétéroatomes tels que les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et pouvant être monocyclique ou polycyclique, c'est à dire comprenant de 2 à 5 cycles. Lorsque le système est polycyclique, au moins un des cycles est aromatique. Les atomes d'azote peuvent être sous forme de N-oxydes.

5 A titre d'exemples de groupes hétéroaryles monocycliques, on peut citer les hétéroaryles monocycliques, tel que le thiazole, thiadiazole, thiophène, imidazole, triazole, tétrazole, pyridine, furane, oxazole, isoxazole, oxadiazole, pyrrole, pyrazole, pyrimidine, pyridazine.

 A titre d'exemples de groupes hétéroaryles polycycliques, on peut citer les
10 hétéroaryles bicycliques, tel que l'indole, le benzofurane, le benzimidazole, le benzothiophène, le benzotriazole, le benzothiazole, la benzoxazole, la quinoline, l'isoquinoline, l'indazole, la quinazoline, la phthalazine, la quinoxaline, la naphtyridine, le 2,3-dihydro-1H-indole, le 2,3-dihydro-benzofurane, le 2,3-dihydro-indène, la tétrahydroquinoline, la tétrahydroisoquinoline, la tétrahydroisoquinazoline ;

15 ➤ un groupe sulfonamide signifie un groupe répondant à la formule $\text{SO}_2\text{-N-alkyl}$ ou $\text{SO}_2\text{-N-cycloalkyle}$, alkyle et cycloalkyle étant tels que définis ci-dessus ;

 ➤ un groupe trifluorométhylthio est défini par la formule -S-CF_3 ,

 ➤ un groupe phénoxy et benzyloxy signifie respectivement un groupe $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-}$ et $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$, dans lequel le groupe C_6H_5 (également représenté par l'abréviation
20 Ph).

 Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un groupe de composés de formule (I) dans laquelle R_1 représente un groupe aryle, en particulier un phényle ou un groupe hétéroaryle, en particulier un groupe pyridyle, tous les autres
25 substituants et indices étant tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus.

 Dans ce qui suit, on entend par groupe partant, un groupe pouvant être facilement substitué, avec départ d'une paire électronique, par rupture d'une liaison
30 hétérolytique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe, lors d'une réaction de substitution par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes, ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésylate, tosylate, triflate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition,
35 Wiley Interscience, p 310-316.

 On entend par groupe protecteur PG, un groupe permettant d'empêcher la

réactivité d'une fonction ou position, lors d'une réaction chimique pouvant l'affecter, et qui restitue la fonction après clivage selon des méthodes connues de l'homme du métier.

5 Par groupe protecteur temporaire des amines ou alcools, on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., Ed. Wiley Intersciences 1999 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

On peut citer par exemple des groupements protecteurs temporaires des
10 amines : benzyles, carbamates, (tels que *tert*-butyloxycarbonyle clivable en milieu acide, benzyloxycarbonyl clivable par hydrogénolyse), des groupements protecteurs temporaires d'acides carboxyliques : esters d'alkyle (tels que méthyle ou éthyle, *tert*-butyle hydrolysables en milieu basique ou acide) et benzyliques hydrogénolysables, des groupements protecteurs temporaires d'alcools ou de phénols tels que les éthers
15 de tétrahydropyranyle, métyloxyméthyle ou méthyléthoxyméthyle, *tert*-butyle et benzyle, des groupements protecteurs temporaires de dérivés carbonylés tels que les acétals linéaires ou cycliques comme par exemple 1,3-dioxane-2-yle ou 1,3-dioxolan-2-yle ; et se référer aux méthodes générales bien connues décrites dans Protective Groups, cité ci-dessus.

20 Selon les cas, l'homme de l'art sera à même de choisir les groupes protecteurs appropriés.

Dans les schémas généraux de synthèse qui suivent, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des
25 méthodes décrites ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs autres étapes.

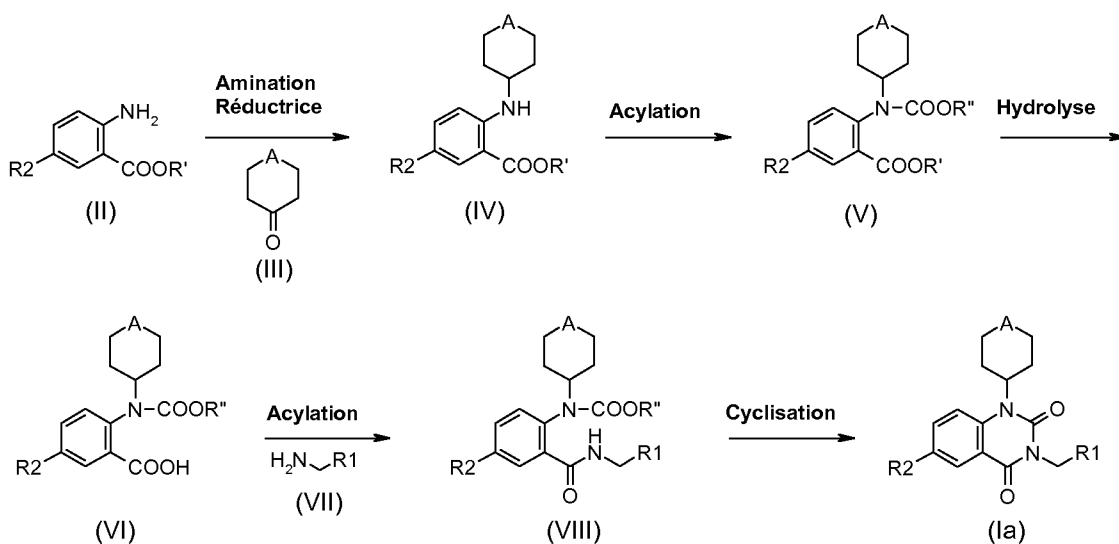
30 Les composés de la présente invention peuvent être préparés selon les schémas 1 à 7 qui suivent. Ces voies de synthèse servent uniquement à titre illustratif et ne sont en aucun cas limitatifs. L'homme du métier pourra adapter sans difficultés l'enseignement ci-dessous aux composés de formule (I) pour lesquels A, R₁, R₂, n, p et éventuellement R₃, Ra, Rb et Rc sont définis dans la formule générale (I). Il sera à
35 même de choisir, à la lumière de ses connaissances et de la littérature, les groupements protecteurs appropriés permettant l'introduction de tous les

groupements ou fonctions décrits dans la présente invention.

Par souci de clarté, on a choisi n et $p=1$ et la position de R_2 tel qu'indiqué dans les schémas.

5

Schéma 1



10

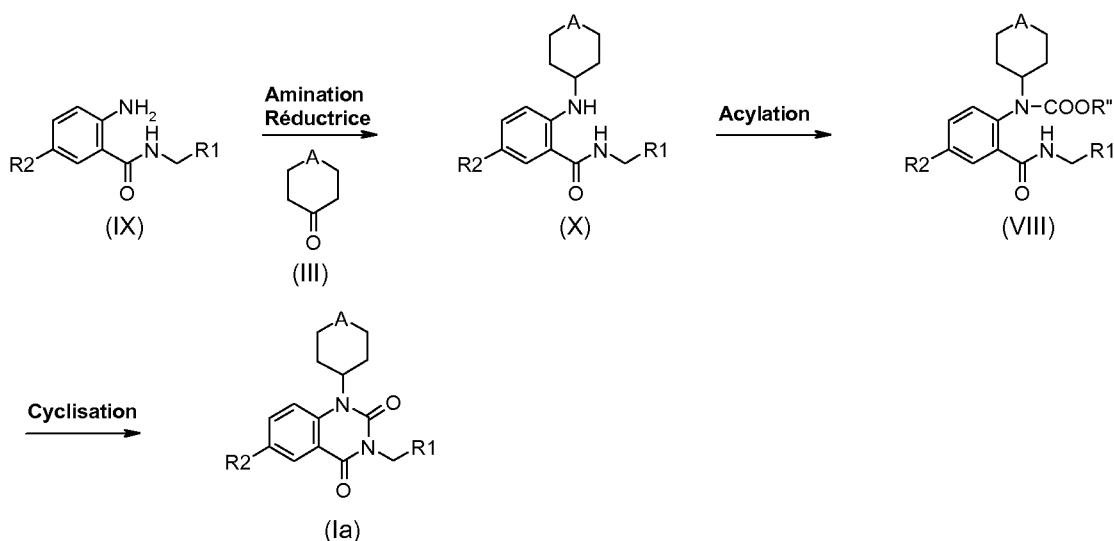
Les composés répondant à la formule (Ia), dans lesquels A , R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule générale (I), peuvent être préparés selon le schéma 1.

Les composés de formule (IV) sont obtenus par une réaction d'amination réductrice en faisant réagir un composé de formule (II) dans lequel R_2 est tel que défini dans la formule générale (I) et R' représente un groupe (C₁-C₆) alkyle, avec un composé de formule (III), dans lequel A est tel que défini dans la formule générale (I), en milieu acide et en présence d'un agent réducteur tel que le tri-acétoxy-borohydrure de sodium. Les composés de formule (IV) ainsi formés sont ensuite acylés selon les méthodes bien connues de l'homme du métier, avec un chloroformate d'alkyle ou d'aryle pour donner le composé de formule (V) dans lequel R'' représente un groupe (C₁-C₆) alkyle ou un groupe aryle substitué. Une réaction d'hydrolyse en milieu basique permet d'obtenir les composés de formule (VI) qui par une réaction de couplage avec un composé de formule (VII), dans lequel R_1 est tel que défini pour les composés de formule générale (I), conduit aux composés de formule (VIII). Une

réaction de cyclisation intra-moléculaire en milieu basique permet d'obtenir les dérivés de quinazolinedione de formule (Ia).

Schéma 2

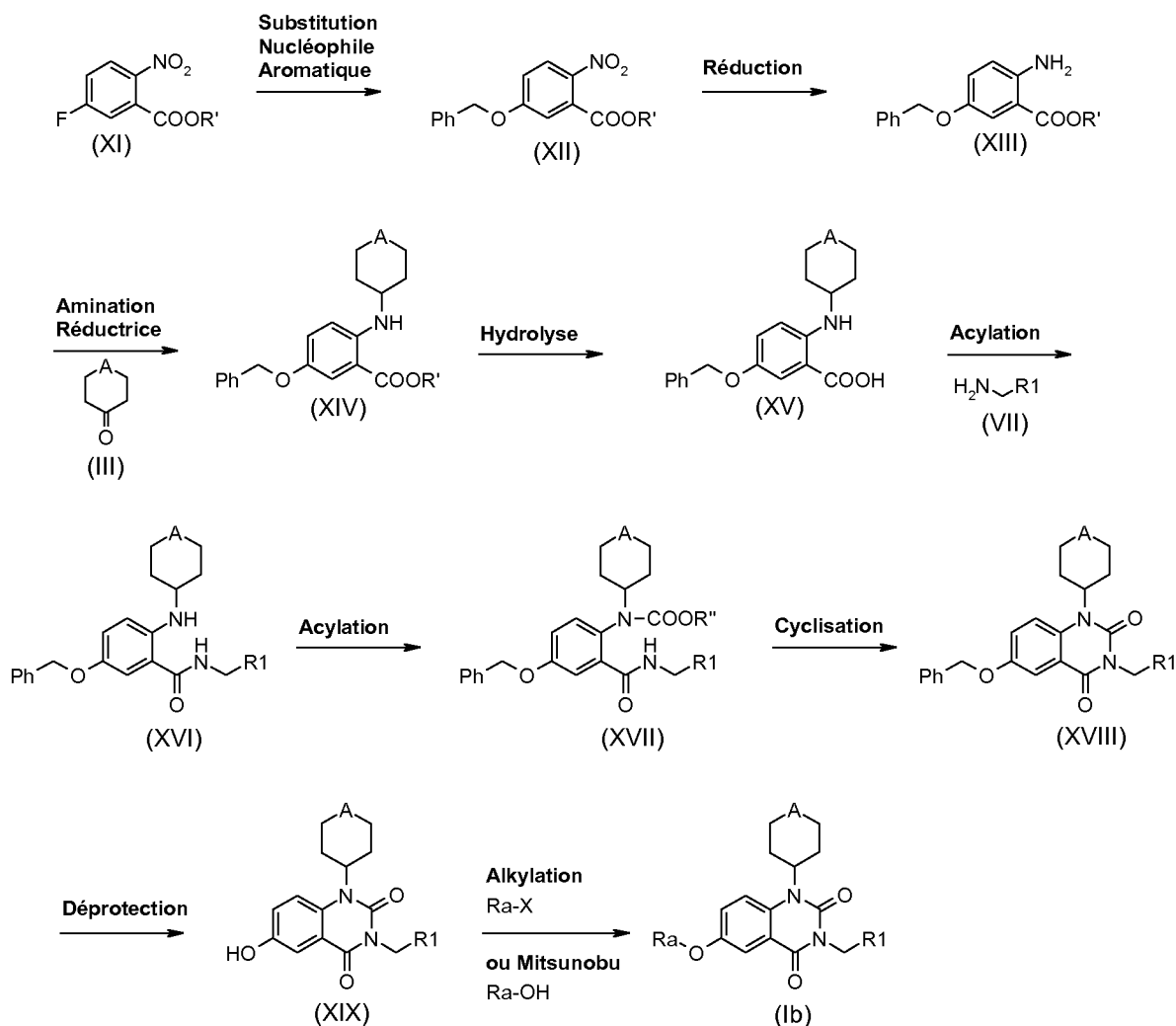
5



Alternativement, les composés répondant à la formule (Ia), dans lesquels A, R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule générale (I), peuvent être préparés selon le schéma 2. Une réaction d'amination réductrice entre un composé de formule (IX), dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis dans la formule générale (I), et un composé de formule (III), dans lequel A est tel que défini dans la formule générale (I), en milieu acide et en présence d'un agent réducteur tel que le tri-acétoxy-borohydrure de sodium, conduit aux composés de formule (X). Les composés de formule (X) sont ensuite acylés avec un chloroformate d'alkyle ou d'aryle pour donner les composés de formule (VIII) dans lequel R'' représente un groupe ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkyle ou un groupe aryle substitué, qui par une réaction de cyclisation intra-moléculaire en milieu basique donne comme précédemment les dérivés de quinazolinedione de formule (Ia).

20

Schéma 3

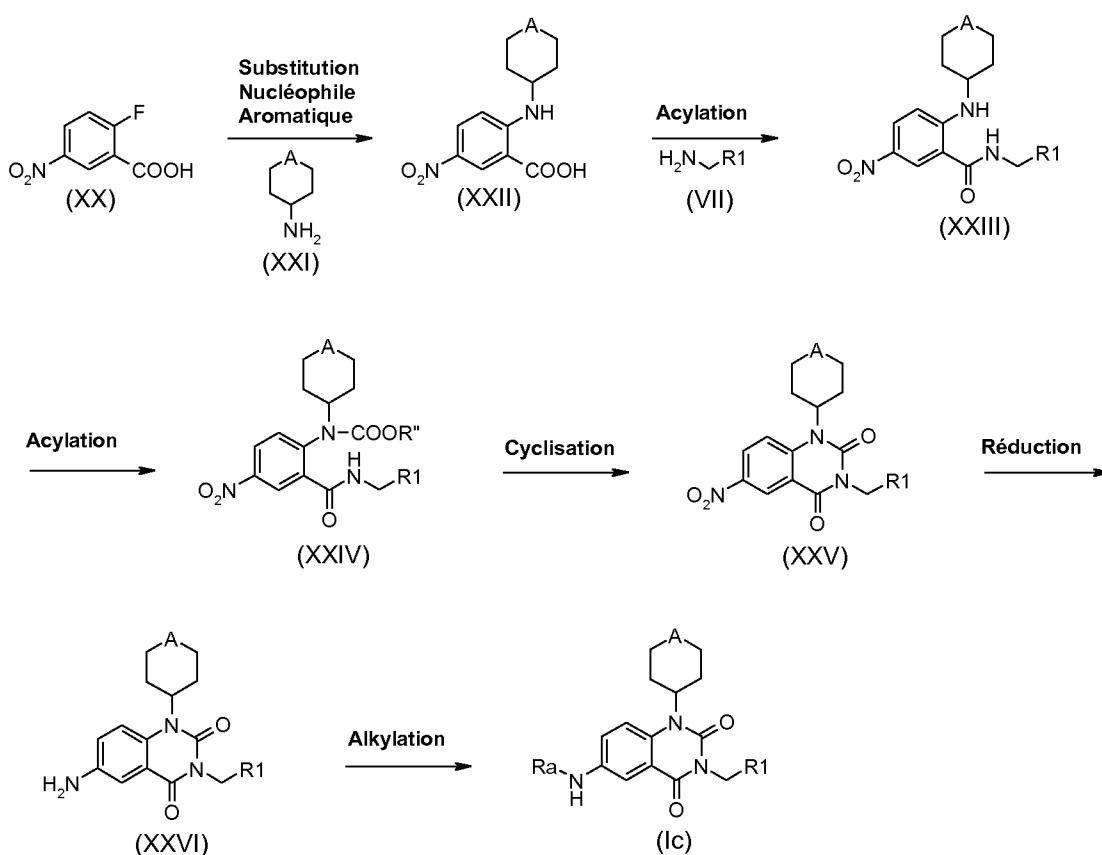


Les composés de formule (Ib) pour lesquels R_2 représente $-ORa$, Ra étant tel que défini pour les composés de formule générale (I), peuvent être préparés selon le schéma 3.

Les composés de formule (XII) sont obtenus par une réaction de substitution nucléophile aromatique impliquant un composé de formule (XI) dans lequel R' représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, et l'alcool benzylique en présence d'une base. La réduction du groupement nitro des composés de formule (XII) conduit aux dérivés anilino correspondants (XIII). Une réaction d'amination réductrice avec un composé de formule (III) dans lequel A est tel que défini dans la formule générale (I), en milieu acide et en présence d'un agent réducteur tel que le tri-acétoxy-borohydrure de sodium, conduit aux composés de formule (XIV) qui par une réaction d'hydrolyse en milieu basique conduit aux composés de formule (XV). S'en suit une réaction

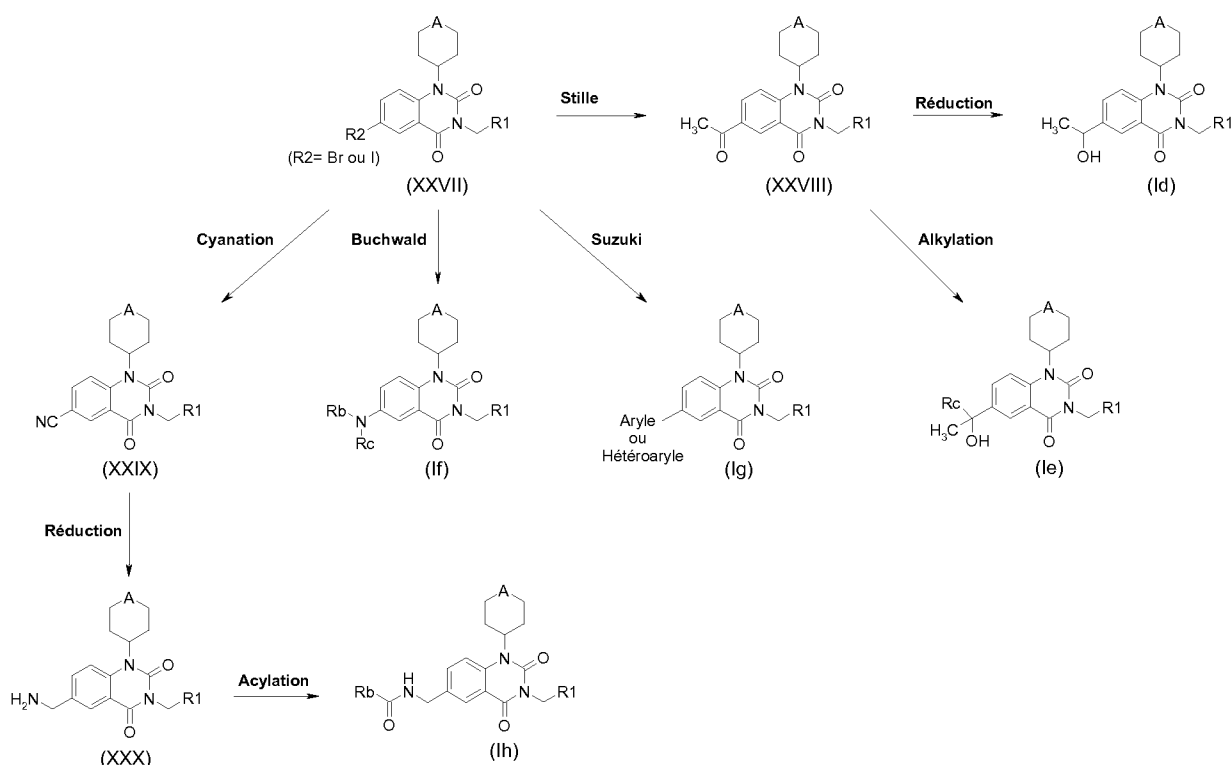
d'acylation avec un composé de formule (VII) conduisant à l'obtention de composés de formule (XVI) puis une seconde réaction d'acylation avec un chloroformate d'alkyle ou d'aryle conduit à l'obtention de composés de formule (XVII) et enfin une réaction de cyclisation intra-moléculaire en présence d'une base conduit aux composés de formule (XVIII). Les composés de formule (XIX), obtenus par déprotection du groupement benzyloxy des composés de formule (XVIII), sont ensuite soumis par exemple à une réaction d'alkylation avec un agent alkylant de type Ra-X dans lequel Ra est tel que défini pour les composés de formule générale (I) et X représente un groupement partant (tel qu'un atome d'halogène, par exemple) en présence d'une base telle que du carbonate de césium (Cs_2CO_3), ou encore à une réaction de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1) avec un alcool de type Ra-OH, Ra étant tel que défini pour les composé de formule générale (I), pour donner les composés de formule (Ib).

15

Schéma 4

Les composés de formule (Ic) dans lesquels R_2 représente $-NHR_a$, R_a , A et R_1 étant tels que définis pour le composé de formule générale (I), peuvent être préparés selon le schéma 4.

Une réaction de substitution nucléophile entre un composé de formule (XX) et un
5 composé de formule (XXI) conduit aux composés de formule (XXII) qui sont ensuite
convertis en composés de formule (XXV) par la séquence de réactions équivalentes à
celles décrites dans les schémas précédents, à savoir (i) une première réaction
d'acylation des composés de formule (XXII) avec une amine de formule (VII), avec R_1
tel que défini pour la formule générale (I), conduisant à l'obtention des composés de
10 formule (XXIII), (ii) une seconde réaction d'acylation avec un chloroformate d'alkyle
ou d'aryle pour former les composés de formule (XXIV) et ensuite (iii) une réaction de
cyclisation conduisant à la formation desdits composés de formule (XXV). Les
composés de formule (XXVI), obtenus par la réduction du groupement nitro des
composés de formule (XXV) en amine, sont ensuite soumis à une réaction d'alkylation
15 avec un agent alkylant de type R_a-X dans lequel R_a est tel que défini pour les
composés de formule générale (I) et X représente un groupement partant (tel qu'un
atome d'halogène, par exemple) en présence d'une base telle que du carbonate de
césium (Cs_2CO_3) pour donner les composés de formule (Ic).

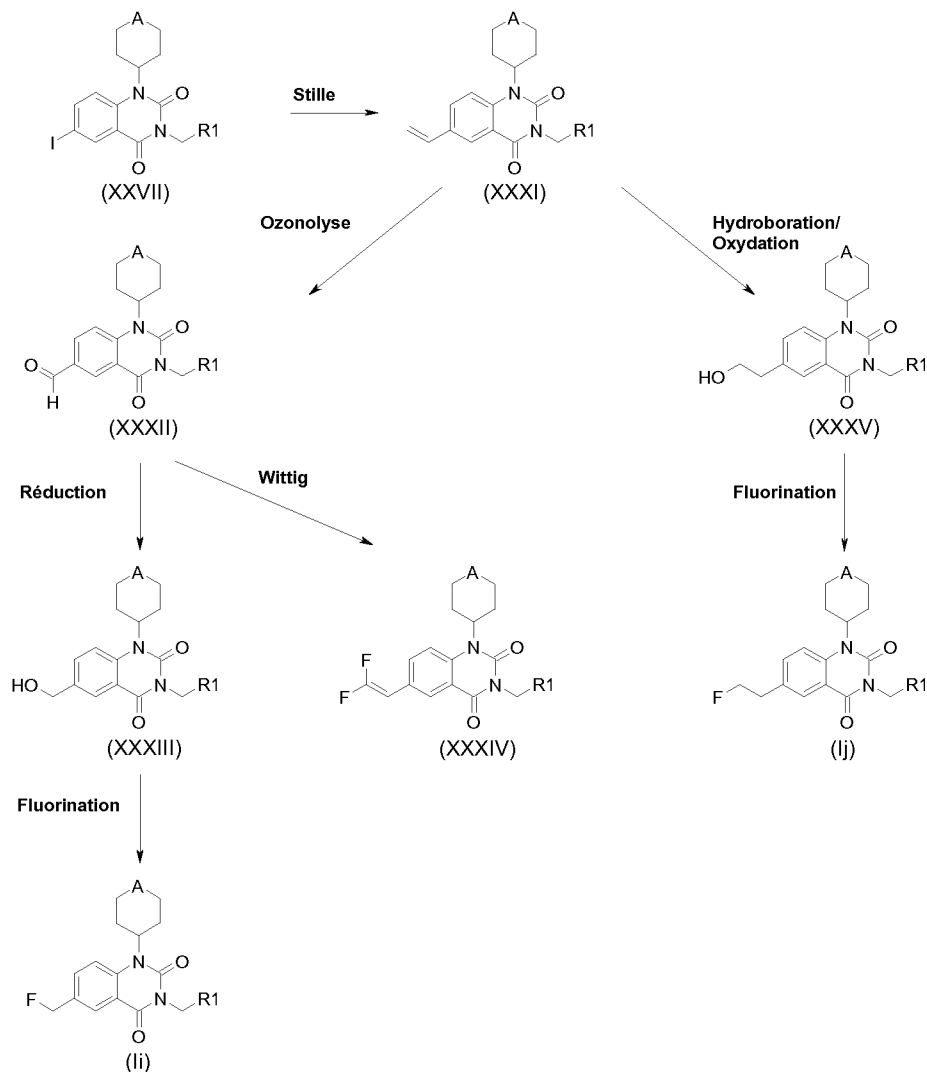


Les composés de formule (Id), (Ie), (If), (Ig) et (Ih) dans lesquels A, R₁, R_b, R_c sont tels que définis pour le composé de formule générale (I) peuvent être préparés selon le schéma 5. Ils sont obtenus à partir des composés de formule (XXVII) dans lesquels R₂ représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome ou d'iode.

Les composés de formule (XXVIII) sont obtenus à partir des composés de formule (XXVII) par une réaction de type Stille (voir par exemple Chemical Review 2007, 107, 133-173). La réduction ou l'alkylation du groupement carbonyle permet d'obtenir les composés de formule (Id) et (Ie) respectivement.

Les composés de formule (If) et (Ig) sont obtenus à partir des composés de formule (XXVII) par une réaction de type Buchwald et de type Suzuki (voir par exemple Chemical Review 2007, 107, 133-173) respectivement.

Les composés de formule (XXIX), obtenus par une réaction de cyanation (voir par exemple Chemical Review 2007, 107, 133-173) sur des composés de formule (XXVII), conduisent aux composés de formule (XXX) par une réaction de réduction. Enfin, une réaction d'acylation des composés de formule (XXX) conduit aux composés de formule (Ih).



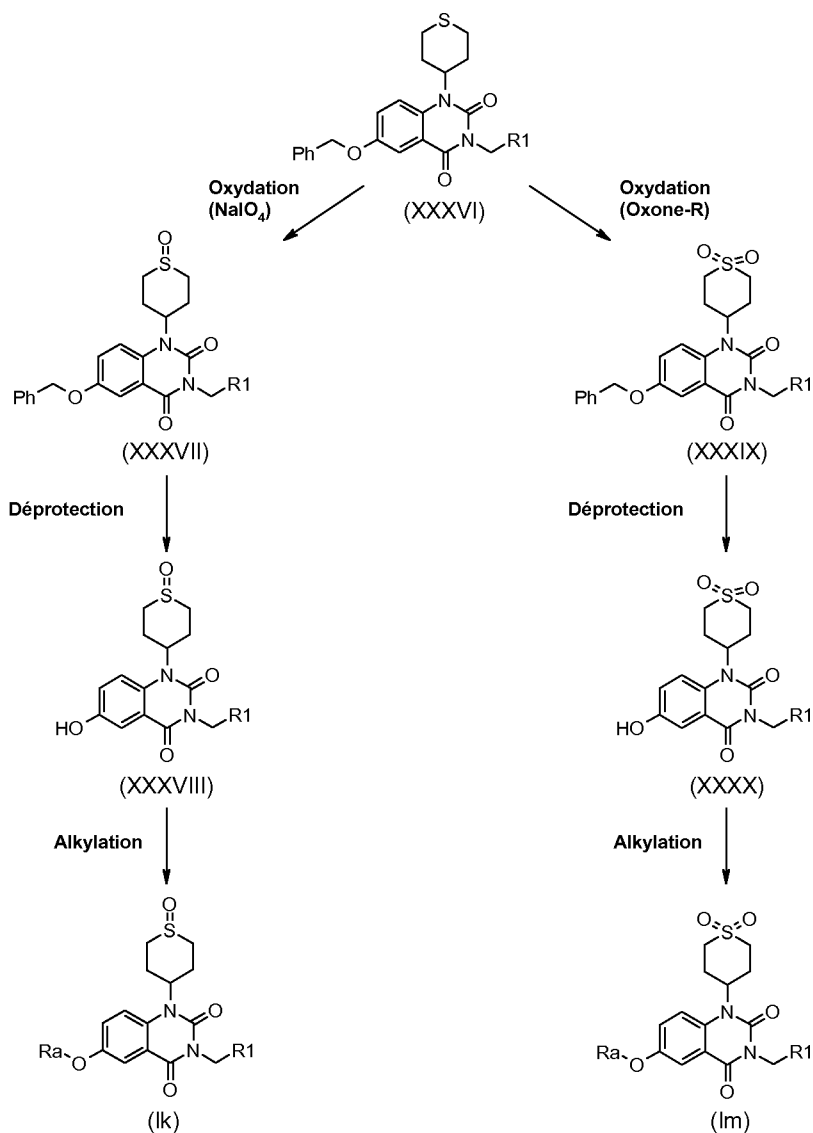
Les composés de formule (li), (lj) dans lesquels A et R₁ sont tels que définis dans la
 5 formule générale (I) et R₂ tels qu'indiqués dans le schéma 6 peuvent être préparés
 selon le schéma 6.

Les composés de formule (XXXI), obtenus à partir des composés de formule (XXVII)
 par une réaction de Stille, conduisent aux aldéhydes de formule (XXXII) par une
 réaction d'ozonolyse. Les composés de formule (XXXIII) sont obtenus par une
 10 réaction de réduction desdits aldéhydes de formule (XXXII) en utilisant par exemple
 des hydrures de bore comme agent réducteur. Les composés de formule (li) sont
 obtenus à partir des composés de formule (XXXIII) par une réaction de fluorination en
 utilisant par exemple le DAST comme agent de fluorination. Les composés de formule

(XXXIV) sont obtenus à partir des composés de formule (XXXII) par une réaction de type Wittig.

Finalement, les composés de formule (XXXV), obtenus à partir des composés de formule (XXXI) par une réaction d'hydroboration/oxydation, sont convertis en 5 composés de formule (Ij) par une réaction de fluorination.

Schéma 7



Les composés de formule (Ik) et (Im) pour lesquels A représente un groupement SO ou SO₂ respectivement peuvent être préparés selon le schéma 7. Par souci de clarté,

on a choisi le groupe R_2 de la formule générale (I) comme indiqué dans le schéma 7.

L'oxydation des composés de formule (XXXVI) en présence de périodate de potassium conduit aux dérivés sulfoxydes de formule (XXXVII). Le groupement benzyloxy est déprotégé, comme par exemple par une réaction d'hydrogénolyse, pour
5 donner les composés de formule (XXXVIII) qui par une réaction d'alkylation avec un agent alkylant de type R_a-X dans lequel R_a est tel que défini pour le composé de formule générale (I) et X représente un groupement partant (tel qu'un atome d'halogène, par exemple) en présence d'une base telle que du carbonate de césium (Cs_2CO_3), conduit aux composés de formules (Ik).

- 10 Par analogie, les dérivés sulfones de formule (Im) peuvent être préparés selon le même schéma de synthèse à l'exception de l'étape d'oxydation qui peut être réalisée avec de l'Oxone-® pour donner les composés de formule (XXXIX).

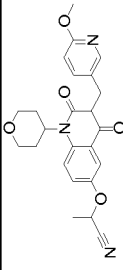
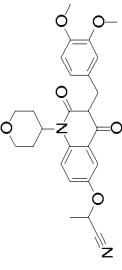
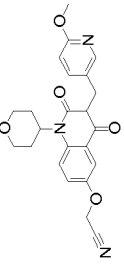
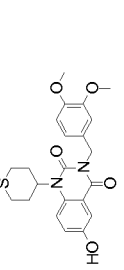
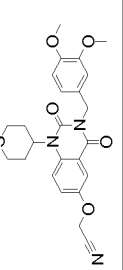
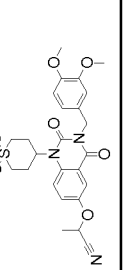
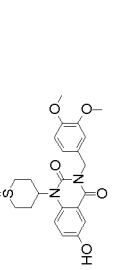
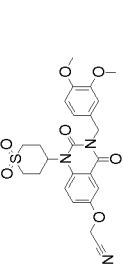
Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le **tableau 1**

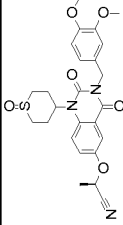
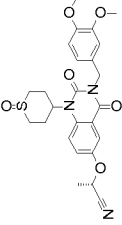
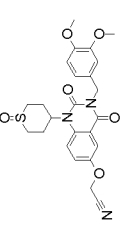
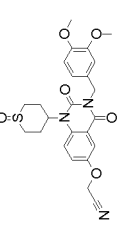
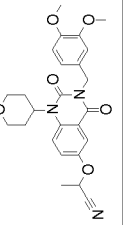
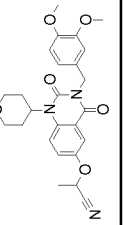
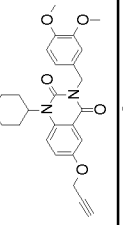
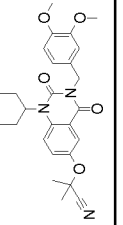
- 15 ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

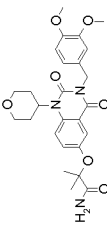
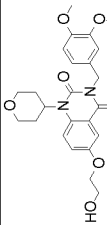
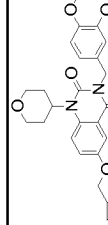
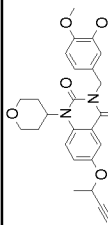
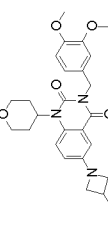
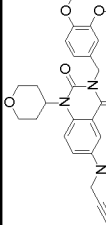
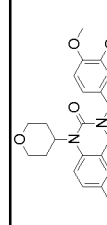
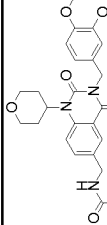
Le logiciel utilisé pour la nomenclature des composés nommés dans la présente invention est ACD/Name ® (www.acdlabs.com).

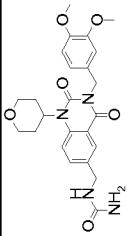
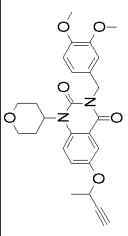
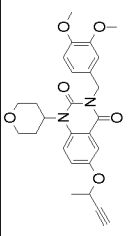
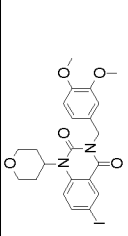
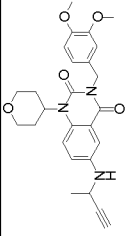
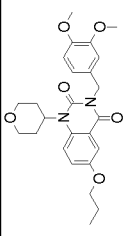
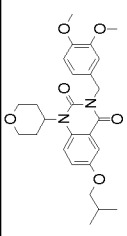
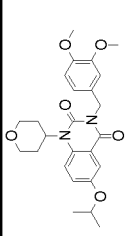
TABLEAU 1

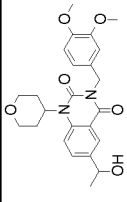
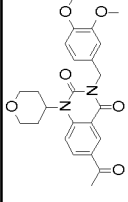
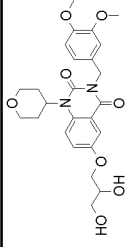
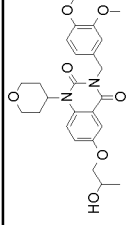
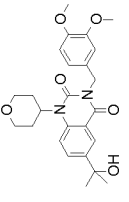
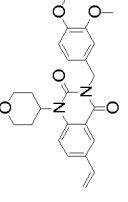
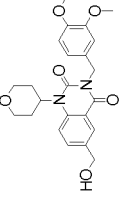
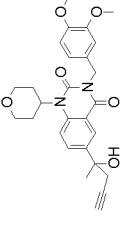
Composé N°	STRUCTURE	NOMENCLATURE	RMN	MASSE
1		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.69 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 10.20 (br. s., 1 H)	413
2		{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.57 (br. s., 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.71 (br. t., 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	452
3		chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (d, 2 H) 2.71 (qd, 2 H) 3.57 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.98 (dd, 2 H) 4.86 (t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 6.88 (s, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.36 (d, 3 H) 8.63 (d, 1 H) 8.90 (d, 2 H)	474
4		3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (d, 2 H) 2.70 (dq, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97 (dd, 2 H) 4.83 (t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 6.77 (d, 1 H) 7.72 (dd, 1 H) 7.78 (d, 2 H) 7.93 (d, 1 H) 8.20 (dd, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.44 (d, 1 H) 8.66 (d, 2 H)	445
5		6-bromo-3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.63 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.73 (br. t., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.75 (d, 1 H) 7.68 (dd, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.18 (s, 1 H)	446
6		6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.65 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (br. t., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.82 - 6.84 (m, 1 H) 6.84 - 6.86 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 8.12 (d, 1 H)	475

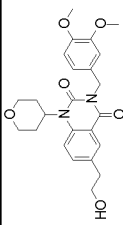
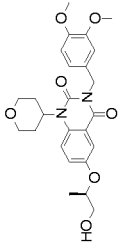
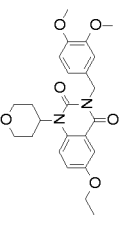
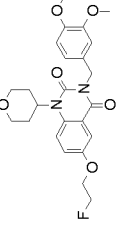
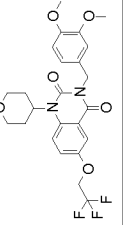
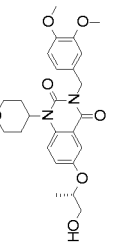
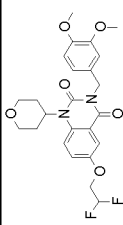
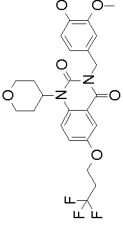
7		2-[(3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 1.71 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.74 (br. t., 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.59 (q, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H)	437
8		2-[(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 6.83 (m, 1 H) 6.86 (m, 4 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	466
9		[(3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]acétonitrile	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (dd, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.74 (br. t., 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.76 (d, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.70 (m, 2 H) 7.81 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H)	423
10		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.98 (d, 2 H) 2.72 (br. m., 4 H) 2.92 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.31 (br. m., 1 H) 5.02 (s, 2 H) 6.79 - 6.81 (d, 1 H) 6.84 - 6.86 (d, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 9.78 (br. s., 1 H)	429
11		[(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]acétonitrile	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.02 (d, 2 H) 2.70 (m, 4 H) 2.95 (br. t., 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.82 - 6.85 (d, 1 H) 6.85 - 6.88 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	468
12		2-[(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxido-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl)oxy]propanenitrile	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.74 (d, 3 H) 2.10 (d, 2 H) 3.17 (m, 4 H) 3.54 (t, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.83 (br. s., 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.65 (q, 1 H) 6.89 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.59 (dd, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.85 (d, 1 H)	514
13		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(1-oxido-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.48 (d, 1.2 H) 1.74 (d, 0.8 H) 2.54 - 2.81 (m, 4 H) 3.12 (br. t, 2 H) 3.48 (s, 6 H) 4.29 (br. s., 0.4 H) 4.45 (br. s., 0.6 H) 4.78 (s, 0.8 H) 4.81 (s, 1.2 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 6.73 (d, 0.4 H) 6.76 (d, 0.6 H) 6.98 (dd, 1 H) 7.19 (d, 0.4 H) 7.21 (d, 0.6 H) 7.43 (d, 1 H) 9.68 (br. s, 1 H)	445
14		[(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxido-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl)oxy]acétonitrile	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.06 (d, 2 H) 3.07 (br. m., 2 H) 3.14 (br. d, 2 H) 3.51 (br. t., 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.80 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.79 - 6.89 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H)	500

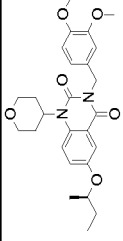
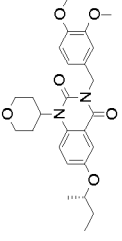
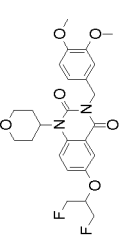
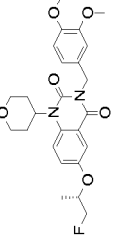
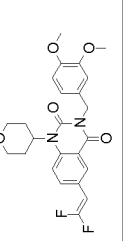
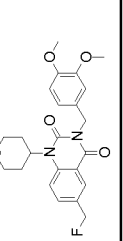
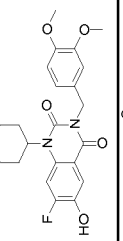
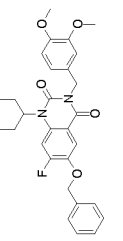
15		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxido-tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile (isomère 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72 (d, 3 H) 1.76 (d, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.03 (d, 2 H) 3.24 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.62 (br. s., 1 H) 5.07 (s, 2 H) 5.61 (q, 1 H) 6.87 (s, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.82 (br. d., 1 H)	498
16		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxido-tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile (isomère 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71 (d, 3 H) 2.01 (d, 2 H) 2.81 (dt, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.36 (d, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.61 (q, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.85 (d, 1 H)	498
17		{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxido-tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile (isomère 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.75 (d, 2 H) 2.91 (dt, 2 H) 3.03 (d, 2 H) 3.20 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.65 (br. s., 1 H) 5.07 (s, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.87 (s, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H)	484
18		{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxido-tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile (isomère 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.00 (d, 2 H) 2.81 (dt, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.36 (d, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 7.69 (d, 1 H) 7.84 (d, 1 H)	484
19		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile - méthane (1:1) (énantiomère 1)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	466
20		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]propanenitrile - méthane (1:1) (énantiomère 2)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	466
21		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.57 (br. s, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.71 (br. t, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	451
22		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]-2-méthylpropanenitrile	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.66 (d, 2 H) 1.70 (s, 6 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.73 (t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.83 (s, 1 H)	480

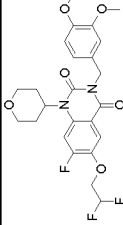
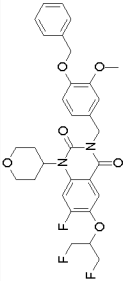
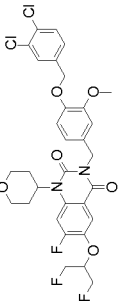
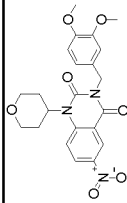
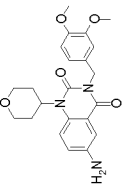
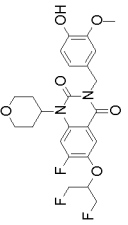
23		2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]-2-méthylpropanamide	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.43 (s, 6 H) 1.63 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.70 (br. t, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.33 (dd, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	498
24		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.72 (dt, 2 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.05 (t, 2 H) 4.71 (br. t, 1 H) 4.86 (t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	457
25		6-(cyclopropylméthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.32 - 0.35 (m, 2 H) 0.55 - 0.58 (m, 2 H) 1.19 - 1.24 (m, 1 H) 1.62 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.88 (d, 2 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.71 (t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.71 (d, 1 H)	467
26		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[[1-méthylprop-2-yn-1-yl]oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (d, 3 H) 1.77 (d, 2 H) 2.81 (qd, 2 H) 3.64 (t, 2 H) 3.68 (d, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.08 (dd, 2 H) 4.85 (t, 1 H) 5.15 (d, 1 H) 5.19 (d, 1 H) 5.31 (qd, 1 H) 6.96 (dd, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.88 (d, 1 H)	465
27		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (m, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.11 (t, 2 H) 4.56 (tt, 1 H) 4.67 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.61 (d, 1 H) 6.81 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.01 (d, 1 H) 7.61 (d, 1 H)	468
28		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-ylamino)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.06 (t, 1 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.61 - 4.74 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.26 (t, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 7.28 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H)	450
29		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.67 (d, 2 H) 2.65 (qd, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.78 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.86 (m, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 7.97 (d, 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 8.43 (d, 1 H)	444
30		N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 1.86 (s, 3 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.29 (d, 2 H) 4.74 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.81 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.43 (t, 1 H)	468

31		1-[(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl)méthyl]urée	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.22 (d, 2 H) 4.74 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 6.52 (t, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.97 (d, 1 H)	469
32		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione (énantiomère 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.55 (d, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.72 (br.t, 1 H) 5.02 (d, 1 H) 5.05 (d, 1 H) 5.18 (qd, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	465
33		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione (énantiomère 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.55 (d, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.72 (br.t, 1 H) 5.02 (d, 1 H) 5.05 (d, 1 H) 5.18 (qd, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	465
34		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.65 (dq, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.71 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.62 (dd, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 8.30 (d, 1 H)	523
35		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)amino]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.43 (d, 3 H) 1.61 (d, 2 H) 2.69 (dq, 2 H) 3.06 (d, 1 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.18 - 4.27 (m, 1 H) 4.66 (br.t, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 2 H) 6.11 (d, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.15 (dd, 1 H) 7.32 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H)	464
36		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-propoxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.98 (t, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 3.99 (t, 2 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	455
37		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-méthylpropoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.99 (d, 6 H) 1.63 (d, 2 H) 2.03 (dt, 1 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.81 (d, 2 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 3 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	469
38		3-(3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-méthyléthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.28 (d, 6 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.64 - 4.69 (m, 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 - 6.84 (dd, 1 H) 6.85 - 6.87 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.34 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	455

39		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.75 (br. s., 1 H) 4.80 (m, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.31 (d, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H)	441
40		6-acétyl-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (d, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.67 (dq, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.82 (t, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.85 - 6.88 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.60 (d, 1 H)	439
41		6-(2,3-dihydroxypropoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.66 (d, 2 H) 2.71 (dq, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.73 (br. s., 3 H) 3.73 (br. s., 3 H) 3.82 (br. m., 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 3 H) 4.10 (dd, 1 H) 4.71 (br. s., 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.00 (d, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.75 - 6.93 (m, 2 H) 7.02 (d, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	487
42		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxypropoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.15 (d, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87 (d, 2 H) 3.94 - 3.96 (m, 3 H) 4.72 (br. s., 1 H) 4.89 (d, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	471
43		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (s, 6 H) 1.69 (d, 2 H) 2.70 (dq, 2 H) 3.57 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.01 (dd, 2 H) 4.80 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.25 (s, 1 H) 6.87 (dd, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.88 (dd, 1 H) 8.21 (d, 1 H)	455
44		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthényl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.76 (br. t., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.31 (d, 1 H) 5.89 (d, 1 H) 6.80 - 6.87 (m, 3 H) 7.00 (d, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.90 (dd, 1 H) 8.11 (d, 1 H)	423
45		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(hydroxyméthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.58 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.01 (dd, 2 H) 4.59 (d., 2 H) 4.79 (br. t., 1 H) 5.09 (s, 2 H) 5.35 (t, 1 H) 6.87 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 8.08 (s, 1 H)	427
46		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthylbut-3-yn-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H) 1.62 (d, 2 H) 2.57 (t, 2 H) 2.66 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.49 (t, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.02 (s, 2 H) 5.44 (s, 1 H) 6.78 - 6.81 (dd, 1 H) 6.81 - 6.84 (d, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.69 (d, 1 H) 7.83 (dd, 1 H) 8.17 (d, 1 H)	479

47		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 2.77 (t, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.60 (dt, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.62 (t, 1 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.80 (dd, 1 H) 6.84 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.62 (dd, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.91 (d, 1 H)	441
48		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.47 (m, 1 H) 4.73 (t, 1 H) 4.89 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.84 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	471
49		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthoxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (t, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.09 (q, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	441
50		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.32 (dt, 2 H) 4.73 (br. t, 1 H) 4.75 (dt, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	459
51		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (d, 2 H) 2.74 (qd, 2 H) 3.59 (t, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.01 (dd, 2 H) 4.80 (t, 1 H) 4.95 (q, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.91 (dd, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 7.56 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.86 (d, 1 H)	495
52		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (d, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.46 - 3.57 (m, 4 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.43 - 4.61 (m, 1 H) 4.72 (t, 1 H) 4.88 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.81 - 6.85 (m, 1 H) 6.85 - 6.87 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	471
53		6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.42 (dt, 2 H) 4.73 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.40 (tt, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (dd, 1 H) 7.45 (dd, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.77 (d, 1 H)	477
54		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 2.80 (m, 2 H) 3.52 (t, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.29 (t, 2 H) 4.73 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	509

55		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-((1R)-1-méthylpropyloxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 (t, 3 H) 1.28 (d, 3 H) 1.59 - 1.75 (m, 4 H) 2.72 (qd, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.99 (dd, 2 H) 4.48 (m, 1 H) 4.76 (t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 6.87 (dd, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	469
56		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-((1S)-1-méthylpropyloxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.92 (t, 3 H) 1.24 (d, 3 H) 1.51 - 1.75 (m, 4 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.43 (m, 1 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.35 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	469
57		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.61 - 4.81 (m, 5 H) 5.01 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.47 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	491
58		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-2-fluoro-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.24 (d, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.54 (m, 2 H) 4.71 (br. t, 1 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	473
59		6-(2,2-difluoroéthényl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (br. s., 6 H) 3.96 (d, 2 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.97 (dd, 1 H) 6.80 - 6.91 (m, 2 H) 6.99 (br. s., 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 8.10 (br. s., 1 H)	459
60		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(fluorométhyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.78 (br. t, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.49 (d, 1 H) 6.84 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H)	429
61		3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.93 (dd, 2 H) 4.57 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.61 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 10.40 (br. s., 1H)	431
62		6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.68 - 2.72 (m, 2 H) 3.55 (dd, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.93 (dd, 2 H) 4.60 (br. s., 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.35 (t, 1 H) 7.42 (t, 2 H) 7.48 (dd, 2 H) 7.79 (d, 1 H) 7.87 (d, 1 H)	521

63		6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.93 (dd, 2 H) 4.53 (td, 2 H) 4.61 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.44 (tt, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.92 (d, 1 H)	495
64		3-[4-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 (d, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.49 (t, 2 H) 3.94 (dd, 5 H) 4.64 (br. t, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 6.80 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.03 (dd, 1 H) 7.26 (dd, 1 H)	585
65		3-[4-(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl]-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.62 (d, 2 H) 2.63 - 2.70 (m, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 4.58 (br. t, 1 H) 4.65 (dd, 1 H) 4.72 (dd, 2 H) 4.80 (dd, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 5.05 (d, 2 H) 5.10 (d, 2 H) 6.79 (d, 1 H) 6.91 (dd, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.62 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.85 (dd, 1 H) 7.88 (d, 1 H)	653
66		3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-nitro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.69 (d, 2 H) 2.66 (qd, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 (dd, 2 H) 4.84 (br. t, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.87 (s, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 8.02 (d, 1 H) 8.49 (dd, 1 H) 8.75 (d, 1 H)	442
67		6-amino-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.49 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.64 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.81 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.03 (dd, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.48 (d, 1 H)	412
68		6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-3-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4-(1H,3H)-dione	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 4.60 (br. t, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 4.73 (m, 2 H) 4.81 (dd, 1 H) 4.99 (s, 2 H) 5.09 (br. m, 1 H) 6.67 (d, 1 H) 6.72 (dd, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.86 (d, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H)	495

EXEMPLES

Les modes opératoires et exemples suivants décrivent la préparation de certains

5 composés conformes à l'invention. Ces modes opératoires et exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention.

L'homme du métier pourra adapter sans difficultés l'enseignement ci-dessous aux composés de formule générale (I). Il sera à même de choisir, à la lumière de ses connaissances et de la littérature, les groupements protecteurs appropriés permettant

10 l'introduction de tous les groupements ou fonctions décrits dans la présente invention.

Dans les modes opératoires et exemples ci-dessous :

- Les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre quadripolaire de type Platform LCZ (WATERS) ou de type ZQ 4000 (WATERS) en mode d'ionisation

15 par électrospray positif ;

- Les spectres de RMN (résonnance magnétique nucléaire) sont réalisés sur un spectromètre à transformée de Fourier (BRUKER), à la température de 300°K (protons échangeables non enregistrés) ;

- s = singulet,

20 - d = doublet,

- m = multiplet,

- br = signal large (broad signal)

- t = triplet,

- q = quadruplet

25 - DMSO-d₆ = diméthylsulfoxyde deutéré

- CDCl₃ = chloroforme deutéré ;

Les mélanges de solvants sont quantifiés en rapports volumétriques ;

Les spectres RMN et spectres de masse confirment les structures des composés obtenus selon les exemples ci-dessous.

30 Dans les exemples qui suivent, on utilise les abréviations suivantes :

ACN : acétonitrile

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : acide acétique

35 DAST : (diéthylamino)sulfur trifluoride

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

DCM : dichlorométhane

DCE : 1,2-dichloroéthane

DEAD : diethyl azodicarboxylate

5 DIAD : diisopropyl azodicarboxylate

DIEA : di-isopropylamine

DMF : N,N-diméthylformamide

EP : éther de pétrole

Et₂O : diéthyl éther

10 EtOH : éthanol

HBTU : O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N' tetraméthyluronium hexafluorophosphate

IBCF : isobutylchloroformate

MeOH : méthanol

NaBH(OAc)₃ : tri-acétoxy-borohydrure de sodium

15 TA : température ambiante

min : minute

THF : tétrahydrofurane

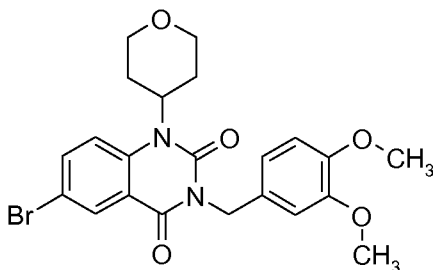
NEt₃ = triéthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

20

EXEMPLE 1 : Composé n°6

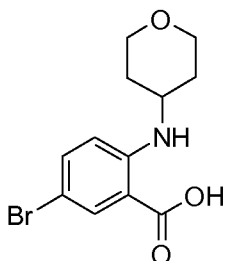
Synthèse de 6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



25

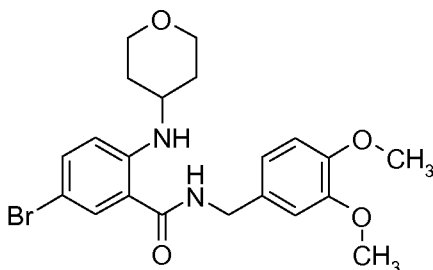
Etape 1.1 :

Acide 5-bromo-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoïque



On agite pendant la nuit à TA un mélange de 5 g d'acide 2-amino-5-bromo-benzoïque, de 9.27 g de tétrahydro-4*H*-pyran-4-one, de 32 g de Na₂SO₄ dans 50 ml d'acide acétique. On filtre le mélange réactionnel. On rajoute 9.27 g de tétrahydro-4*H*-pyran-4-one, et 32 g de Na₂SO₄ et on agite une nuit à TA. On filtre et on ajoute 9.81 g de NaBH(OAc)₃. On laisse réagir 2h00 à TA. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite et on reprend le résidu dans de l'AcOEt. On lave avec une solution aqueuse d'HCl 1N. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore sous pression réduite pour donner 3.35g du produit attendu.

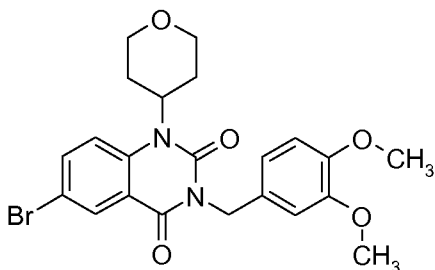
10

Etape 1.2 :**5-bromo-*N*-(3,4-diméthoxybenzyl)-2-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)benzamide**

On agite pendant 2 jours à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape 1.1, de 0.646 g de vératrylamine, de 1.152 g de DIEA et de 1.69 g de HBTU dans 50 ml de DMF. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (80/20, v/v) pour donner 1.2 g d'un solide qui sera utilisé sans purification à l'étape suivante.

20

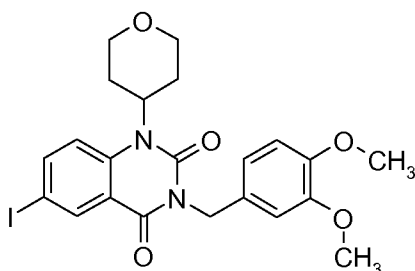
Etape 1.3 :**6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione**



On agite pendant une nuit un mélange de 1.67 g d'IBCF, de 1.1 g du composé obtenu à l'étape 1.2, de 3,23 g de NaOH et de 0.83 g de tétrabutylammonium hémisulfate dans 150 ml de DCE. On filtre le milieu réactionnel et on évapore sous 5 pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (80/20, v/v) pour donner 0.649 g du produit attendu.

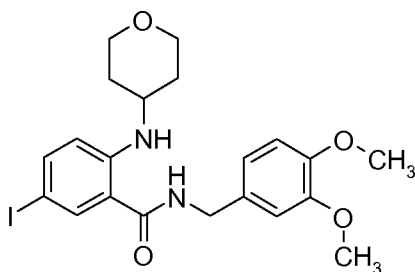
EXEMPLE 2 : Composé n°34

- 10 **Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione**



Etape 2.1 :

- 15 **N-(3,4-diméthoxybenzyl)-5-iodo-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamide**



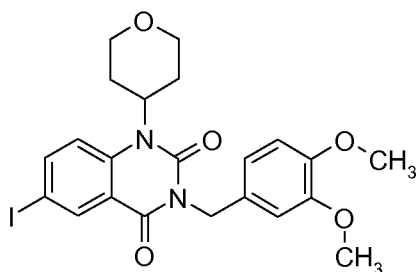
On agite une nuit à TA, un mélange de 14,22 g de acide 5-iodo-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzoïque , de 18.4 g de HBTU, de 21.28 g de DIEA et de 9.18 g de vératrylamine dans 200 ml de DMF. On évapore le milieu réactionnel sous

pression réduite. On reprend le résidu dans 3000 ml d'EtOAc. On lave avec une solution aqueuse d'HCl 0.5N, avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. On sèche la phase organique sur MgSO₄, filtre, évapore sous pression réduite pour donner 18 g du produit attendu.

5

Etape 2.2 :

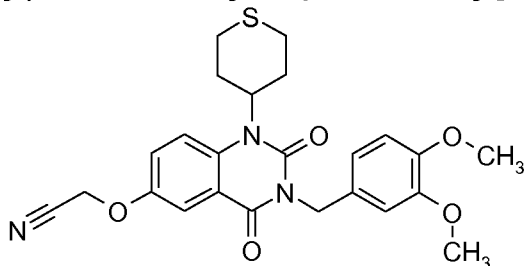
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



- 10 On ajoute 2,9 g de NaOH à une solution de 18 g du composé obtenu à l'étape 2.1 dans 200 ml de DCE et on laisse réagir 30 min à TA. On ajoute 1,5 g de NaH et on laisse réagir 30 min à TA. On ajoute 51.1 g d'IBCF et on chauffe le mélange réactionnel pendant 4h00 à 80°C. On évapore sous pression réduite et on reprend le résidu dans 200 ml de DMF. On ajoute 8.7 g de NaOH et 12.3 g de
- 15 tetrabutylammonium hemisulfate. On chauffe pendant 4h00 à 80°C puis une nuit à TA. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (80/20, v/v) pour donner 9 g du produit attendu.

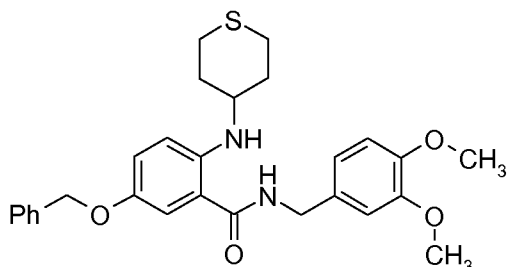
EXEMPLE 3 : Composé n°11

- 20 **Synthèse de {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile**



Etape 3.1 :

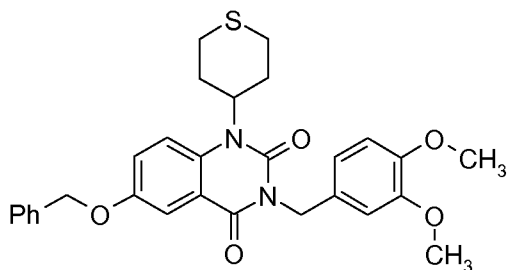
5-(benzyloxy)-*N*-(3,4-diméthoxybenzyl)-2-(tétrahydro-2*H*-thiopyran-4-ylamino)benzamide



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 5 min à 130°C un mélange
 5 de 0,235 g de 2-amino-5-(benzyloxy)-*N*-(3,4-diméthoxybenzyl)benzamide, de 0,090 g
 de tétrahydro-4*H*-thiopyran-4-one, de 0,78 g de triacétoxyborohydrure de sodium
 dans 0,5 ml d'acide acétique. On ajoute de l'HCl 1N et on extrait à l'AcOEt. On sèche
 la phase organique sur MgSO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On
 chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange Heptane/AcOEt
 10 (90/10, v/v) jusqu'à (20/80, v/v) pour donner 0,2 g du produit attendu.

Etape 3.2 :

6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

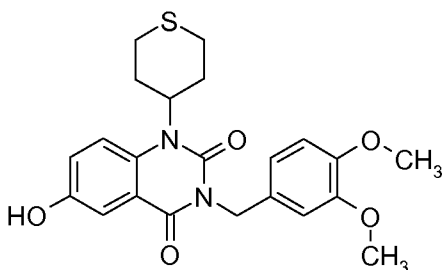


15

On agite pendant 30 min à TA un mélange de 2,5 g du composé obtenu à
 l'étape 3.1, de 6,7 g de NaOH dans 100 ml de DCE. On ajoute ensuite 2,77 g d'IBCF
 et on agite 2h00 à TA. On rajoute les mêmes quantités de NaOH et d'IBCF et on agite
 une nuit à TA. La réaction n'étant pas terminée, on ajoute 6,7 g de NaOH, 1,39 g
 20 d'IBCF et 0,05 g de sulfate de tétrabutylammonium, puis on agite 3 jours à TA. On
 filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de
 silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (80/20, v/v) pour
 donner 2,07 g du produit attendu.

Etape 3.3 :

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

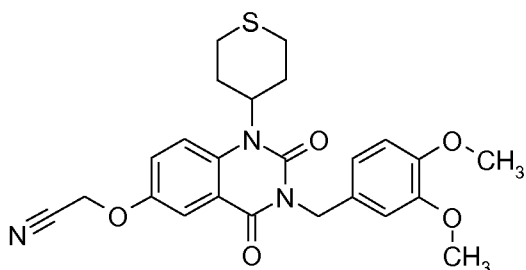


- 5 On irradie sous champ de micro-ondes pendant 2 min à 180°C un mélange de 0,200 g du composé obtenu à l'étape 3.2, de 1.22 g d'acide formique. Le mélange réactionnel est repris dans de l'AcOEt puis évaporer sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange CH₂Cl₂/MeOH (100/0, v/v) jusqu'à (97/3, v/v) pour donner le produit attendu.

10

Etape 3.4 :

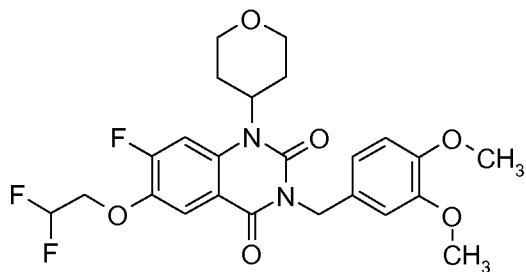
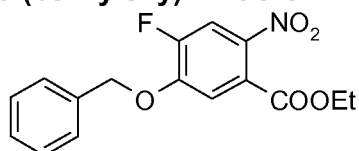
{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



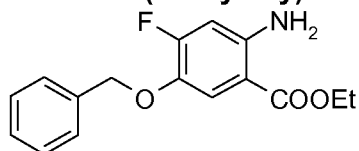
- 15 On irradie sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 100°C un mélange de 0,16 g du composé obtenu à l'étape 3.3, de 0,054 g de bromoacétonitrile et de 0,243 g de Cs₂CO₃ dans 1 ml de DMF. On évapore sous pression réduite le mélange réactionnel. On reprend dans du DCM, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en
- 20 éluant par un mélange AcOEt/DCM (10/90, v/v) jusqu'à (20/80, v/v) pour donner 0.138 mg du produit attendu.

EXEMPLE 4 : Composé n°63

Synthèse de 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-

(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione**Etape 4.1 :****5 5-(benzyloxy)-4-fluoro-2-nitrobenzoate d'éthyle**

On ajoute 8,25 g de base de Verkade à une solution de 2,61 g d'alcool benzylique dans 20 ml de THF. On agite 10 min à TA et on ajoute ce mélange à une solution de 5,3 g de 4,5-difluoro-2-nitrobenzoate d'éthyle, de 2.55 g d'Et₃N dans 150 ml de THF. On agite pendant 1h00 à TA. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu dans du DCM et on lave trois fois avec une solution aqueuse d'HCl 1N, puis à l'eau. On sèche la phase organique sur MgSO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange EP/DCM (100/0, v/v) jusqu'à (0/100, v/v) pour donner 4.5 g du produit attendu.

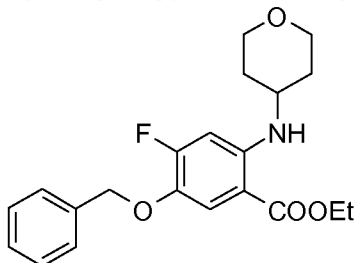
Etape 4.2 :**2-amino-5-(benzyloxy)-4-fluorobenzoate d'éthyle**

On ajoute 1,76 g de NH₄Cl en solution dans 21 ml d'eau à un mélange chauffé à 90°C de 7,0 g du composé obtenu à l'étape 4.1, de 4.44 g de Fe(0) dans 400 ml d'isopropanol et 100 ml de THF. On chauffe le mélange réactionnel pendant 4h00 à 90°C. On ajoute 0.88 g supplémentaire de NH₄Cl et on chauffe pendant 2h00 à 90°C. On filtre à chaud et on évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'AcOEt et on lave deux fois avec une solution saturée de NaHCO₃.

On sèche la phase organique sur MgSO_4 , filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange EP/EtOAc (100/0, v/v) jusqu'à (40/60, v/v) pour donner 5,2 g du produit attendu.

5 **Etape 4.3 :**

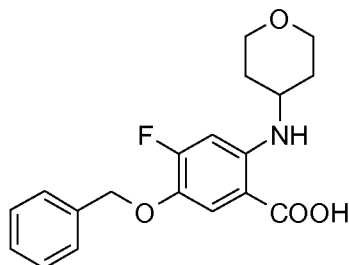
5-(benzyloxy)-4-fluoro-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoate d'éthyle



On agite pendant une nuit à TA un mélange de 10,5g du composé obtenu à l'étape 4.2, de 29,07 g de tétrahydro-4H-pyran-4-one et de 51,56 g de Na_2SO_4 dans 360 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite 34,62 g de triacétoxyborohydrure de sodium et on agite 3h00 à TA. On évapore sous pression réduite et on reprend le résidu dans de l'AcOEt. On lave à l'eau puis quatre fois avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . On sèche sur MgSO_4 , filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange EP/EtOAc (100/0, v/v) jusqu'à (50/50, v/v) pour donner 10.55 g du produit attendu.

Etape 4.4 :

acide 5-(benzyloxy)-4-fluoro-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoïque

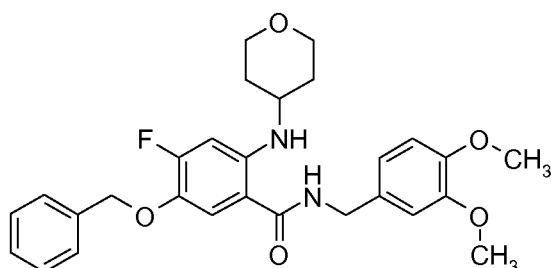


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 20 min à 130°C un mélange de 1.0 g du composé obtenu à l'étape 4.3 et de 0.45 g de KOH dans 16 ml d'isopropanol et 4 ml d'eau. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On ajoute de l'eau et on acidifie avec une solution aqueuse d'HCl 1N jusqu'à pH 3 et on extrait à l'AcOEt. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 , filtre, évapore le filtrat

sous pression pour donner 0.91 g du produit attendu.

Etape 4.5 :

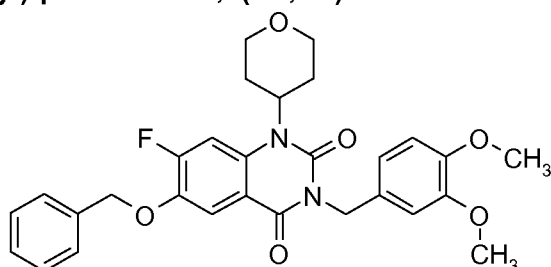
5-(benzyloxy)-*N*-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-fluoro-2-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)benzamide



On agite pendant 2h00 à TA un mélange de 14 g du composé obtenu à l'étape 4.4, de 7,46 g de vératrylamine, de 19,99 g de HBTU et de 13,1 g de DIEA dans 300 ml de DMF. On évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu dans du DCM. On lave deux fois avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange EP/EtOAc (90/10, v/v) jusqu'à (40/60, v/v) pour donner 16 g du produit attendu.

Etape 4.6 :

6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

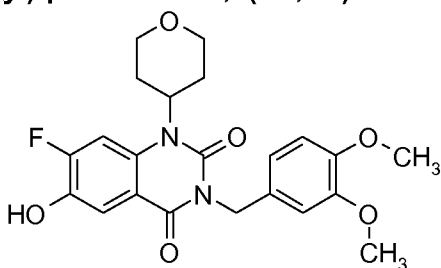


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 80°C un mélange de 1.0 g du composé obtenu à l'étape 4.5, de 1.223 g de 4-nitrophenyl chloroformate et de 0.915 g de DIEA dans 15 ml de THF. On ajoute ensuite 0.616 g de DBU et on agite 1h00 à TA. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'AcOEt et on lave deux fois avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis par une solution aqueuse de KHSO₄ 1M puis à l'eau. On sèche la

phase organique sur Na_2SO_4 , filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/EtOAc (100/0, v/v) jusqu'à (60/40, v/v) pour donner 0.74 g du produit attendu.

5 **Etape 4.7 :**

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

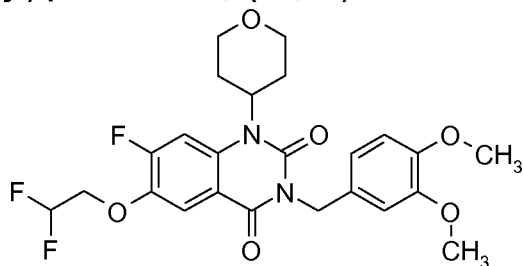


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 5 min à 60°C un mélange de
 10 0.2 g du composé obtenu à l'étape 4.6, de 0.036 g de formiate d'ammonium et de
 0.041 g de Pd/C (10%) dans 4 ml d'EtOH. On ajoute du DCM, filtre, évapore le filtrat
 sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un
 mélange EP/EtOAc (95/5, v/v) jusqu'à (0/100, v/v) pour donner 0.11 g du produit
 attendu.

15

Etape 4.8 :

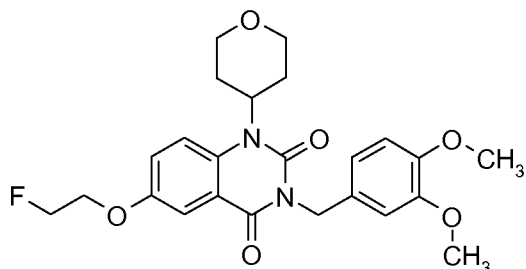
6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



20 On ajoute successivement 0.125 g de difluoroéthanol, 0.47 g de
 tributylphosphine et 0.38 g de DIAD à une solution de 0.4 g du composé obtenu à
 l'étape 4.7 dans 15 ml de THF. On agite pendant une nuit à TA. On évapore le milieu
 réactionnel sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en
 éluant par un mélange EP/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (30/70) pour donner 0,38 g du
 25 produit attendu.

EXEMPLE 5 : Composé n°50

Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



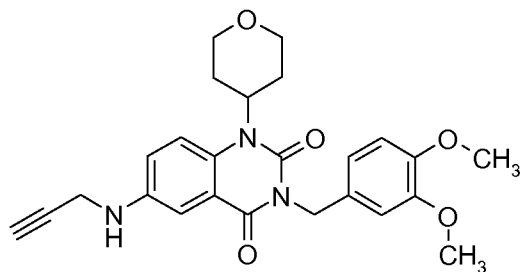
5

On irradie sous champ de micro-ondes pendant 1 min à 100°C un mélange de 0,2 g de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline - 2,4(1H,3H)-dione, de 0,32 g de Cs₂CO₃ dans 10 ml de DMF. On ajoute ensuite 0,169g de fluoroéthanol et on irradie le mélange sous champ de micro-ondes pendant 10 5 min à 140°C. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'AcOEt et on lave avec l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore sous pression. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (80/20, v/v) pour donner 0,212 g du produit attendu.

15

EXEMPLE 6 : Composé n°28

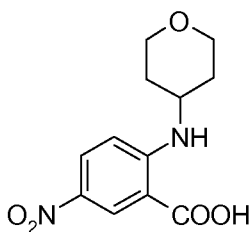
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-ylamino)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



20

Etape 6.1 :

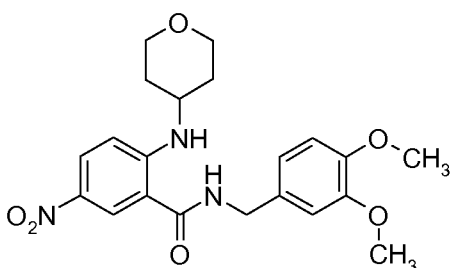
acide 5-nitro-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoïque



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 100°C un mélange de 5.1g d'acide 2-fluoro-5-nitro-benzoïque, 6.21g de tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine dans 5 ml de DMF. On irradie une seconde fois pendant 15 min à 100°C. On répète la même réaction sur des quantités identiques de réactifs. On rassemble les deux mélanges réactionnels et on évapore le solvant sous pression réduite. On recristallise le résidu dans de l'AcOEt pour donner 6g de produit attendu.

Etape 6.2 :

10 N-(3,4-diméthoxybenzyl)-5-nitro-2-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)benzamide

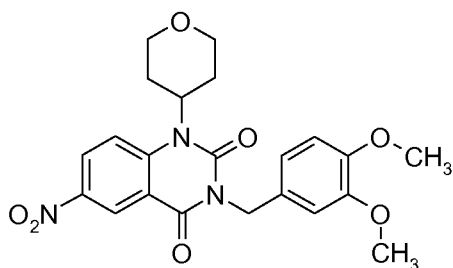


On agite 30 min à TA un mélange de 5,8 g du composé obtenu à l'étape 6.1, de 7,02 g de DIEA et de 12,38g de HBTU. On ajoute ensuite 4,37g de véatrylamine et on agite une nuit à TA. On évapore sous pression réduite et on reprend le résidu dans de l'AcOEt. On lave à l'eau puis séquentiellement par une solution d'HCl 1N, par de l'eau, par une solution saturée de NaHCO₃, par de l'eau et par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/Heptane (50/50, v/v) jusqu'à (70/30, v/v) pour donner 7,7g du produit attendu.

20

Etape 6.3 :

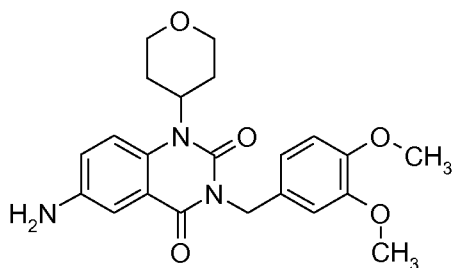
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-nitro-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



On ajoute 15,19g d'IBCF à un mélange de 7,7 g du composé obtenu à l'étape 6.2, de 29,65 g de NaOH et de 3,14 g de tetrabutylammonium sulfate dans 618 ml de DCE. On agite une nuit à TA. On filtre et on lave le filtrat par une solution d'HCl 1N, 5 par de l'eau, par une solution saturé de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/DCM (5/95, v/v) jusqu'à (100/0, v/v) pour donner 7,35 g du produit attendu.

10 **Etape 6.4 :**

6-amino-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

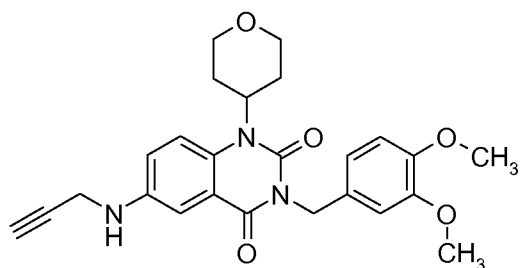


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 10 min à 80°C un mélange de 15 1 g du composé obtenu à l'étape 6.3, de 0,36 g de formiate d'ammonium et de 0,24 g de Pd/C (10%) dans 10ml d'EtOH préalablement purgé avec de l'azote. On filtre, évapore le filtrat sous pression. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange AcOEt/DCM (0/100, v/v) jusqu'à (100/0, v/v) pour donner le produit attendu.

20

Etape 6.5 :

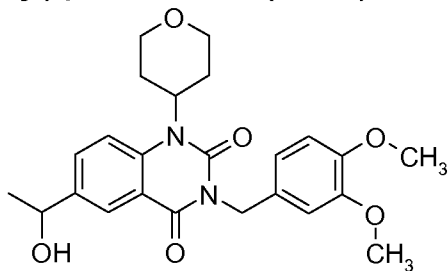
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-ylamino)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 3 h à 100°C, un mélange de 0,25 g du composé obtenu à l'étape 6.4, de 0,094 g de bromure de propargyl, de 0,12 g de K₂CO₃ et de 0,009 g de iodure de sodium dans 8,25 ml de DMF. On évapore
5 sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/DCM (0/100) jusqu'à (2/98, v/v) pour donner 0,155 g de produit attendu.

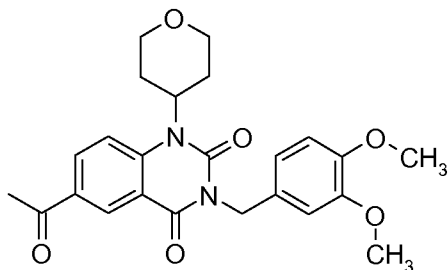
EXEMPLE 7 : Composé n°39

- 10 **Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione**



Etape 7.1 :

- 15 **6-acétyl-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione**

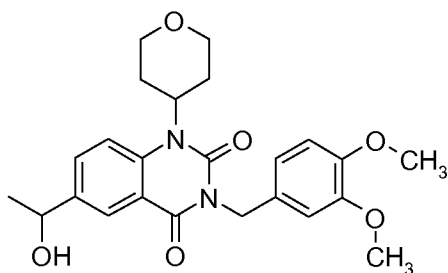


On chauffe pendant 1h00 à 130°C puis on agite pendant 48h00 à TA un mélange de 1g de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-

yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, de 1.3 ml de tributyl(1-ethoxyvinyl)tin et de 0.04 g de Pd(PPh₃)₄ dans 20 ml de toluène. On évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'AcOEt et on lave quatre fois avec de l'HCl 4N puis à l'eau. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (80/20, v/v) pour donner 0,84 g du produit attendu.

Etape 7.2 :

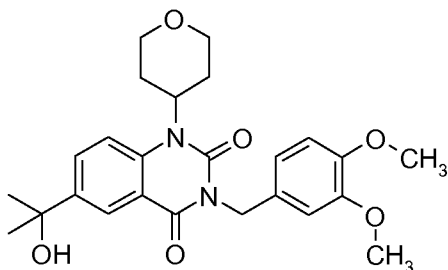
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



On agite 2h00 à TA un mélange de 0.154 du composé obtenu à l'étape 7.1, de 0.026 g de NaBH₄ dans 30 ml de MeOH. On ajoute de l'eau et on neutralise avec de l'HCl 1N. On évapore sous pression réduite et on reprend dans du DCM. On filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec de l'AcOEt pour donner 0,14 g du produit attendu.

EXEMPLE 8 : Composé n°43

Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

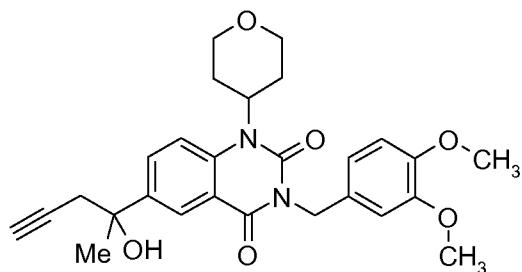


On ajoute 0.1 g de 6-acétyl-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione à une solution de 0.143 g de iodure de méthyl

magnésium dans 1 ml d'Et₂O. On agite 30 min à 0°C puis une nuit à TA. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec de l'AcOEt pour donner 0,01 g du produit attendu.

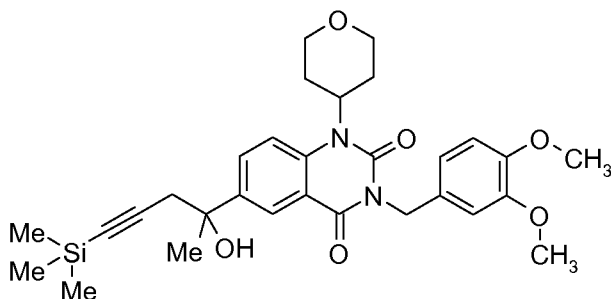
5 **EXEMPLE 9 : Composé n°46**

Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthylbut-3-yn-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



10 **Etape 9.1 :**

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[1-hydroxy-1-méthyl-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-1-yl]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

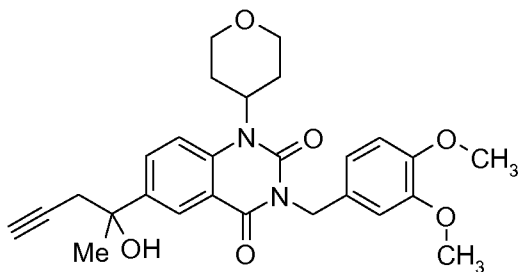


On chauffe pendant 2h00 à reflux puis 2 jours à TA, un mélange de 0.1 g de 6-acétyl-
 15 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione, de
 0.057 g d'iodure de potassium, de 0.01 g de chlorure de lithium, de 0.019 g de gallium
 et de 0.065 g de triméthylsilylpropargyl bromide dans 1 ml de THF. On filtre le
 mélange réactionnel sur célite, évapore sous pression réduite. On chromatographie le
 résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (70/30, v/v) pour
 20 donner 0,112 g du produit attendu.

Etape 9.2 :

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthylbut-3-yn-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-

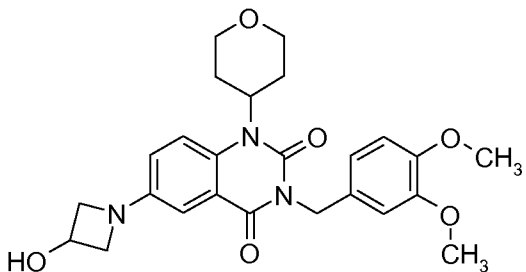
pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



On agite une nuit à TA un mélange de 0.112 g du composé obtenu à l'étape 9.1, de 0.031 g de fluorure de césium et de 0.003 g de tétrabutylammonium fluoride dans 5 ml de DMF. On évapore sous pression réduite. On reprend dans du DCM. On lave à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄, filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec de l'AcOEt pour donner 0,084 g du produit attendu.

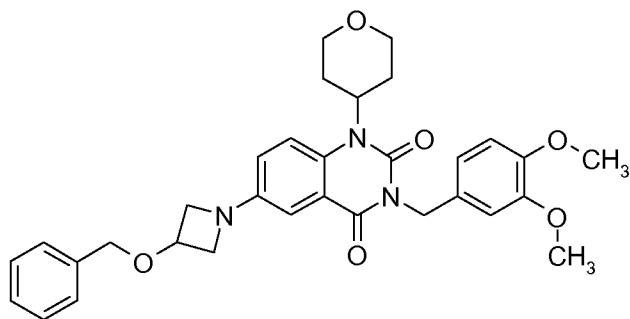
10 **EXEMPLE 10** : Composé n°27

Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



15 **Etape 10.1** :

6-[3-(benzyloxy)azétidin-1-yl]-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

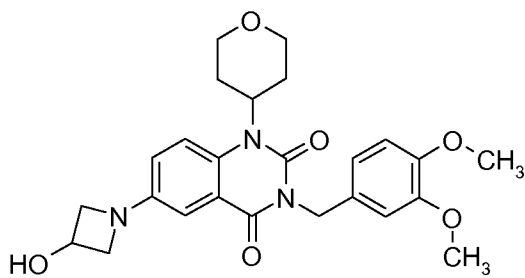


On agite pendant 4 jours à TA un mélange de 0.2 g de 6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, de 0.096 g de 3-benzyloxy-azétidine, de 0.006 g d'acétate de palladium, de 0.055 g de tert-butylate de sodium et de 0.01 ml de tributylphosphine dans 4 ml de DMF. On filtre le

5 mélange réactionnel et on évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (20/80, v/v) pour donner 0,041 g du produit attendu.

Etape 10.2 :

- 10 **3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione**

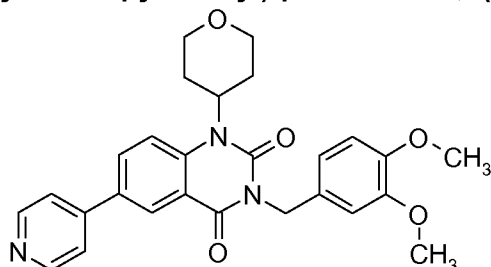


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 1h00 à 120°C un mélange de 0.04 g du composé obtenu à l'étape 10.1, de 0,007 g de formiate d'ammonium et de

15 0.008 g de Pd/C (10%) dans 7.2 ml d'EtOH. On filtre le mélange réactionnel et on évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (100/0, v/v) jusqu'à (95/5, v/v) pour donner 0,017 g du produit attendu.

- 20 **EXEMPLE 11 : Composé n°3**

Synthèse de chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



On chauffe pendant 3h00 à 90°C un mélange de 0.25 g de 6-bromo-3-(3,4-

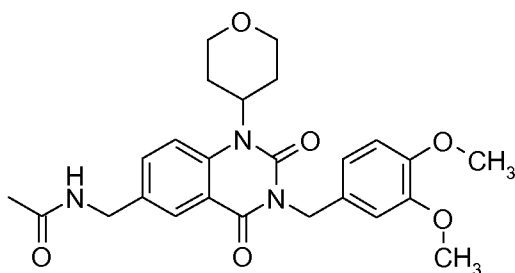
diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, de 0.0776 g d'acide 4-pyridineboronique, de 1ml d'une solution aqueuse 2N de K₂CO₃ et de 0.025 g de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) dans 10ml de DMF. Le mélange réactionnel est filtré puis évaporé sous pression réduite. On

- 5 chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/AcOEt (0/100, v/v) jusqu'à (5/95, v/v) pour donner 0,17 g du produit attendu sous forme de base libre. On dissout le produit dans 1ml d'AcOEt et on ajoute 1ml d'Et₂O puis 0.5ml d'une solution d'HCl 2N dans de l'Et₂O. On filtre, rince le précipité à l'Et₂O. On obtient 0.193 g de chlorhydrate du produit attendu.

10

EXEMPLE 12 : Composé n°30

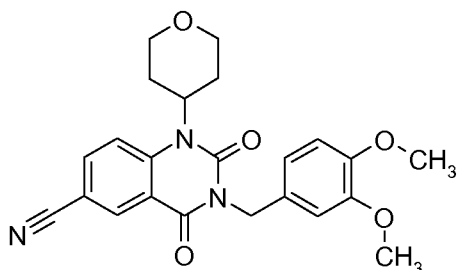
Synthèse de *N*-{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl}acétamide



15

Etape 12.1 :

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile



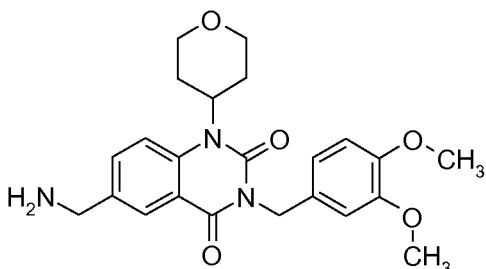
20

On irradie sous champ de micro-ondes pendant 3 min à 170°C un mélange de 1.22g de 6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, de 0,3 g de cyanure de zinc et de 0.089 g de tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0) dans 10 ml de DMF. On ajoute de l'AcOEt

et on lave six fois à l'eau. On sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (80/20, v/v) pour donner 0,804 g du produit attendu.

5 **Etape 12.2 :**

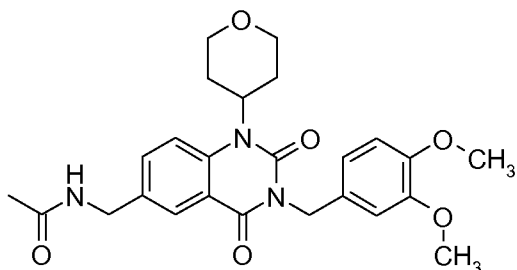
6-(aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 1 min à 100°C un mélange
 10 de 0.55g du composé obtenu à l'étape 12.1, de 2.94 ml de complexe
 borane/diméthylsulfure 2M dans du THF, dans 15 ml de THF. On reprend le milieu
 réactionnel dans du DCM. On ajoute 50 ml de HCl 1N et on laisse agiter 2h00 à TA.
 On neutralise avec une solution de soude 2N. On extrait au DCM, sèche sur Na₂SO₄,
 filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur colonne RP18
 15 en éluant par un mélange eau/ACN (90/10, v/v) jusqu'à (50/50, v/v) pour donner 0,23
 g du produit attendu.

Etape 12.3 :

**N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-
 20 tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide**

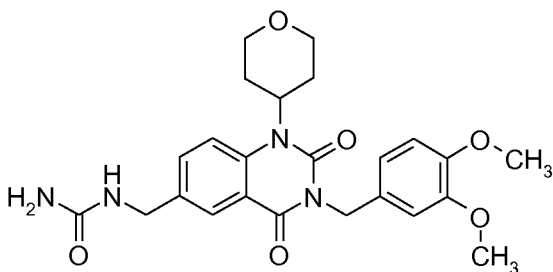


On ajoute à 0°C 0.066 g d'anhydride acétique à une solution de 0.23 g du
 composé obtenu à l'étape 12.2 et de 0.11 g de NEt₃ dans 5 ml de DCM. On agite à
 TA pendant 2h00. On lave la phase organique avec une solution saturée de NH₄Cl.

On récupère la phase organique, on filtre et on évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (99/1, v/v) jusqu'à (95/5, v/v) pour donner 0,195 g du produit attendu.

5 **EXEMPLE 13 : Composé n°31**

Synthèse de 1-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]urée

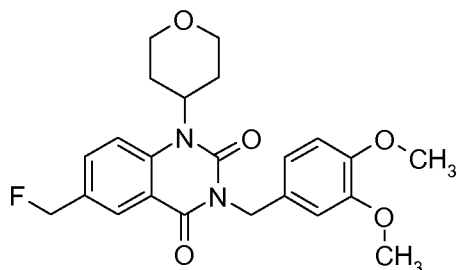


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 4 min à 120°C un mélange
 10 de 0.1 g de 6-(aminométhyl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, de 0,025 g de cyanate de potassium dans 2 ml d'acide acétique. On évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (100/0, v/v) jusqu'à (93/7, v/v) pour donner 0,06 g du produit attendu.

15

EXEMPLE 14 : Composé n°60

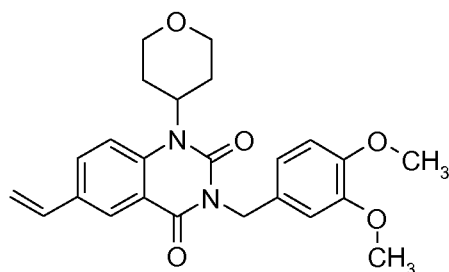
Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(fluorométhyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



20

Etape 14.1 :

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthényl-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

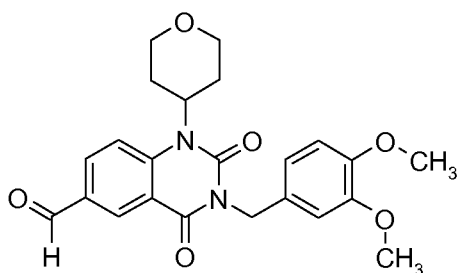


On irradie sous champ de micro-ondes pendant 30 min à 130°C un mélange de 3.0 g de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, de 3,64 g de tributylvinyltin et de Pd(PPh₃)₄ dans 2 ml de toluène.

- 5 On filtre le mélange réactionnel et on évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/EtOAc (100/0, v/v) jusqu'à (80/20, v/v) pour donner 1,4 g du produit attendu.

Etape 14.2 :

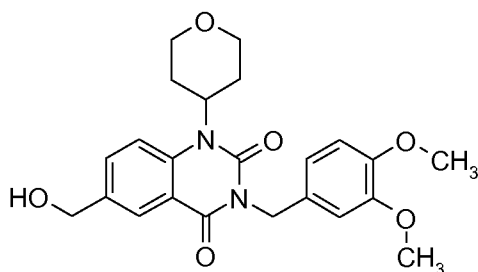
- 10 **3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbaldéhyde**



- On fait passer un flux d'ozone pendant 10 min dans une solution de 1,4 g du composé obtenu à l'étape 14.1 dans 100 ml de DCM refroidit à -78°C. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote et on ajoute 40 ml de diméthylsulfure et on agite une nuit à TA. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/0, v/v) jusqu'à (60/40, v/v) pour donner 0,58 g du produit attendu.

- 20 **Etape 14.3 :**

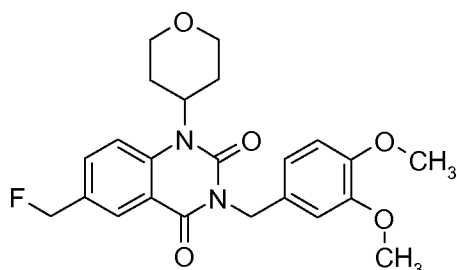
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(hydroxyméthyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



On agite pendant 30 min et à TA un mélange de 0.575 g du composé obtenu à l'étape 14.2 et de 0.077 g de NaBH₄ dans un mélange de 20 ml de MeOH et de 10 ml de THF. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le
5 résidu dans du DCM. On lave avec une solution saturée de NH₄Cl. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore sous pression réduite pour donner 0,554 g du produit attendu.

Etape 14.4 :

- 10 **3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(fluorométhyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione**

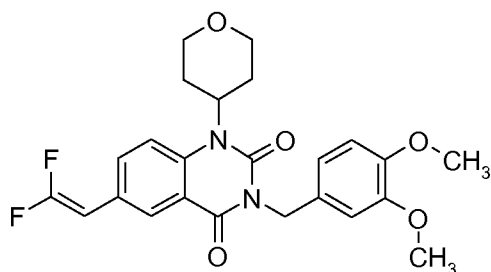


On ajoute goutte à goutte 0.11 ml de DAST à une solution de 0.1 g du composé obtenu à l'étape 14.3 dans 2 ml de DCM refroidit à -78°C. On agite 2h00 à -
15 78°C puis on laisse revenir le milieu réactionnel à TA. On neutralise avec une solution saturée de NaHCO₃. On extrait avec du DCM. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄, filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (95/5, v/v) jusqu'à (30/70, v/v) pour donner 0,032 g du produit attendu.

20

EXEMPLE 15 : Composé n°59

Synthèse de 6-(2,2-difluoroéthényle)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

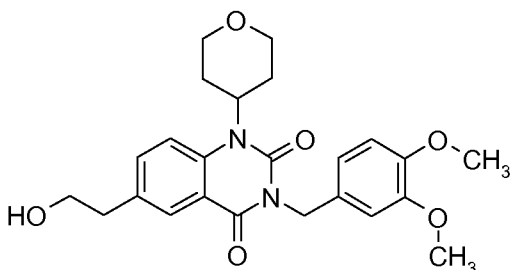


On ajoute, à 0°C, une solution de 0.121 mg CBr_2F_2 , de 0.096 g de HMPT dans 0.5 ml de DME à une solution de 0.12 g de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbaldéhyde, de 0.096 g de HMPT dans 0.5 ml de DMF. On agite une nuit à TA. On ajoute à 0°C une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10%. On extrait avec du DCM. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 , filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (80/20, v/v) pour donner 0,023 g du produit attendu.

10

EXEMPLE 16 : Composé n°24

Synthèse de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

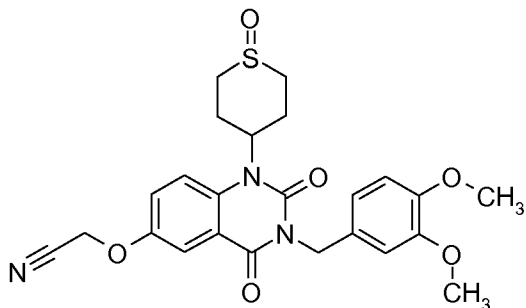


On ajoute, à 0°C, 0.95 ml d'une solution 1N de complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ dans du THF à un mélange de 0.1 g de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthényl-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione dans 2 ml de THF. On laisse revenir le milieu réactionnel à TA et on agite pendant 1h00. On ajoute 2 ml de soude 1N puis 2 ml d'eau oxygénée à 30%. On chauffe à reflux pendant 1h00. On extrait avec du DCM. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 , filtre, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (80/20, v/v) jusqu'à (40/60) pour donner 0,057 g du produit attendu.

20

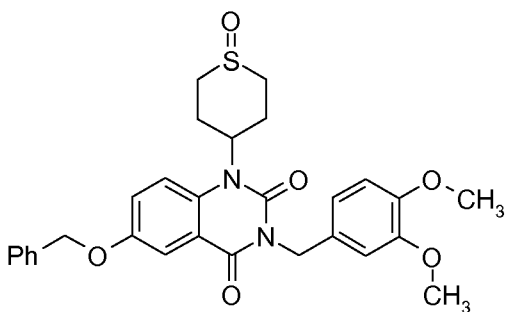
EXEMPLE 17 : Composés isomères n°17 et 18

Synthèse de {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



5 Etape 17.1 :

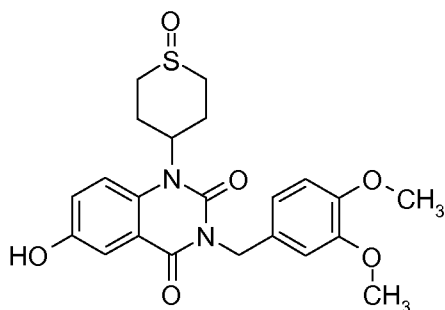
6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione



On agite à TA pendant la nuit un mélange de 0.9 g de 6-(benzyloxy)-3-(3,4-
 10 diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione
 0.445 g de périodate de sodium dans 20 ml d'un mélange MeOH/EtOH/eau (5/5/1,
 v/v/v). On évapore sous pression réduite. On ajoute de l'eau et on extrait avec du
 DCM. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄. On filtre, évapore le filtrat sous
 pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un
 15 mélange DCM/MeOH (100/0, v/v) jusqu'à (95/5, v/v) pour donner 0.99 g du produit
 attendu.

Etape 17.2 :

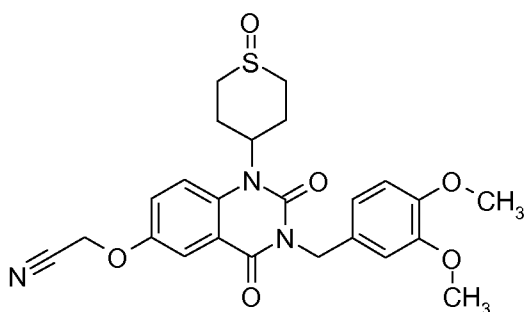
**3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(1-oxidotétrahydro-2*H*-thiopyran-4-
 20 yl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione**



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 3 min à 140°C un mélange de 0,57 g du composé de l'étape 17.1, de 10 ml d'acide formique. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur 5 colonne RP18 en éluant par un mélange ACN/eau (10/90, v/v) jusqu'à (50/50, v/v) pour donner 0.443 g du produit attendu sous forme d'un mélange de 2 isomères.

Etape 17.3 :

{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-10 1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



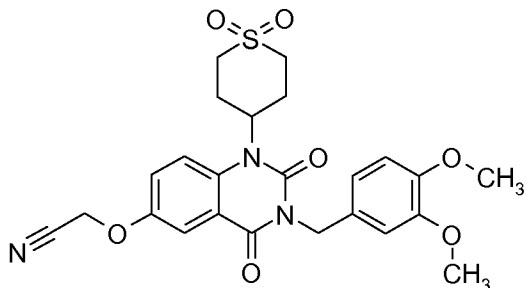
On irradie sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 100°C un mélange de 0,265 g du composé obtenu à l'étape 17.2, de 0,086 g de bromoacétonitrile et de 0,39 g de Cs₂CO₃ dans 1 ml de DMF. On évapore sous pression réduite le mélange 15 réactionnel. On reprend dans du DCM, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/DCM (0.5/99.5, v/v) jusqu'à (5/95, v/v) pour donner 128 mg d'isomère le moins polaire (composé n° 17) et 98 mg d'isomère le plus polaire (composé n° 18).

20

EXEMPLE 18 : Composé n° 14

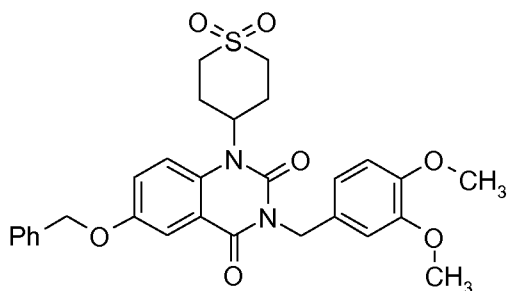
Synthèse de {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2*H*-thiopyran-4-

yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile



Etape 18.1 :

- 5 **6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione**

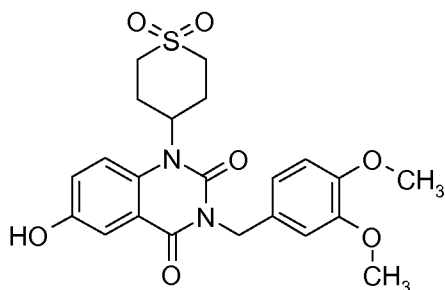


- On agite à TA pendant la nuit 0.55 g de 6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione, de
 10 0.196 g d'Oxone® dans 100 ml d'un mélange MeOH/eau (10/1) (v/v). On évapore sous pression réduite. On ajoute de l'eau et on extrait avec du DCM. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄. On filtre puis évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange heptane/AcOEt (50/50, v/v) jusqu'à (0/100, v/v) pour donner 0.454 g du produit attendu.

15

Etape 18.2 :

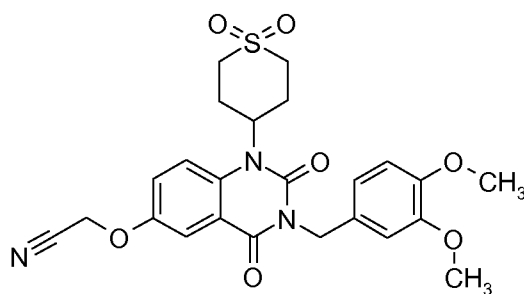
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-dione



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 10 min à 180°C un mélange de 0,42 g du composé obtenu à l'étape 18.1, de 3.66 g d'acide formique. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel
5 de silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (100/0, v/v) jusqu'à (90/10, v/v) pour donner le produit attendu.

Etape 18.3

**{[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-
10 1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile**



On irradie sous champ de micro-ondes pendant 15 min à 100°C un mélange de 0,055 g du composé obtenu à l'étape 18.2, de 0,017 g de bromoacétonitrile et de 0,078 g de Cs₂CO₃ dans 2 ml de DMF. On évapore sous pression réduite le mélange
15 réactionnel. On reprend dans du DCM, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄, filtre, évapore le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange MeOH/DCM (0.5/99.5, v/v) jusqu'à (5/95, v/v) pour donner 0043 g du produit attendu.

L'invention a pour objet un procédé de synthèse d'un composé de formule
20 générale (I), ledit procédé mettant en œuvre un intermédiaire de formule (VIII), (X), (XVI), (XVII), (XXIII) et/ou (XXIV), ainsi que de tels intermédiaires de synthèse définis précédemment.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances thérapeutiquement actives.

1) Mesure de l'activité inhibitrice des composés selon l'invention vis-à-vis de la

5 PDE7

La capacité des composés de formule (I) à inhiber la PDE7 est mesurée à l'aide d'un essai enzymatique basé sur la séparation de l'AMPc radioactif (substrat de la PDE7) du 5'-AMP radioactif (produit de la réaction enzymatique) par chromatographie en couche mince sur polyéthylèneimine (PEI) cellulose, après arrêt
10 de la réaction enzymatique. Le 5'-AMP est extrait quantitativement de la PEI cellulose et sa radioactivité mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

L'activité inhibitrice des composés de formule (I) vis-à-vis de la PDE7 est représentée par la constante d'inhibition CI_{50} , définie comme la concentration du composé (inhibiteur) testé dans l'essai qui permet de réduire de 50% l'activité
15 enzymatique de la PDE7. Plus les valeurs de CI_{50} sont faibles, plus les composés sont de puissants inhibiteurs.

○ Matériel

Le [3H]-AMPc (NET 275; 25 à 40 Ci/mmmole) a été acheté chez Perkin Elmer
20 (NEN Life Sciences, Boston, Etats-Unis), le rolipram chez Sigma (St Louis, MO, Etats-Unis), les feuilles de polyéthylèneimine cellulose F en plastique pour chromatographie sur couche mince chez Merck (Darmstadt, Allemagne). Tous les autres produits utilisés sont d'origine commerciale.

25 ○ Enzyme

La PDE7 humaine a été partiellement purifiée à partir de la lignée cellulaire HUT-78 en suivant une méthode analogue à celle décrite par Bloom et Beavo (Proc Natl Acad Sci USA, (1996) 93, 14188-14192). La préparation d'enzyme obtenue est conservée à -80°C dans un tampon contenant 20 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 5 mM de
30 $MgCl_2$, 4 mM d'EDTA, 1 mM de dithiothréitol et 20% de glycérol. La PDE7 partiellement purifiée étant contaminée par de la PDE4, il est nécessaire d'ajouter 10 μM de rolipram (inhibiteur sélectif de PDE4) dans l'essai enzymatique pour inhiber totalement l'activité PDE4. La constante de Michaelis (K_m) de la PDE7 pour l'AMPc, mesurée à l'aide de l'essai radiochimique décrit ci-après, est de 21 nM.

35

○ Solutions de composés conformes à l'invention

Les composés de formule (I) à tester comme inhibiteurs de PDE7 sont mis en solution dans le DMSO à une concentration de 10 mM. Ces solutions sont ensuite diluées en cascade dans le DMSO pour obtenir des solutions de concentrations désirées. Ces dernières sont ensuite diluées au vingtième dans le tampon d'essai
5 pour donner des solutions à 5% de DMSO. Ces dernières sont finalement diluées au cinquième dans l'essai enzymatique.

La solution de rolipram (ajouté dans l'essai pour inhiber totalement l'activité PDE4 contaminante) est préparée de manière identique et apporte 1% de DMSO dans l'essai enzymatique.

10

○ Essai enzymatique PDE7

L'essai est réalisé dans des tubes Eppendorf de 1,5 ml contenant 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM d'EGTA, 0,5 mg/ml d'albumine de sérum de boeuf, 0,25 μCi de $[^3H]$ -AMPc (correspondant à une concentration d'AMPc comprise
15 entre 60 et 100 nM), 10 μM de rolipram et la PDE7 dans un volume final de 100 μl . L'essai est réalisé en absence (échantillon témoin) ou en présence (échantillon traité) des composés testés comme inhibiteurs de PDE7. La concentration finale de DMSO dans l'essai est de 2%. La réaction est initiée par addition d'enzyme et les échantillons sont maintenus à température ambiante pendant 30 minutes. La dilution
20 enzymatique est ajustée de façon à obtenir un taux de conversion de 10 à 15%. La réaction enzymatique est arrêtée par immersion des tubes Eppendorf bouchés dans un bain-marie à 100°C pendant 3 minutes. Des blancs (réaction arrêtée immédiatement après addition de l'enzyme) sont inclus dans chaque expérience. Les échantillons sont ensuite centrifugés à 10,000xg pendant 1 minute et une part
25 aliquote de 10 μl de surnageant est déposée à 2 cm du bord inférieur d'une feuille de PEI cellulose sur laquelle 10 μg d'AMPc et 10 μg de 5'-AMP ont été préalablement déposés. Pour faciliter la migration et le découpage ultérieur des bandes de PEI cellulose contenant le 5'-AMP, 18 voies de migration d'1 cm de largeur sont délimitées par plaque en grattant la cellulose avec une spatule sur 1 mm de largeur. Les plaques
30 sont développées sur toute leur longueur avec une solution 0,30 M de LiCl dans l'eau par chromatographie ascendante. Le 5'-AMP ($R_f = 0,20$) et l'AMPc ($R_f = 0,47$) sont visualisés sous lumière U.V. à 254 nm. Les bandes de PEI cellulose contenant le 5'-AMP sont découpées et le nucléotide est extrait quantitativement dans des fioles de comptage avec 2 ml d'une solution contenant 16 M d'acide formique et 2 M de
35 formate d'ammonium dans l'eau (agitateur rotatif pendant 15 min). Après ajout de 10 ml de liquide à scintillation (OptiPhase HiSafe 3 de Perkin Elmer / Wallac), la

radioactivité est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (modèle 1414, Perkin Elmer / Wallac). Chaque essai est réalisé en double. La radioactivité spécifiquement associée au 5'-AMP formé dans la réaction enzymatique est obtenue en soustrayant la valeur moyenne des blancs de la valeur moyenne des témoins (ou des traités).

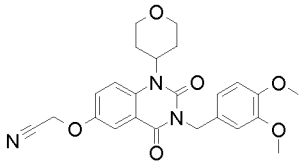
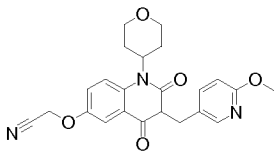
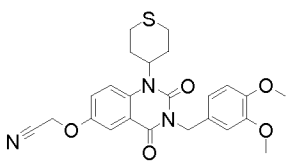
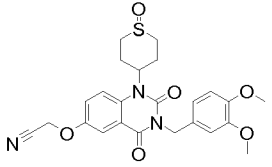
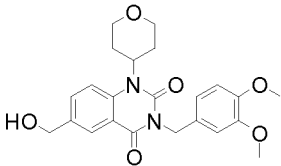
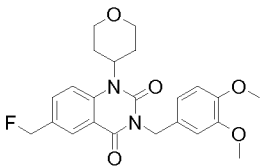
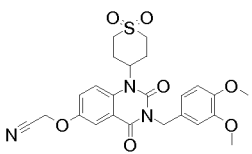
Le pourcentage d'inhibition de la PDE7 à une concentration donnée du composé testé (inhibiteur) est calculé à l'aide de l'équation : $I\% = \frac{[\text{valeur moyenne des témoins} - \text{valeur moyenne des traités}]}{[\text{valeur moyenne des témoins} - \text{valeur moyenne des blancs}]} \times 100$.

La CI_{50} est la concentration du composé (inhibiteur) testé dans l'essai qui permet de réduire de 50% l'activité enzymatique de la PDE7.

○ Résultats

A titre d'exemples illustratifs et non limitatifs, les valeurs de CI_{50} des quinazolinediones suivantes, inhibant la PDE7, sont indiquées ci-après dans le **tableau 2** ci-après. Dans ces exemples, les CI_{50} ont été mesurées à une concentration d'AMPc égale à environ 4 fois la valeur du K_m de l'enzyme pour l'AMPc.

TABLEAU 2

N°	Composé selon l'invention	IC ₅₀ (en μ M)
2		0,0089
9		0,016
11		0,0055
17		0,0061
45		0,061
60		0,012
14		0,23

2) Mesure de l'activité inhibitrice des composés conformes à l'invention vis-à-vis de la PDE8

En utilisant pour PDE8 un essai enzymatique équivalent à celui décrit pour PDE7, le composé n° 64 inhibe la PDE8 de 59% à 0,1 μ M.

5

Les composés selon l'invention ont montré leur intérêt comme substances thérapeutiques actives. Le ou les composés de formule (I) selon l'invention peut ou peuvent donc être utile(s) comme médicament(s) ou pour la préparation de médicament(s).

10

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments ou des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de formule (I) selon l'invention ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable et éventuellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utiles comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) notamment au traitement et/ou à la prévention des maladies inflammatoires ou immuno-inflammatoires.

20

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utiles comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) notamment au traitement et/ou à la prévention de l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD), la rhinite allergique, les allergies, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la myasthénie grave, la dermatite atopique, le psoriasis, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, la sclérose en

25

plaques.

Les composés selon l'invention peuvent être utiles dans le cadre du traitement et/ou de la prévention de rejets de transplantations d'organes, en particulier pour empêcher les phénomènes de rejets et/ou dans le traitements de réactions immuno-inflammatoires suite à de telles transplantations, dans le traitement et/ou la prévention de certains types de cancers tels que, par exemple, l'ostéosarcome et l'adénocarcinome, dans le traitement et/ou la prévention des maladies de l'os telles que, par exemple, l'ostéopénie et l'ostéoporose, dans le traitement et/ou la prévention de l'insuffisance rénale aiguë, ou dans le traitement et/ou la prévention de la douleur,

30

en particulier la douleur neuropathique et la douleur viscérale.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) à traiter au moins une maladie cardiovasculaire et/ou à prévenir l'apparition d'au moins une maladie cardiovasculaire.

5 Comme maladies cardiovasculaires, on peut, par exemple, citer (i) les maladies coronaires, (ii) les maladies du muscle cardiaque, (iii) les maladies des valves cardiaques, (iv) les maladies du péricarde, (v) les maladies du rythme cardiaque et les maladies de la conduction cardiaque et (vi) les maladies des vaisseaux.

10 Selon l'invention, les composés de formule (I), conformes à l'invention, peuvent être utilisés comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) à traiter et/ou à prévenir l'apparition de l'infarctus du myocarde, en particulier les dysfonctions cardiaques contractiles consécutives à un infarctus du myocarde, les maladies associées à des lésions de reperfusion du muscle cardiaque
15 et/ou squelettique, l'hypertension pulmonaire, la fibrose hépatique, la resténose artérielle après angioplastie avec ou sans pose de stent, l'athérosclérose et ses complications telles que, par exemple, la rupture de plaque, l'anévrisme et les maladies coronaires, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies dilatées et les myocardites d'origine virale et/ou bactérienne.

20

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utiles comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) notamment au traitement et/ou à la prévention de désordre(s) lié(s) au système nerveux central (abrégé SNC) et/ou lié(s) au système nerveux périphérique (abrégé SNP).

25 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être plus particulièrement utiles comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) au traitement et/ou à la prévention de désordre(s) psychiatrique(s) et/ou de désordre(s) neurologique(s).

Selon l'invention les composés de formule (I), conformes à l'invention, peuvent
30 être utilisés comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) au traitement et/ou à la prévention de désordres psychiatriques choisis parmi l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses, les troubles liés à la schizophrénie, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants

hyperkinétiques, les troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et/ou la dépendance nicotinique, la migraine, le stress, les troubles liés à des maladies d'origine psychosomatique, les

5 crises d'attaques de panique, l'épilepsie, les troubles mnésiques, les troubles cognitifs, en particulier les démences séniles, les troubles liés à la maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de l'attention ou de la vigilance, l'ischémie, les troubles liés aux traumatismes crâniens, les troubles liés aux maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques, incluant la chorée et la chorée de

10 Huntington.

Selon l'invention les composés de formule (I), conformes à l'invention, peuvent être utilisés comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) au traitement et/ou à la prévention de troubles neurologiques, pouvant se traduire par

15 des anomalies de mouvement ou des désordres moteurs, associés à une pathologie choisie parmi les dyskinésies, la maladie de Parkinson, le syndrome parkinsonien post-encéphalitique, les dystonies dopa-sensible, le syndrome de Shy-Drager, le syndrome du désordre de mouvements périodiques des membres (PLMD), le syndrome des mouvements périodiques des membres dans le sommeil (PLMS), le

20 syndrome de Tourette , le syndrome des jambes sans repos (RLS).

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être utilisés comme médicaments ou pour fabriquer un médicament destiné(s) au traitement d'au moins une anomalie de mouvement ou un désordre moteur lié à la maladie de Parkinson, ladite anomalie de mouvement ou ledit désordre moteur étant en particulier choisi

25 parmi un tremblement au repos, une rigidité, une bradykinesie et une déficience des réflexes posturaux.

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être utilisés comme médicaments ou pour fabriquer un médicament destiné(s) à la prévention et/ou au traitement de troubles neurologiques se traduisant par des anomalies de mouvement

30 ou des désordres moteurs, associés à des traumatismes de la moelle épinière, en particulier dans le traitement des traumatismes spinaux. Au sens de la présente invention, on entend par traumatisme de la moelle épinière les pathologies aiguës ou chroniques qui ont une origine externe et qui détruisent les tractus et/ou les neurones

spinaux, et qui surviennent par exemple lors d'une chute, d'un choc, d'un écrasement ou d'un accident de la circulation.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être, notamment, utilisés comme médicaments ou pour fabriquer un médicament destiné(s) à la
5 prévention et/ou au traitement des troubles :

- liés à la schizophrénie, en particulier (i) dans la prévention et/ou le traitement des symptômes positifs ou négatifs et/ou (ii) dans la prévention et/ou le traitement de déficits mnésiques ;

- associés à la maladie de Parkinson, en particulier (i) dans la prévention et/ou
10 le traitement symptomatique des troubles moteurs, de la dépression et/ou des troubles cognitifs et/ou (ii) dans son traitement de fond (neuroprotecteur) ; et/ou

- liés à la maladie d'Alzheimer, en particulier (i) dans la prévention et/ou le traitement symptomatique des troubles cognitifs et/ou des troubles comportementaux (agressivité, dépression) et/ou (ii) dans son traitement de fond (neuroprotecteur).

15 L'utilisation des composés de formule générale (I), comme médicaments ou pour la préparation d'un médicament destiné(s) à traiter les affections, maladies ou syndrômes mentionnées ci-dessus fait partie intégrante de l'invention, et en particulier les composés de formule (I) choisis parmi les composés n°1 à 68 du tableau 1 ci-dessus.

20

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé de formule (I) selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé de formule (I) selon l'invention,
25 ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour
30 l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie
35 ou le traitement des affections, troubles, syndrômes ou maladies mentionnées ci-

dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les
5 granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application
10 topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention, en particulier un composé de formule (I) choisi parmi les composés n°1 à 68 du tableau 1 ci-dessus, sous forme de comprimé peut comprendre les composants
15 suivants :

Composé de formule (I) selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
20 Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration
25 journalière de 0,5 mg à 800 mg de principe actif par individu, plus particulièrement de 0,5 mg à 200 mg, selon la forme galénique.

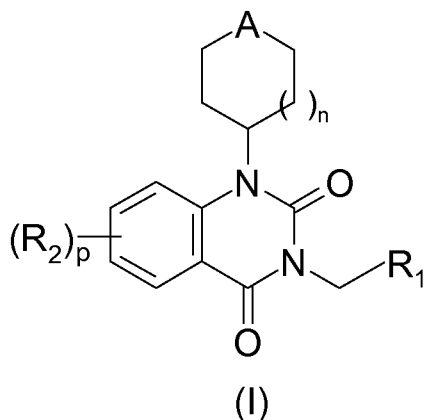
Il peut y avoir des cas où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés : de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique
30 habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement et/ou de prévention des affections, troubles, syndrômes
35 ou maladies indiquées ci-dessus qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'au moins un composé de formule (I) selon l'invention et/ou d'au moins

un de ses sels, hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle A représente soit un atome d'oxygène ou de soufre, soit une fonction sulfoxyde (fonction SO) ou une fonction sulfone (fonction SO₂) ;

➤ n représente la valeur 0, 1 ou 2 ;

10 ➤ R₂ représente un atome ou un groupe choisi parmi:

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- 15 • un groupe aryle, arylalkyle ou hétéroaryle,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle, éventuellement substitués par une fonction -NH₂, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) d'hydroxy, par un groupe alcynyle, par un groupe alcényle, par un groupe -NHC(O)Rb et/ou par un groupe -NHC(O)-NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous,
- 20 • un groupe -ORa, Ra étant défini ci-dessous,
- un groupe NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous,
- un groupe C(O)(C₁-C₆)alkyle,
- un groupe alcényle ou un groupe alcynyle, lesdits groupes étant
- 25 éventuellement substitués par au moins un hydroxy ou par au moins un atome d'halogène ;
- un groupe alkyl-S-,
- alkyl-S(O)-, et

- alkyl-S(O)₂-,

➤ p représente la valeur 1, 2 ou 3, étant entendu que lorsque p est égal à 2 ou à 3, alors les atomes R₂ ou les groupes R₂ peuvent être respectivement identiques ou différents;

- 5 ➤ R₁ représente un groupe aryle, arylalkyle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par (i) un atome R₃ ou un groupe R₃, ou par (ii) 2 ou 3 atomes et/ou groupes R₃, lesdits groupes ou atomes R₃ étant respectivement identiques ou différents,

sachant que R₃ représente:

- 10 ■ un atome d'hydrogène,
 ■ un atome d'halogène,
 ■ un groupe hydroxy,
 ■ un groupe cyano,
 ■ un groupe -SCF₃,
- 15 ■ un groupe nitro,
 ■ un groupe -S(O)₀₋₂-alkyle, un groupe -S(O)₀₋₂-hétérocycloalkyle, un groupe -O-SO₂-aryle ou O-SO₂-arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;
 ■ un groupe -alkyl-amino-alkyle ou un groupe -cycloalkyl-amino-alkyle, lesdits
- 20 groupe étant éventuellement substitués sur l'alkyle terminal,
 ■ un groupe sulfonamide éventuellement substitué,
 ■ un groupe aryle, arylalkyle ou hétéroaryle, ledit groupe étant monocyclique ou polycyclique et étant de plus éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un ou plusieurs atome(s)
- 25 d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un ou plusieurs groupe(s) (C₁-C₆)alcoxy,
 ■ un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 ■ un groupe (C₁-C₆) alkyle éventuellement substitué par :
- 30 - un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
 - un groupe aryle ou arylalkyle pouvant être substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) (C₁-C₆)alcoxy, par un ou plusieurs groupe(s) (C₁-C₆)alkyle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy,
- 35 - un groupe hétéroaryle,
 - un ou plusieurs groupe(s) hydroxy pouvant être substitué(s) par un

groupe aryle ou arylalkyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou

- un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un groupe CO(O)Ra, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle, Ra étant défini ci-dessous,

5

■ un groupe -C(O)NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous,

■ un groupe -C(O)ORc, ou un groupe -O-C(O)ORc, Rc étant défini ci-dessous,

■ un groupe (C₁-C₆) alcoxy, éventuellement substitué par :

- un groupe amino-alkyle, un groupe amino-cycloalkyle,

- un groupe cycloalkyle,

10

- un groupe hétérocycloalkyle,

- un groupe hétéroaryle monocyclique ou polycyclique,

- un ou plusieurs groupement(s) hydroxy,

- un ou plusieurs atome(s) d'halogène,

- un groupe (C₁-C₆) alcoxy,

15

- un groupe -C(O)ORc, Rc étant défini ci-dessous,

- un groupe -C(O)NRbRc, Rb et Rc étant définis ci-dessous, et/ou

- un groupe aryle ou arylalkyle, lui-même éventuellement substitué par

au moins un atome et/ou au moins un groupe, lesdits atome(s) et groupe(s)

étant choisi(s) parmi les atomes d'halogène, un groupe cyano, les (C₁-

20

C₆)alcoxy, les groupes -O-halogénoalkyle et les groupes halogénoalkyle,

■ un groupe -O-cycloalkyle, un groupe -O-aryle, -O- arylalkyle ,ou un groupe -

O-hétérocycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par :

- un groupe aryle ou arylalkyle, lui-même éventuellement substitué par

un ou plusieurs atome(s) d'halogène, ou par un groupe (C₁-C₆) alkyle,

25

- un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et/ou

- un groupe (C₁-C₆) alkyle, lui-même pouvant être substitué par un

groupe aryle ou arylalkyle,

■ un groupe -NH-CO-NH-aryle, un groupe -NH-CO-NH-arylalkyle , un groupe

-NH-CO-NH-hétéroaryle, ou un groupe -NH-CO-NH-(C₁-C₆) alkyle, lesdits aryle,

30

arylalkyle, hétéroaryle et alkyle étant éventuellement substitués par au moins un

atome et/ou au moins un groupe, lesdits atome(s) et groupe(s) étant choisi(s) parmi

les atomes d'halogène, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe hydroxy et les

groupes (C₁-C₆) alcoxy,

■ un groupe -N-(C₁-C₆) alkyle, le groupe (C₁-C₆) alkyle pouvant être substitué

35

par au moins un groupe aryle ou arylalkyle éventuellement substitué par au moins un

atome d'halogène et/ou par au moins un groupe SO₂, ou

■ un groupe -NH-C(O)-aryle , un groupe -NH-C(O)-aralkyle ou un groupe $\text{-NH-C(O)-hétéroaryle}$, lesdits groupes étant éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène ;

5 ➤ Ra représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{cycloalkyle}$, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par
10 un groupe aryle ou arylalkyle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un groupe -C(O)NRbRc , Rb et Rc étant définis ci-dessous,
- un groupe $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alcynyle}$,
- un groupe aryle ou arylalkyle,

15 ➤ Rb représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, cyano, amino, hétérocycloalkyle, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$, ou par un groupe aryle ou
20 arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène,
- un groupe $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyle}$,
- un groupe $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alcényle}$ ou alcynyle,
- un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$,
- un groupe aryle ou arylalkyle éventuellement substitué par un ou
25 plusieurs atome(s) d'halogène;

➤ Rc représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

➤ Sachant que dans les groupes -NRbRc , Rb et Rc peuvent former avec l'atome
30 d'azote un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle, ces derniers étant éventuellement substitués ;
sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide.

2. Composé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que n est
35 égal à 1 ;
sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que p représente la valeur de 1 ou 2, étant entendu que lorsque p est égal à 2 alors les combinaisons possibles sont soit (i) deux atomes R_2 , identiques ou différents, soit (ii) un atome R_2 et un groupe R_2 , soit (iii) deux groupes R_2 , identiques ou différents ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_2 représente un atome ou un groupe choisi parmi:

- un atome d'halogène,
- un atome d'hydrogène,
- un groupe nitro,
- un groupe cyano,
- un groupe aryle, arylalkyle ou hétéroaryle,
- un groupe (C_1-C_6) alkyle, éventuellement substitués par une fonction $-NH_2$, par un ou plusieurs groupe(s) d'hydroxy, par un groupe alcynyle, par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un groupe $-NHC(O)R_b$ avec R_b un groupe (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué, par un groupe $-NHC(O)-NR_bR_c$ avec R_b et R_c des atomes d'hydrogène et/ou par un groupe alcényle,
- un groupe $-OR_a$, R_a étant choisi parmi:
 - un atome d'hydrogène,
 - un groupe (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe aryle ou arylalkyle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un groupe $-C(O)NR_bR_c$,
 - un groupe (C_1-C_6)cycloalkyle,
 - un groupe (C_2-C_6)alcynyle,
 - un groupe aryl,
 - un groupe arylalkyle
- un groupe NR_bR_c , R_b étant choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un groupe (C_2-C_6) alcynyle et R_c étant un atome d'hydrogène, ou R_b et R_c forment avec l'atome d'azote un hétérocycloalkyle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;

- un groupe C(O)(C₁-C₆)alkyle, et
- un groupe alcényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

5

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₂ représente un atome ou un groupe choisi parmi:

- un atome d'halogène choisi parmi le brome, le fluor et l'iode,
- 10 • un atome d'hydrogène,
- un groupe nitro,
- un groupe cyano,
- un groupe aryle ou hétéroaryle choisi parmi le phényle et la pyridinyle,
- un groupe (C₁-C₆) alkyle, éventuellement substitués par une fonction
- 15 -NH₂, par un ou plusieurs groupe(s) d'hydroxy, par un groupe alcynyle, par un ou plusieurs atome(s) de fluor, par un groupe -NHC(O)Rb avec Rb un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué, par un groupe -NHC(O)-NRbRc avec Rb et Rc des atomes d'hydrogène et/ou par un groupe alcényle,
- 20 • un groupe -ORa, Ra étant choisi parmi:
 - un atome d'hydrogène,
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, par un ou plusieurs atome(s) de fluor, par un ou plusieurs groupe(s) hydroxy, par un groupe
 - 25 benzyle ou phényle, par un ou plusieurs groupe(s) cyano et/ou par un groupe -C(O)NRbRc, Rb et Rc étant des atomes d'hydrogène,
 - un groupe (C₁-C₆)cycloalkyle,
 - un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
 - 30 ○ un benzyle,
- un groupe NRbRc, Rb étant choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un groupe (C₂-C₆)alcynyle et Rc étant un atome d'hydrogène, ou Rb et Rc forment avec l'atome d'azote un hétérocycloalkyle, éventuellement substitué par un
- 35 groupe hydroxy ;
- un groupe C(O)(C₁-C₆)alkyle, et

- un groupe alcényle éventuellement substitué par au moins un atome de fluor ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

5 **6.** Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que p est égale à 2 et que les deux groupe(s) et/ou atome(s) R₂ sont choisis parmi :

- un atome d'halogène, et
- un groupe -ORa, Ra étant choisi parmi :

- 10
 - un atome d'hydrogène, et
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou par un groupe aryle;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

15 **7.** Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que p est égale à 2 et que les deux groupe(s) et/ou atome(s) R₂ sont choisis parmi :

- un atome de fluor, et
- un groupe -ORa, Ra étant choisi parmi :

- 20
 - un atome d'hydrogène, et
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) de fluor ou par un groupe phényle ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

25 **8.** Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₁ est un phényle ou une pyridinyle, éventuellement substitués par (i) un atome R₃ ou un groupe R₃ ou (ii) par deux atome(s) et/ou groupe(s) R₃, les combinaisons possibles étant alors :

- 30
 - soit deux atomes R₃, identiques ou différents,
 - soit un atome R₃ et un groupe R₃,
 - soit deux groupes R₃, identiques ou différents,

R₃ étant choisi parmi les groupes hydroxy et (C₁-C₆)alcoxy, lesdits groupes (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un groupe aryle ou arylalkyle, ledit groupe aryle ou arylalkyle étant lui-même éventuellement substitué par au moins un

35 atome d'halogène ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₁ est un phényle ou une pyridinyle, éventuellement substitués par (i) un atome R₃ ou un groupe R₃ ou (ii) par deux atome(s) et/ou groupe(s) R₃, les
5 combinaisons possibles étant alors :

- soit deux atomes R₃, identiques ou différents,
- soit un atome R₃ et un groupe R₃,
- soit deux groupes R₃, identiques ou différents,

R₃ étant choisi parmi les groupes hydroxy et (C₁-C₆)alcoxy, lesdits groupes (C₁-
10 C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un groupe benzyle, ledit groupe benzyle étant lui-même éventuellement substitué par au moins un atome de chlore ;
sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

10. Composé selon quelconque l'une des revendications précédentes,
15 caractérisé en ce qu'il s'agit du:

- composé n°1 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- composé n°2 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile ;
- 20 - composé n°3 : chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- composé n°4 : 3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-6-pyridin-4-yl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- composé n°5 : 6-bromo-3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione ;
- 25 - composé n°6 : 6-bromo-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°7 : 2-([3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy)propanenitrile
- 30 - composé n°8 : 2-([3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy)propanenitrile
- composé n°9 : ([3-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy)acétonitrile
- composé n°10 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 35 - composé n°11 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-thiopyran-4-

- yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile
- composé n°12 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile
 - composé n°13 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-hydroxy-1-(1-oxidotétrahydro-2H-
 - 5 thiopyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°14 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1,1-dioxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile
 - composé n°15 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile (isomère 1)
 - 10 - composé n°16 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile (isomère 2)
 - composé n°17 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile (isomère 1)
 - composé n°18 : {[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(1-oxidotétrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-
 - 15 2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acétonitrile (isomère 2)
 - composé n°19 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile - méthane (1:1) (énantiomère 1)
 - composé n°20 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile - méthane (1:1) (énantiomère 2)
 - 20 - composé n°21 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°22 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}-2-méthylpropanenitrile
 - composé n°23 : 2-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-
 - 25 1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy}-2-méthylpropanamide
 - composé n°24 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°25 : 6-(cyclopropylméthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 30 - composé n°26 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°27 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°28 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(prop-2-yn-1-ylamino)-1-(tétrahydro-2H-
 - 35 pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°29 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-

- 1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-carbonitrile
- composé n°30 : N-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]acétamide
 - composé n°31 : 1-[[3-(3,4-diméthoxybenzyl)-2,4-dioxo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]méthyl]urée
- 5
- composé n°32 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (énantiomère 1)
 - composé n°33 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (énantiomère 2)
- 10
- composé n°34 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°35 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1-méthylprop-2-yn-1-yl)amino]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°36 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-propoxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 15
- composé n°37 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-méthylpropoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°38 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-méthyléthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 20
- composé n°39 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°40 : 6-acétyl-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°41 : 6-(2,3-dihydroxypropoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 25
- composé n°42 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxypropoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°43 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 30
- composé n°44 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthényl-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°45 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(hydroxyméthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°46 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(1-hydroxy-1-méthylbut-3-yn-1-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- 35
- composé n°47 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-hydroxyéthyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione

- 4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
- composé n°48 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°49 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-éthoxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 5 - composé n°50 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(2-fluoroéthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°51 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 10 - composé n°52 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°53 : 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°54 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 15 - composé n°55 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1R)-1-méthylpropyl]oxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°56 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-1-méthylpropyl]oxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 20 - composé n°57 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluorométhyl)éthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°58 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-[(1S)-2-fluoro-1-méthyléthoxy]-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°59 : 6-(2,2-difluoroéthényl)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 25 - composé n°60 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-6-(fluorométhyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°61 : 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-6-hydroxy-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - 30 - composé n°62 : 6-(benzyloxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°63 : 6-(2,2-difluoroéthoxy)-3-(3,4-diméthoxybenzyl)-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°64 : 3-[4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzyl]-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline
 - 35 -2,4(1H,3H)-dione

- composé n°65 : 3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°66 : 3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-nitro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°67: 6-amino-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione
 - composé n°68: 6-[(1,3-difluoropropan-2-yl)oxy]-7-fluoro-3-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione;
- 10 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

11. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15

12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20

13. Utilisation d'au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 comme médicament ou pour la préparation d'un médicament.

14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention d'au moins une maladie inflammatoire ou immuno-inflammatoire.

25

15. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD), la rhinite allergique, les allergies, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la myasthénie grave, la dermatite atopique, le psoriasis, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète et la sclérose en

30

plaques.

16. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des phénomènes de rejets lors d'une transplantation et/ou des réactions immuno-inflammatoires suite à une transplantation, au traitement et/ou à la prévention de certains types de cancers tels que l'ostéosarcome et l'adénocarcinome, au traitement et/ou à la prévention des maladies de l'os telles que l'ostéopénie et l'ostéoporose, au traitement et/ou à la prévention de l'insuffisance rénale aiguë, au traitement et/ou à la prévention de la douleur, la douleur neuropathique et la douleur viscérale.

17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention d'au moins une maladie cardiovasculaire et/ou à prévenir l'apparition d'au moins une maladie cardiovasculaire.

18. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la maladie cardiovasculaire est choisie parmi (i) les maladies coronaires, (ii) les maladies du muscle cardiaque, (iii) les maladies des valves cardiaques, (iv) les maladies du péricarde, (v) les maladies du rythme cardiaque et les maladies de la conduction cardiaque et (vi) les maladies des vaisseaux.

19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné à traiter et/ou à prévenir l'apparition de l'infarctus du myocarde, les dysfonctions cardiaques contractiles consécutives à un infarctus du myocarde, les maladies associées à des lésions de reperfusion du muscle cardiaque et/ou squelettique, l'hypertension pulmonaire, la fibrose hépatique, la resténose artérielle après angioplastie avec ou sans pose de stent, l'athérosclérose et ses complications, la rupture de plaque, l'anévrisme et les maladies coronaires, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies dilatées et les myocardites d'origine virale et/ou bactérienne.

20. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de désordre(s) lié(s) au système nerveux central et/ou lié(s) au système nerveux périphérique.

5

21. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de désordre(s) psychiatrique(s) et/ou de désordre(s) neurologique(s).

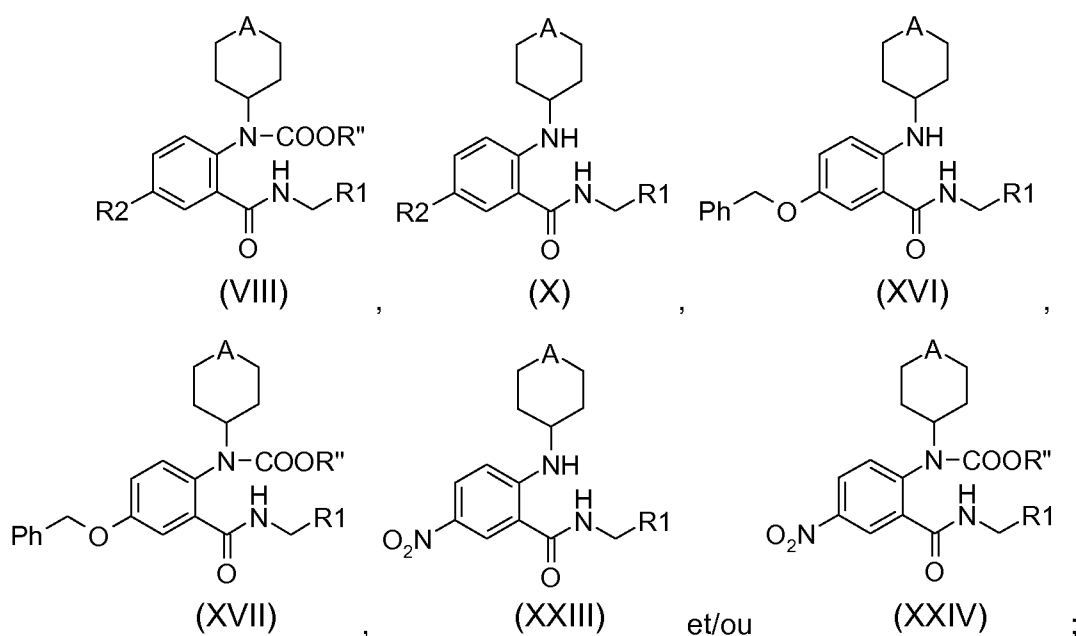
10

22. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisé en ce que (i) le désordre psychiatrique est choisi parmi l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses, les troubles liés à la schizophrénie, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques, les troubles liés à l'utilisation
15 de substances psychotropes, dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et/ou la dépendance nicotinique, la migraine, le stress, les troubles liés à des maladies d'origine psychosomatique, les crises d'attaques de panique, l'épilepsie, les troubles
20 mnésiques, les troubles cognitifs, les démences séniles, les troubles liés à la maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de l'attention ou de la vigilance, l'ischémie, les troubles liés aux traumatismes crâniens, les troubles liés aux maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques, incluant la chorée et la chorée de Huntington et en ce que (ii) le trouble neurologique, pouvant se traduire par des
25 anomalies de mouvement ou des désordres moteurs, est associé à une pathologie choisie parmi les dyskinésies, la maladie de Parkinson, le syndrome parkinsonien post-encéphalitique, les dystonies dopa-sensible, le syndrome de Shy-Drager, le syndrome du désordre de mouvements périodiques des membres (PLMD), le syndrome des mouvements périodiques des membres dans le sommeil (PLMS), le
30 syndrome de Tourette, le syndrome des jambes sans repos (RLS).

23. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comme médicament ou pour la préparation d'un médicament destiné au

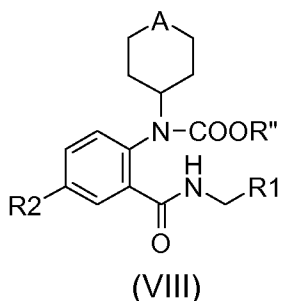
traitement et/ou à la prévention de troubles neurologiques se traduisant par des anomalies de mouvement ou des désordres moteurs, associés à des traumatismes de la moelle épinière.

- 24.** Procédé de synthèse d'un composé selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il met en œuvre un intermédiaire de formule :



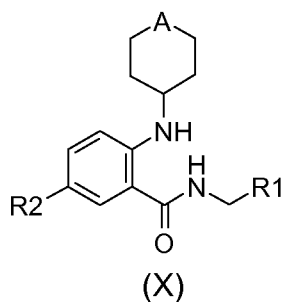
Dans lequel A, R₁, R₂, R'' sont définis selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 10.

- 25.** Composé de formule :



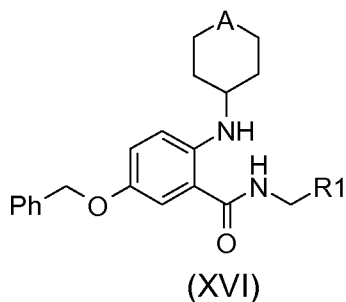
caractérisé en ce que R₂ et A sont tels que définis dans la revendication 1 et
que R'' est un groupe (C₁-C₆) alkyle ou un groupe aryle substitué.

26. Composé de formule :



caractérisé en ce que R1, R2 et A sont tels que définis dans la revendication 1.

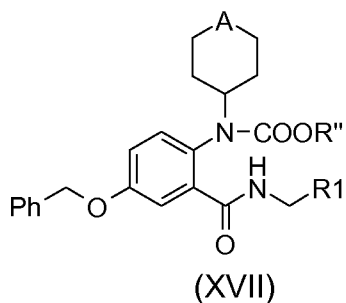
27. Composé de formule :



5

caractérisé en ce que R1 et A sont tels que définis dans la revendication 1.

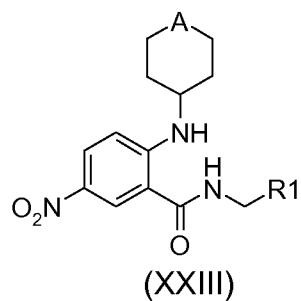
28. Composé de formule :



caractérisé en ce que R1 et A sont tels que définis dans la revendication 1 et R''

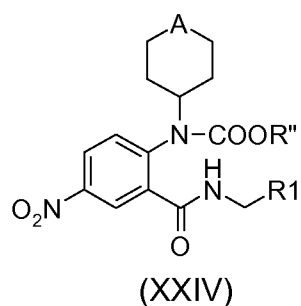
10 est un groupe (C₁-C₆) alkyle ou un groupe aryle substitué.

29. Composé de formule :



caractérisé en ce que R1 et A sont tels que définis dans la revendication 1.

30. Composé de formule :



- 5 caractérisé en ce que R1 et A sont tels que définis dans la revendication 1 et R'' est un groupe (C₁-C₆) alkyle ou un groupe aryle substitué.