(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2004-523546
(P2004-523546A)
(43)公表日　平成16年8月5日(2004.8.5)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 239/96	C07D 239/96	4C063
A61K 31/517	A61K 31/517	4C065
A61K 31/519	A61K 31/519	4C086
A61K 31/5377	A61K 31/5377	
A61P 1/02	A61P 1/02	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 445 頁）　最終頁に続く

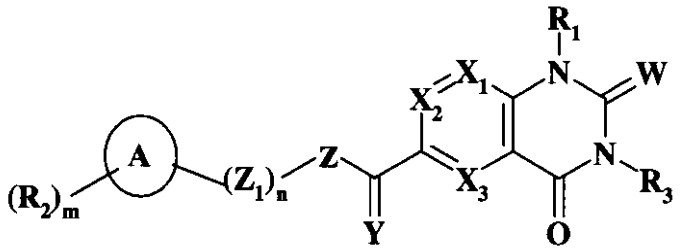
(21)出願番号　特願2002-564505(P2002-564505)
(86)(22)出願日　平成14年2月11日(2002.2.11)
(85)翻訳文提出日　平成15年8月13日(2003.8.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/001979
(87)国際公開番号　WO2002/064572
(87)国際公開日　平成14年8月22日(2002.8.22)
(31)優先権主張番号　60/268,661
(32)優先日　平成13年2月14日(2001.2.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　391011308
ワーナー－ランバート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー
WARNER－LAMBERT　COMPANY LLC
アメリカ合衆国ニュージャージー州　０７９５０，モーリス・プレインズ，テーバー・ロード　２０１
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100080355
弁理士　西村　公佑
(74)代理人　100105290
弁理士　三輪　昭次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＭＭＰ－１３阻害剤としてのキナゾリン類

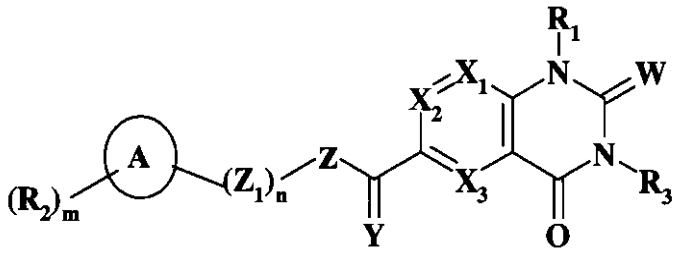
(57)【要約】
式（Ｉ）
【化１】



(I)

の化合物から選択される化合物であって、式中、R_1は水素、アミノ、アルキル、アルケニル、アミノアルキル、アリール、アリールアルキル、複素環およびシクロアルキルアルキルから選択され、場合により置換されており、Ｗは酸素、イオウまたは＝Ｎ－Ｒ'を示し、ここでＲ’は明細書に記載するとおり定義され、X_1、X_2およびX_3は窒素または－Ｃ－R_6であり、ここでR_6は明細書に記載したとおり定義され、Ｙは酸素、イオウ、－ＮＨまたは－Ｎ（C_1－C_6）アルキルを示し、Ｚは酸素、イオウ、－ＮR_7ただしR_7が明細書に記載されたとおり定義されるもの、および場合により炭素原子を示し、ｎは１～８の整数であり、Z_1は－Ｃ$R_8$$R_9$であり、ここで$R_8$および$R_9$は明細書に記載するとおり定

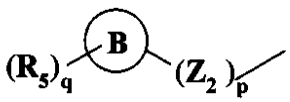
【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、
R_1は下記：
水素、アミノ、
（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、（C_3－C_6）アルキニル、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、複素環基、および３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、ただしこれらの基は未置換であるか、またはアミノ、（C_1－C_6）アルキル、シアノ、ハロ（C_1－C_6）アルキル、C(＝O)OR_4、OR_4およびSR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換されたもの、
から選択される基を示し；
Wは酸素原子、イオウ原子または基＝N－R'、ただしR'は（C_1－C_6）アルキル、ヒドロキシルまたはシアノである、を示し；
X_1、X_2およびX_3は相互に独立して窒素原子または基－C－R_6を示し、ここでR_6は水素、（C_1－C_6）アルキル、アミノ、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ、ヒドロキシル、（C_1－C_6）アルコキシおよびハロゲンから選択される基を示すが、ただし、基X_1、X_2およびX_3の２つより多くが同時に窒素原子を示すことはなく；
Yは酸素原子、イオウ原子、－NHおよび－N（C_1－C_6）アルキルから選択される基を示し；
Zは下記：
酸素原子、イオウ原子、
または基－NR_7、ただしR_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示すもの、
を示し、そして、
Yが酸素原子、イオウ原子または基－N（C_1－C_6）アルキルである場合は、Zは場合により未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、芳香族または非芳香族の複素環基またはシクロアルキルで置換された炭素原子を示し、
ｎは１～８の整数であり、
Z_1は－CR_8R_9を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、ハロ（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、アミノ、OR_4、SR_4またはC(＝O)OR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される基であり、そして、
ｎが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_1は場合により多重結合１個以上を含み、
そして／または炭化水素鎖Z_1の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるかもしくは（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、

そして炭化水素鎖Z_1の炭素原子の１つが、未置換であるかまたは酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子で置き換えられている場合は、基－Ｃ(＝Ｙ)－Ｚ－は場合により式（Ｉ）内に存在しなくてもよく、
Ａは下記：
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む芳香族または非芳香族の５員または６員の単環、および、
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む同じかまたは異なっていてよい芳香族または非芳香族の５員または６員の環２個を有する２環、
から選択される基を示し、
ｍは０～７の整数であり、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、SCF_3、－CF_3、－OCF_3、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_{10}、－SR_{10}、－SOR_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および－$X_4$－$R_{12}$から選択され、ここで、
X_5は酸素、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素または（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素から選択される基であり、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_4は単結合、－CH_2－、酸素原子、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素原子または（C_1－C_6）アルキル基で置換された窒素原子から選択される基であり、
R_{12}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかもしくは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族もしくは非芳香族の複素環もしくは非複素環の５員または６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含み、
R_3は下記：
水素、
（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、（C_3－C_6）アルキニル、ただしこれらの基は未置換であるかまたはアミノ、シアノ、ハロ（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、－Ｃ(＝Ｏ)$OR_{10}R_{11}$、－Ｃ(＝Ｏ)NR_{10}、OR_{10}およびSR_{10}、ただしここでR_{10}およびR_{11}は同じかもしくは異なっていて、水素または（C_1－C_6）アルキルを示す、から選択される同じかもしくは異なっていてよい基１つ以上で置換されたもの、
および下記式：
【化２】



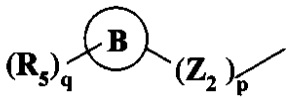
から選択される基を示し；
ここで、ｐは０～８の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、（C_1－C_6）アルキル、フェニル、ハロ（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、アミノ、OR_4、SR_4および－Ｃ(＝Ｏ)OR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により多重結合１つ以上を含み、
そして／または炭化水素鎖Z_2の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子、未置換であるかもしくは（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子、またはカルボニル基で置き換えられていてよく、

Ｂは下記：
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む芳香族または非芳香族の５員または６員の単環、および、
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む同じかまたは異なっていてよい芳香族または非芳香族の５員または６員の環２個を有する２環、
から選択される基を示し、
ｑは０～７の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_k NR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_k SO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_k C(=O)OR_{15}$、－（$CH_2$）$_k$Ｃ（＝Ｏ）$OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$C(=O)OR_{18}$、－$X_7(CH_2)_k C(=O)NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_k C(=O)NR_{15}R_{16}$、－$R_{19}$－$C(=O)OR_{15}$、－$X_6$－$R_{20}$および－$C(=O)$－$R_{21}$－$NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：
X_7は酸素原子、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素原子または（C_1－C_6）アルキル基で置換された窒素原子から選択される基であり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
R_{18}は（C_1－C_6）アルキル、－R_{21}－$NR_{15}R_{16}$、－R_{21}－NR_{15}－$C(=O)$－R_{21}－$NR_{16}R_{17}$および－$C(=O)O$－R_{21}－$NR_{15}R_{16}$から選択される基であり、ここでR_{21}は直鎖または分枝鎖の（C_1－C_6）アルキレン基であり、そしてR_{15}、R_{16}およびR_{17}は前述の通り定義され、
R_{19}は（C_3－C_6）シクロアルキル基を示し、
X_6は単結合、－CH_2－、酸素原子、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素原子または（C_1－C_6）アルキル基で置換された窒素原子から選択される基であり、
R_{20}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、テトラゾール、アミノおよび－$C(=O)OR_4$、ただしR_4が水素もしくは（C_1－C_6）アルキルを示す、から選択される同じかもしくは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族もしくは非芳香族の複素環もしくは非複素環の５員もしくは６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含むが、
ただし、X_1が窒素原子である場合は、X_2はメチル基でまたはＮＨ－CH_3で置換された炭素原子を示すこととはできない］の化合物より選択される化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項２】
R_1は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキルまたは３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキルを示し、
Ｗは酸素原子またはイオウ原子を示し、
X_1は窒素原子または－Ｃ－R_6ただしR_6が水素原子を示すものを示し、
X_2およびX_3は各々－Ｃ－R_6ただしR_6が水素原子を示すものを示し、
Ｙは酸素原子を示し、
Ｚは酸素原子またはR_7が水素原子を示す－NR_7を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項３】

nは１～６の整数であり、
Z_1は－CR_8R_9、ただしR_8が水素原子を示しR_9が水素原子またはメチル基を示すものを示し、そして、
nが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_1は場合により２重結合を含み、
あるいは、炭化水素鎖Z_1中の炭素原子の１つは酸素原子または未置換であるかもしくは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子で置き換えられていてよく、
Aはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、ピペリジル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリルおよびインドリルから選択される基を示し、
mは０～７の整数を示し、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－CN、－CF_3、－OCF_3、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_{10}、－SR_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および－$X_4$－$R_{12}$から選択され、ここで：
X_5はO、SまたはNHを示し、
kは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_4は－CH_2－または酸素原子を示し、
R_{12}は未置換であるか、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかまたは異なっていてよい、基１個以上で置換されたフェニル基を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。

【請求項４】
R_3は水素、（C_1－C_6）アルキルまたは下記式：

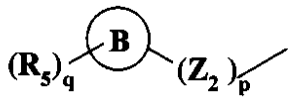
【化３】



（式中、pは０～３の整数である）の基を示し、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、メチルまたはフェニルから選択される基を示し、そして、
pが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_2は場合により２重結合１個を含み、
あるいは、炭化水素鎖Z_2中の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、未置換であるかもしくは（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子またはカルボニル基で置き換えられていてよく、
Bはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
qは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、CN、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および－$(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：

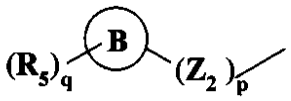
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択される、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項５】
R_1は下記：
水素、アミノ、
（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、（C_3－C_6）アルキニル、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、複素環基、および３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、ただしこれらの基は未置換であるか、もしくはアミノ、（C_1－C_6）アルキル、シアノ、ハロ（C_1－C_6）アルキル、Ｃ(＝Ｏ)ＯR_4、ＯR_4およびＳR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換されたもの、
から選択される基を示し；
Ｗは酸素原子、イオウ原子または基＝Ｎ－Ｒ'、ただしＲ'は（C_1－C_6）アルキル、ヒドロキシルまたはシアノである、を示し；
X_1は窒素原子または基－Ｃ－R_6を示し、ここでR_6は水素原子を示し、
X_2およびX_3は相互に独立して基－Ｃ－R_6を示し、ここで、R_6は水素、（C_1－C_6）アルキル、アミノ、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される基を示し、
Ｙは酸素原子を示し、
Ｚは酸素原子または基－ＮR_7を示し、ここでR_7は水素および（C_1－C_6）アルキルから選択される基を示し、
ｎは１～６の整数であり、
Z_1は－ＣR_8R_9を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシルから選択される基を示し、そして、
ｎが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_1は場合により多重結合１個以上を含み、
または炭化水素鎖Z_1の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるかもしくは（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
Ａはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｍは０～３の整数を示し、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣF_3、－ＯＣF_3、－Ｎ$R_{10}R_{11}$、－ＯR_{10}、－ＳR_{10}、－ＳO_2R_{10}、－$(CH_2)_k$ＳO_2Ｎ$R_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_k$Ｃ(＝Ｏ)ＯR_{10}、－$(CH_2)_k$Ｃ(＝Ｏ)ＯR_{10}、－$X_5(CH_2)_k$Ｃ(＝Ｏ)Ｎ$R_{10}R_{11}$、－$(CH_2)_k$Ｃ(＝Ｏ)Ｎ$R_{10}R_{11}$および－X_4－R_{12}から選択され、ここで：
X_5はＯ、ＳまたはＮＨを示し、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_4は－CH_2－または酸素原子を示し、
R_{12}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される同じかもしくは異なっていてよい、基１個以上で置換されたフェニル基を示し

、
R_3は水素、（C_1－C_6）アルキルおよび下記式：
【化４】



の基から選択される基を示し、
ここでｐは０～６の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により多重結合１個以上を含み、
または炭化水素鎖Z_2の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるかもしくは（C_1－C_6）アルキルで置
換された窒素原子で置き換えられていてよく、
Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_k NR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_k SO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_k C(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_k C(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_k C(=O)NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_k C(=O)NR_{15}R_{16}$および－$X_6$－$R_{20}$から選択され、ここで：
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_6は単結合、－CH_2－、酸素原子または未置換であるか酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子を示し、
R_{20}は未置換であるか、もしくは（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族または非芳香族の複素環または非複素環の５員または６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含む、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項６】
R_1は水素、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、（C_3－C_6）アルキニル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキルおよび３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキルから選択される基を示し、
Ｗは酸素原子またはイオウ原子を示し、
X_1は窒素原子または－ＣＨ基を示し、
X_2およびX_3は－ＣＨ基を示し、
Ｙは酸素原子、イオウ原子、－ＮＨおよび－Ｎ（C_1－C_6）アルキルから選択される基を

示し、
Ｚは酸素原子または－ＮＨ基を示し、
ｎは１～３の整数であり、
Z_1は－CR_8R_9を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシから選択される基であり、そして、
ｎが２以上である場合は炭化水素鎖Z_1は場合により２重結合１個を含み、
または炭化水素鎖Z_1の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子または－ＮＨ基で置き換えられていてよく、
Ａはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｍは０～３の整数を示し、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－OCF_3、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_{10}、－SR_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および－$X_4$－$R_{12}$から選択され、ここで：
X_5はＯ、ＳまたはＮＨを示し、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_4は－CH_2－または酸素原子を示し、
R_{12}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される同じかまたは異なっていてよい、基１個以上で置換されたフェニル基を示し、
R_3はメチルおよび下記式：
【化５】



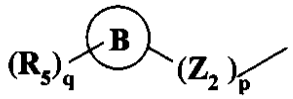
の基から選択される基を示し、
ここでｐは０～３の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により２重結合１個を含み、
または炭化水素鎖Z_2の炭素原子の１つは酸素原子、もしくは未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および－$X_6$－$R_{20}$から選択され、ここで：
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、

kは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_6は単結合、－CH_2－、酸素原子または未置換であるか酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子を示し、
R_{20}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかもしくは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族もしくは非芳香族の複素環もしくは非複素環の５員もしくは６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含む、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。

【請求項７】

R_1は水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、アリール（C_1－C_6）アルキル、３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキルを示し、
Ｗは酸素原子を示し、
X_1は－ＣＨ基または窒素原子を示し、そしてX_2およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示し、
Ｙは酸素原子を示し、
Ｚは酸素原子または－ＮＨ基を示し、
ｎは１～３の整数であり、
Z_1は－CR_8R_9を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素およびメチルから選択される基を示し、そして、
ｎが２以上である場合は炭化水素鎖Z_1は場合により２重結合１個を含み、
または炭化水素鎖Z_1の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子または－ＮＨ基で置き換えられていてよく、
Ａはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリルおよび１，３－ベンゾジオキソリルから選択される基を示し、
ｍは０～３の整数を示し、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－OCF_3、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_{10}、－SR_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および－$(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$から選択され、ここで：
X_5はＯ、ＳまたはＮＨを示し、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
R_3は下記式：

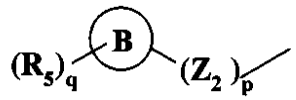
【化６】



の基を示し、
ここでｐは０～３の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素およびメチルから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_2は場合により２重結合１個を含み、
または炭化水素鎖Z_2の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかもしくは酸素原子１個もしくは２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1－C_6）アルキル

で置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリルおよび１，３－ベンゾジオキソリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、$-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、$-N(R_{15})C(=O)R_{16}$、$-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、$-N(R_{15})SO_2R_{16}$、$-N(SO_2R_{15})_2$、$-OR_{15}$、$-S(O)_{k1}R_{15}$、$-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$、$-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、$-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、$-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、$-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$、$-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および$-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択される、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項８】
R_1が水素原子または（C_1－C_6）アルキル基を示すことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項９】
Ｗは酸素原子を示し、
Ｙは酸素原子を示し、
ＺはＮＨ基を示し、
Z_1はメチレン基を示し、
そして、ｎが１である、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項１０】
X_1は－ＣＨ基または窒素原子を示し、
そしてX_2およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項１１】
X_1およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示し、
そしてX_2は－ＣＨ基または窒素原子を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項１２】
X_1およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示し、
そしてX_2は窒素原子を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項１３】
Ａはフェニル、ピリジル、１，３－ベンゾジオキソリルおよびベンゾフラザニルから選択される基を示し、
ｍは０または１であり、

そして、R_2は（C_1－C_6）アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンおよび（C_1－C_6）チオアルコキシから選択される基を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項１４】
R_3が下記式：
【化７】



の基を示し、
ここで、ｐは１であり、
Z_2はメチレン基を示し、
Ｂはフェニル、ピリジル、１，３－ベンゾジオキソリルおよびベンゾフラザニルから選択される基を示し、
ｑは０～２の整数であり、
そしてR_5はハロゲン、ＣＮ、－$(CH_2)_k NR_{15}R_{16}$、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－$(CH_2)_k SO_2 NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_k C(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_k C(=O)NR_{15}R_{16}$および－$X_6$－$R_{20}$から選択され、ここで：
ｋは０～１の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
R_{15}およびR_{16}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_6は結合を示し、
R_{20}は酸素および窒素から選択されるヘテロ原子３～４個を含み、場合によりメチル基またはオキソ基で置換された５員の複素環を示す、
ことを特徴とする請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩。
【請求項１５】
下記物質：
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（４－ピリジルメチル）アミド、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－チエニルメチル）アミド、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（３－ピリジルメチル）アミド、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－クロロベンジルアミド、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メチルベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－

６－カルボン酸ベンジルアミド、
メチル４－（｛［１－（３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－イル）メタノイル］アミノ｝メチル）ベンゾエート、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（４－ピリジルメチル）アミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－フェネチル－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－メトキシベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
３－（１－ナフタレン－１－イルエチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
２，４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド、
２，４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－クロロベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－クロロベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－ベンジル－１－エチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－ベンジル－１－シクロプロピルメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、

３－ベンジル－１－イソブチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（（Ｅ）－３－フェニルアリル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
ベンジル３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
ベンジル３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
４－ピリジルメチル３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
４－ピリジルメチル３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
ベンジル１－ベンジル－２，４－ジオキソ－３－ピリジン－４－イルメチル－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
４－ピリジルメチル２，４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
４－ピリジルメチル３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
ベンジル３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート、
４－ピリジルメチル３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート、
３－ベンジル－４－オキソ－２－チオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
４－［６－（４－ヒドロキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－ジメチルカルバモイル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（４－メチルカルバモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－アリル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（２－ピロール－１－イル－エチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（プロパ－２－インイ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（３－メチル－ブタ－２－エンイ）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－ピリジン－２－イルメチル－１，２，３，４－テトラヒ

ドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－カルバモイルメチル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－ピリジン－３－イルメチル－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（１－メチル－ピペリジン－３－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（２－メトキシ－エチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－シクロプロピルメチル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－シクロヘキシルメチル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（３－フェニル－プロピル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－［２－（４－ジエチルアミノ－フェニル）－２－オキソ－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
エチル［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－アセテート、
３－（２－ヒドロキシ－エチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－プロピオネート、
３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－プロピオン酸、
エチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－ブチレート、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－酪酸、
メチル｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－アセテート、
｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－酢酸、
３－（４－ジメチルカルバモイルメチル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［（Ｅ）－３－（ピリジン－３－イル）－アリル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルア

ミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［（Ｅ）－３－（ピリジン－４－イル）－アリル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（４－スルファモイル－ベンジル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－メタンスルホニル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、
３－［４－（２－ジメチルアミノ－エチルスルファモイル）－ベンジル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、
メチル３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
（Ｅ）メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－ブタ－２－エノエート、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－ブタ－２－エン酸、
メチル５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フラン－２－カルボキシレート、
５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フラン－２－カルボン酸、
メチル５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－チオフェン－２－カルボキシレート、
５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－チオフェン－２－カルボン酸、
１－メチル－３－（４－ニトロ－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－アミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ジメチルアミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－アセチルアミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－［４－（Ｎ，Ｎ－メチルスルホニルアミノ）－ベンジル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－ベンゾフラザン－５－イルメチル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－［２－（４－フルオロフェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４‐メトキシ－ベンジルアミド、

３－（２－ベンゼンスルホニル－エチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－フルオロ－４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル２－クロロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
２－クロロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－３－［４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル２－ヒドロキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
２－ヒドロキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－メチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ヒドロキシ－ベンジルアミド、
メチル４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、

メチル４－［１－メチル－６－（４－メチルスルファニル－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［１－メチル－６－（４－メチルスルファニル－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル４－［１－メチル－２,４－ジオキソ－６－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルカルバモイル）－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
メチル４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル４－｛６－［（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
４－｛６－［（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
メチル４－［１－エチル－６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［１－エチル－６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－ヒドロキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（３－ピリジン－４－イル－アリル）－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
メチル４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
メチル（４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－フェニル）－アセテート、
（４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－フェニル）－酢酸、
メチル４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（１－オキシ－ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝ベンゾエート、
４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（１－オキシ－ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
メチル｛６－［（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－１－イル｝－アセ

テート、
｛６－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－３－ベンジル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－１－イル｝酢酸、
メチル４－｛６－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
４－｛６－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－スルファモイル－ベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸［３－（ピリジン－４－イルスルファニル）－プロピル］－アミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（４－モルホリン－４－イル－ブチル）－アミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ベンジル－ピペリジン－４－イル）－アミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ヒドロキシ－ベンジルアミド、
エチル（４－｛［（３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－フェノキシ）－アセテート、
（４－｛［（３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－フェノキシ）－酢酸、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ジメチルカルバモイルメトキシ－ベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（３－フェニル－アリル）－アミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－シアノ－ベンジルアミド、
４－｛［（３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－安息香酸、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ジメチルカルバモイル－ベンジルアミド、
３－（４－ジメチルアミノ－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－［４－（Ｎ－メチルスルホニルアミノ）－ベンジル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
ｔ－ブチル｛５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ピリジン－２－イル｝－カーバメート、
３－（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、
１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、

３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－ベンジル－１－メチル－６‐（３－フェニル－プロピオニル）－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（Ｅ）－３－ピリジン－４－イルアリルエステル、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（Ｅ）－３－ピリジン－３－イルアリルエステル、
３－ベンジル－１－メチル－６－［２－（ピリジン－４－イルスルファニル）－アセチル］－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン、
３－（４－アミノメチル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（２’－シアノ－ビフェニル－４－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル４’－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ビフェニル－２－カルボキシレート、
４’－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ビフェニル－２－カルボン酸、
エチル２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル

－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ジメチルアミノエチルエステル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ジメチルアミノエチルエステル、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－フェニル｝－酢酸、
１－メチル－３－（１－ナフタレン－１－イル－エチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
１－エチル－３－（３－フルオロ－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
１－エチル－３－（３－フルオロ－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－

１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート（２－ヒドロキシ－エチル）－トリメチルアンモニウム、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半カルシウム塩、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半マグネシウム塩、
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
ｔ－ブチル１－｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－シクロプロパンカルボキシレート、
１－｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－シクロプロパンカルボン酸、
３－ベンジル－６－ベンジルスルファニル－１－メチル－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン、
３－ベンジル－１－メチル－６－フェニルメタンスルフィニル－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン、
３－ベンジル－１－メチル－６－フェニルメタンスルホニル－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸ｔ－ブトキシカルボニルメチルエステル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸ジメチルアミノ－ジメチル－プロピルエステル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸ジメチルアミノ－メチル－プロピルエステル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ジメチルアミノ－エチルエステル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸クロロメチルエステ

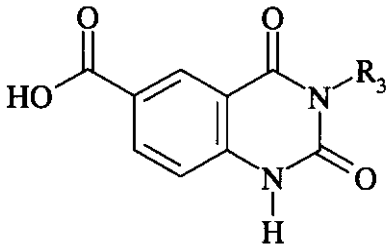
ル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－１－ブタノイルオキシメチルエステル、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－アミノ－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル塩酸塩、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル、および
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－（２－アミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル
である請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。
【請求項１６】
下記物質：
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、
４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－２,４－ジオキソ－３－［４－（５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル］－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半カルシウム塩、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ］－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
１－メチル－２,４－ジオキソ－３－［４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル２－ヒドロキシ４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
４－｛６－［（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
２－ヒドロキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、

３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
４－ピリジルメチル　３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
メチル４－｛６－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
１－メチル－３－［４－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－フルオロベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］フェニル｝－シクロプロパンカルボン酸、
４－ピリジルメチル　３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ジメチルカルバモイル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル－３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－３－（４－メチルカルバモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（４－ヒドロキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－（４－クロロベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン

－６－カルボン酸　（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－３－［４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
４－ピリジルメチル　３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－ピリジン－４－イルメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－アミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（４－ニトロ－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ］－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（４－スルファモイル－ベンジル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－｛１－メチル－２，４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
３－（３－フルオロ－４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
４－［１－エチル－６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（２′－シアノ－ビフェニル－４－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［１－メチル－６－（４－メチルスルファニル－ベンジルカルバモイル）－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
４－｛６－［（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
メチル２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－　１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエ

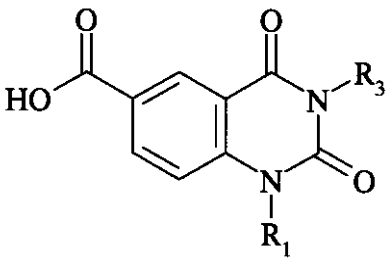
ート、
３－（４－アセチルアミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－ジメチルカルバモイルメチル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル　３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］フェニル｝－酢酸、
（４－｛１－メチル－２，４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－フェニル）－酢酸、
３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　４－メトキシベンジルアミド、
メチル｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］フェニル｝－アセテート、
３－（３－フルオロベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
２，４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル４－｛１－メチル－２，４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１，４－ジヒドロ｝－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ］－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半マグネシウム塩、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－［４－（Ｎ－メチルスルホニルアミノ）－ベンジル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
エチル２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、

３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、および
３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
である請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。
【請求項１７】
下記式（III）：
【化８】



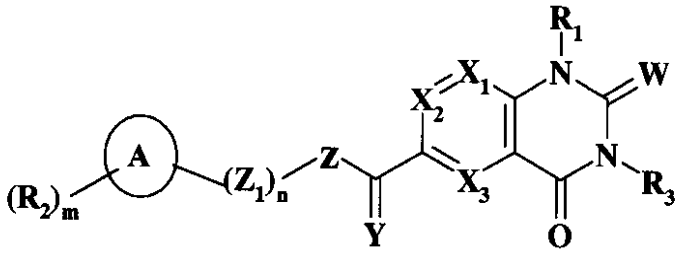
(III)

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の中間体化合物。
【請求項１８】
下記式（IV）：
【化９】



(IV)

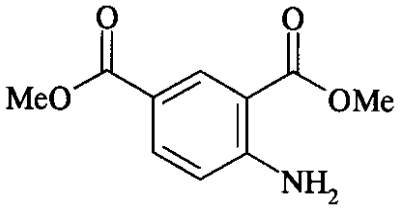
［式中、R_1～R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の中間体化合物。
【請求項１９】
下記式（Ｉ）：
【化１０】



(I)

［式中、R_2、R_3、Z_1、Ａ、ｎおよびｍは請求項１において定義したとおりであり、R_1はＨであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＹはＯであり、Ｚは－Ｎ－R_7であり、そしてＷはＯである］の化合物の製造方法であって、
該方法は、下記式（II）：

【化１１】



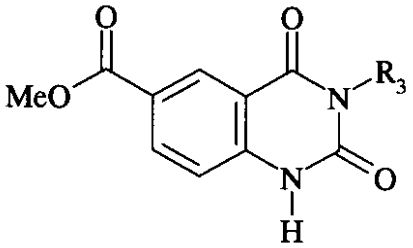
(II)

の化合物をピリジンおよび下記式（Ｖ）：

Ｏ＝Ｃ＝Ｎ－Ｒ$_3$　　（Ｖ）

［式中、Ｒ$_3$は請求項１において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより下記式（VI）：

【化１２】

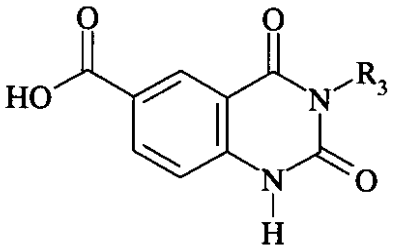


(VI)

［式中、Ｒ$_3$は前述の定義のとおりである］の化合物とし、

その後、式（VI）の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて下記式（III）：

【化１３】

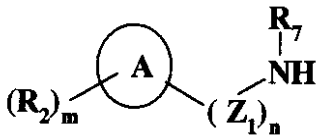


(III)

［式中、Ｒ$_3$は前述の定義のとおりである］の化合物とし、

該式（III）の化合物をＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：

【化１４】



(VII)

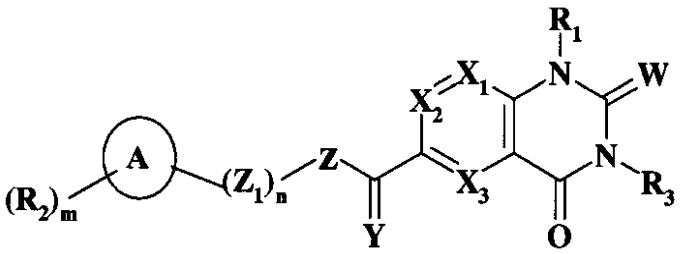
［式中、Ｒ$_7$は水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ，Ｒ$_2$、Ｚ$_1$、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより、Ｒ$_1$が水素であり、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$およびＸ$_3$はＣＨであり、ＹはＯであり、ＺはＮ－Ｒ$_7$であり、ＷはＯであり、そしてＡ、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｚ$_1$、ｍおよびｎは前述のとおり定義される式（Ｉ）の化合物とする

ことを包含することを特徴とする、上記の方法。

【請求項２０】

下記式（Ｉ）：

【化１５】

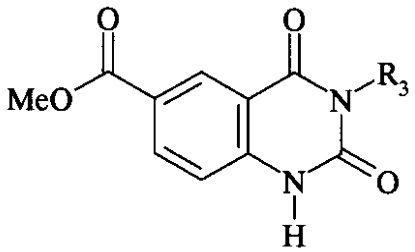


(I)

［式中、R_1、R_2、R_3、A、Z_1、mおよびnは請求項１において定義したとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯでありそしてＺはＮ－R_7である］の化合物の製造方法であって、

該方法は、下記式（VI）：

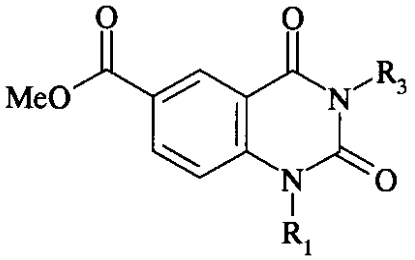
【化１６】



(VI)

［式中、R_3は請求項１において定義したとおりである］の化合物を、塩基の存在下、R_1が請求項１に定義されたとおりであり、そしてＸがハロゲンのような脱離基である式Ｘ－R_1の化合物（VIII）と反応させることにより、下記式（IX）：

【化１７】

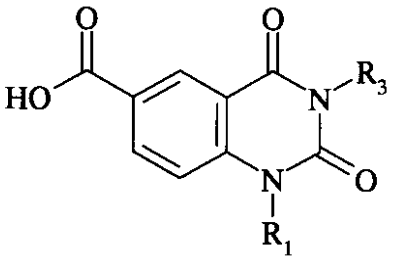


(IX)

［式中、R_1およびR_3は前述の定義のとおりである］の化合物とし、

該式（IX）の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて、下記式（IV）：

【化１８】

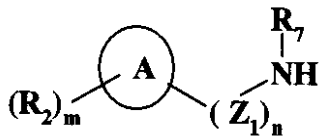


(IV)

［式中、R_1およびR_3は前述の定義のとおりである］の化合物とし、

該式（IV）の化合物をＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：

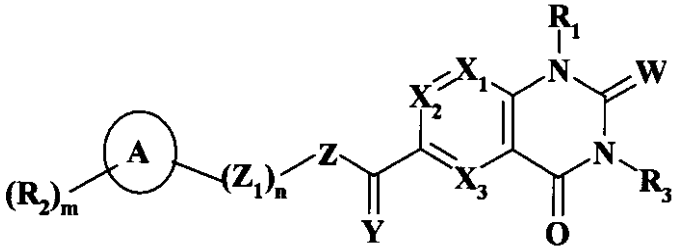
【化１９】



(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ，R_2、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりである］の化合物と反応させることにより、下記式（Ｉ）：

【化２０】



(I)

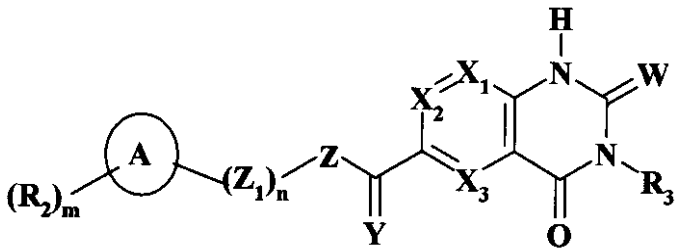
［式中、R_1、R_2、R_3、Ａ、Z_1、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてＺは－Ｎ－R_7である］の化合物とする

ことを包含することを特徴とする、上記の方法。

【請求項２１】

R_1、R_2、R_3、Ｗ、X_1、X_2、X_3、Ａ、Z_1、ｍおよびｎが請求項１において定義したとおりであり、ＹはＯでありそしてＺは－Ｎ－R_7である式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（Ｉ）：

【化２１】



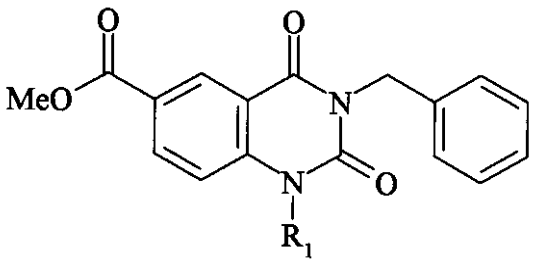
［式中、R_1はＨであり、そしてR_2、R_3、Ｗ、Ｙ、Ｚ、X_1、X_2、X_3、Ａ、Z_1、ｍおよびｎは前述のとおり定義される］の化合物を、塩基の存在下、R_1が請求項１において定義したとおりであり、そしてＸがハロゲンのような脱離基である式Ｘ－R_1の化合物（ＶＩＩＩ）と反応させることにより、R_1が請求項１において定義したとおりである式（Ｉ）の化合物とすること、

を特徴とする、上記の方法。

【請求項２２】

X_1、X_2およびX_3がＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、Ｚは－Ｎ－R_7であり、R_3はＨであり、そしてR_1、R_2、Ａ、Z_1、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（XI）：

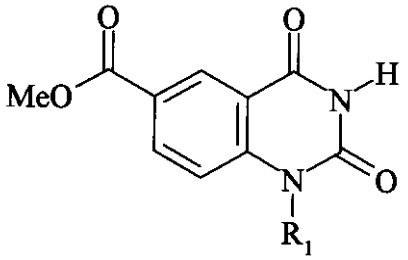
【化２２】



(XI)

［式中、R_1は前述の定義のとおりである］の化合物を$AlCl_3$とベンゼンのような溶媒中で反応させることにより、下記式（XII）：

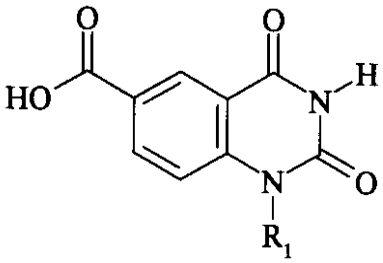
【化２３】



(XII)

［式中、R_1は前述の定義のとおりである］の化合物とし、
該式（XII）の化合物を、ＬｉＯＨおよびジオキサン／H_2Oの混合物の存在下に反応させて下記式（XIII）：

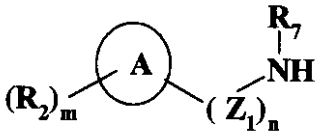
【化２４】



(XIII)

［式中、R_1は前述の定義のとおりである］の化合物とし、
該式（XIII）の化合物をＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：

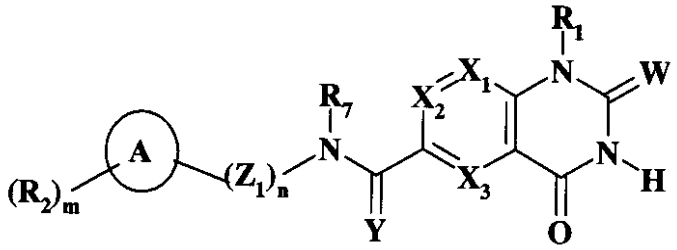
【化２５】



(VII)

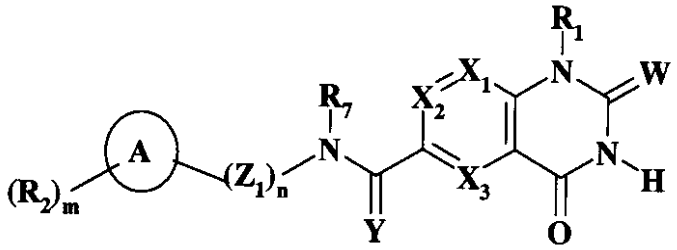
［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより、下記式（XIV）：

【化２６】



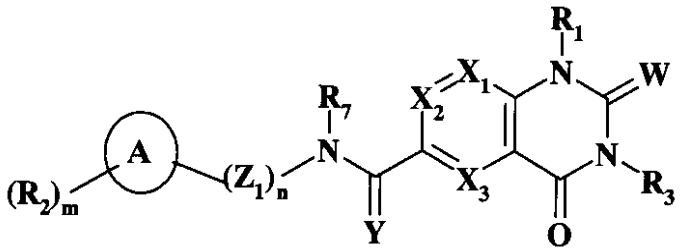
(XIV)

［式中、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてR_7、Ａ、R_2、R_1、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりである］の化合物とする
ことを特徴とする、上記の方法。
【請求項２３】
式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（XIV）：
【化２７】



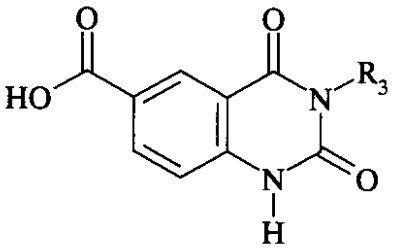
(XIV)

［式中、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてR_7、Ａ、R_2、R_1、Z_1、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりである］の化合物をR_3が請求項１において定義したとおりであり、Ｘはハロゲンのような脱離基である式Ｘ－R_3の化合物（XV）と反応させることにより、
下記式（Ｉ）：
【化２８】



［式中、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてR_7、Ａ、R_2、R_1、Z_1、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりである］の化合物とする工程を包含する
ことを特徴とする、上記の方法。
【請求項２４】
X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてＺがＯである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（III）：

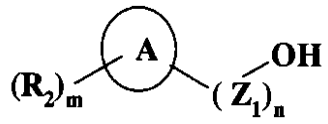
【化２９】



(III)

［式中、R_3は請求項１において定義したとおりである］の化合物を、下記式（XVI）：

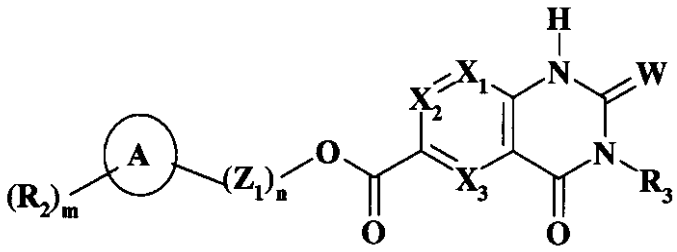
【化３０】



(XVI)

［式中、A、R_2、Z_1、mおよびnは請求項１において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより、下記式（XVII）：

【化３１】

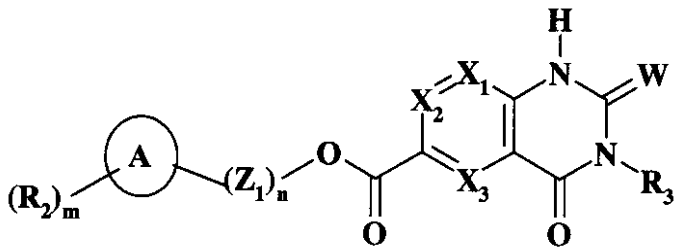


(XVII)

［式中、A、R_2、R_3、Z_1、mおよびnは前述の定義のとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、そしてＷはＯである］の化合物とする
ことを特徴とする、上記の方法。

【請求項２５】
式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、該方法は、下記式（XVII）：

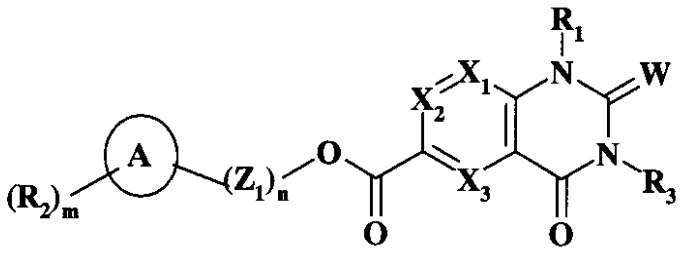
【化３２】



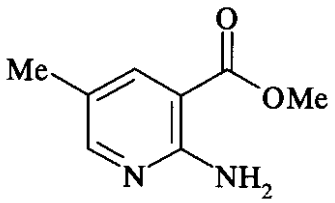
(XVII)

［式中、A、R_2、R_3、Z_1、mおよびnは請求項１において定義したとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、そしてＷはＯである］の化合物を、塩基の存在下、R_1が請求項１において定義したとおりであり、Ｘはハロゲンのような脱離基である式Ｘ－R_1の化合物（VIII）と反応させることにより、下記式（Ｉ）：

【化３３】

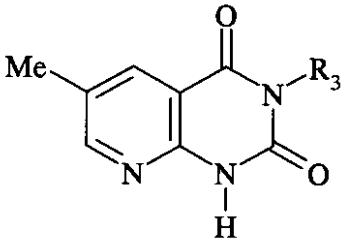


［式中、Ａ、R_1、R_2、R_3、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、そしてＷはＯである］の化合物とする
ことを特徴とする、上記の方法。
【請求項２６】
X_2およびX_3がＣＨであり、X_1がＮであり、ＺがＯであり、ＹがＯであり、R_1がＨであり、ＷがＯであり、そしてＡ、R_2、R_3、Z_1、ｍおよびｎは請求項１において定義したとおりである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、該方法は、下記式（XIX）：
【化３４】



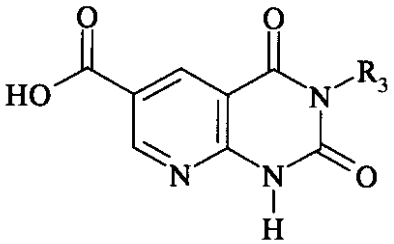
(XIX)

の化合物をピリジンおよびR_3が請求項１において定義したとおりである式Ｏ＝Ｃ＝Ｎ－R_3の化合物（Ｖ）と反応させて下記式（XX）：
【化３５】



(XX)

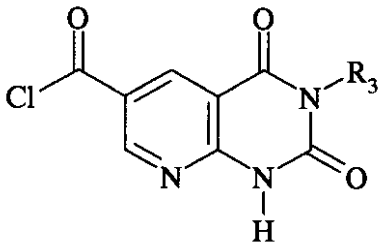
［式中、R_3は前述の定義のとおりである］の化合物とし、
該式（XX）の化合物を$KMnO_4$の存在下に反応させて下記式（XXI）：
【化３６】



(XXI)

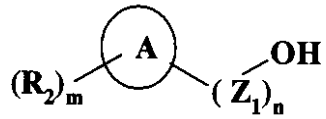
［式中、R_3は前述の定義のとおりである］の化合物とし、
該式（XXI）の化合物を$SOCl_2$および場合により溶媒の存在下に反応させて下記式（XXII）：

【化３７】



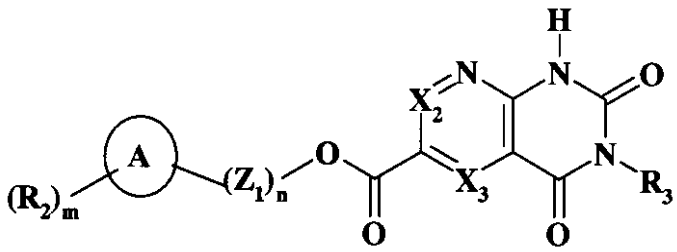
(XXII)

［式中、R_3は前述の定義のとおりである］の化合物とし、
該式（XXII）の化合物を下記式（XVI）：
【化３８】



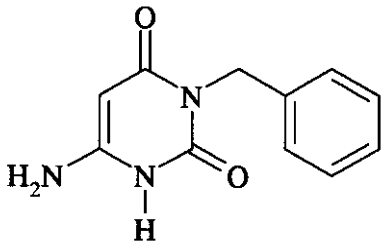
(XVI)

［式中、A、R_2、Z_1、nおよびmは請求項１において定義したとおりである］の化合物と反応させて下記式（XXIV）：
【化３９】



(XXIV)

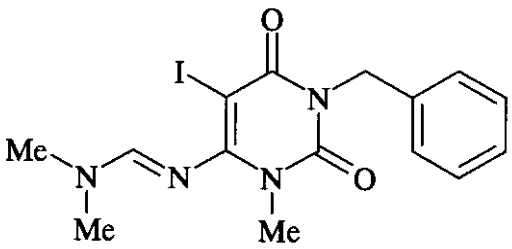
［式中、X_2およびX_3がＣＨであり、そしてＡ、ｎ、ｍ、Z_1、R_2およびR_3は前述の定義のとおりである］の化合物とする工程を包含する、
ことを特徴とする、上記の方法。
【請求項２７】
X_2およびX_3がＣＨであり、X_1がＮであり、ＺはＲ７が式（Ｉ）の化合物において定義されたとおりの－ＮＲ７であり、ＷはＯであり、そしてＹがＯである式（Ｉ）の化合物
の製造方法であって、該方法は、下記式（XXV）：
【化４０】



(XXV)

の化合物を第１工程においてＮ,Ｎ'－ジメチルホルミアミドジメチルアセタールとＤＭＦ還流下に反応させ、そして第２工程において、Ｎ－ヨードスクシンイミドと反応させて下記式（XXVI）：

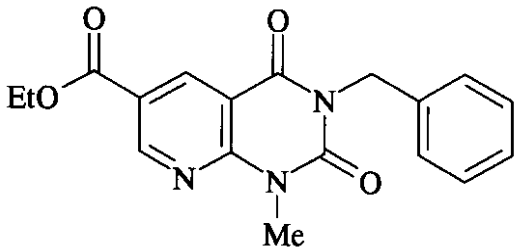
【化４１】



(XXVI)

の化合物とし、その後、式（XXVI）の化合物を２酢酸パラジウム、ＣｕＩおよび塩基の存在下にエチルアクリレートと反応させて、下記式（XXVII）：

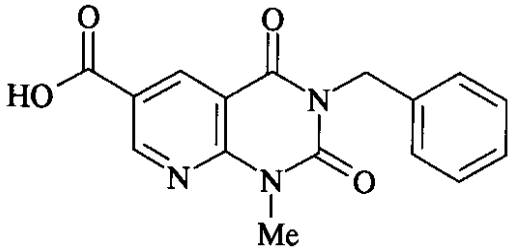
【化４２】



(XXVII)

の化合物とし、その後、式（XXVII）の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて下記式（XXVIII）：

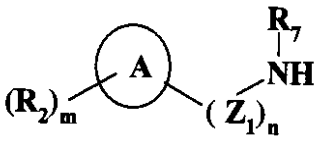
【化４３】



(XXVIII)

の化合物とし、
該式（XXVIII）の化合物を：
ＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：

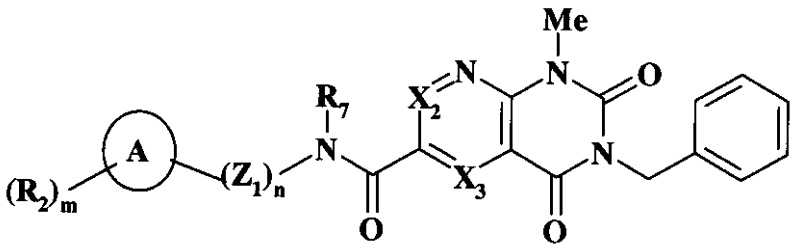
【化４４】



(VII)

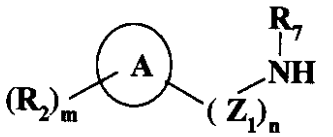
［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ，R_2、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりである］の化合物と反応させて、下記式（XXIX）：

【化４５】



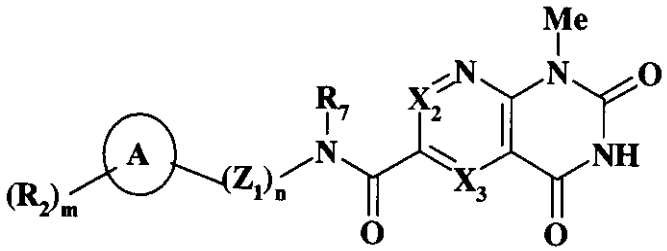
(XXIX)

［式中、Ａ，R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりであり、X_2およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とするか、
または第１工程においてベンゼンの存在下ＡｌＣｌ$_3$と反応させ、そして第２工程においてＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下、下記式（VII）：
【化４６】



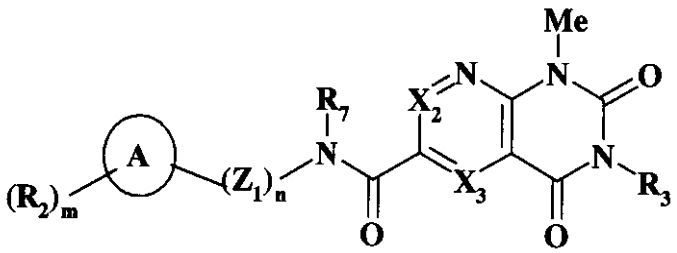
(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ，R_2、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりである］の化合物と反応させて、下記式（XXX）：
【化４７】



(XXX)

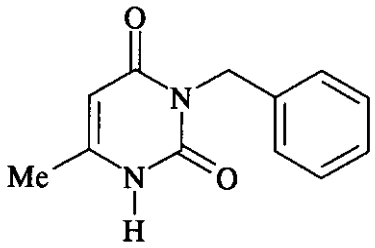
［式中、Ａ、R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりであり、X_2およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とし、
その後、式（XXX）の化合物をR_3が式（Ｉ）の化合物において定義したものである式R_3－Ｘの化合物と塩基の存在下に反応させ、下記式（XXXI）：
【化４８】



(XXXI)

の化合物とする工程を包含する
ことを特徴とする、上記の方法。
【請求項２８】
X_1およびX_3がＣＨであり、X_2がＮであり、ＺはR_7が式（Ｉ）の化合物において定義された－ＮR_7であり、ＷはＯであり、そしてＹがＯである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、該方法は、下記式（XXXII）：

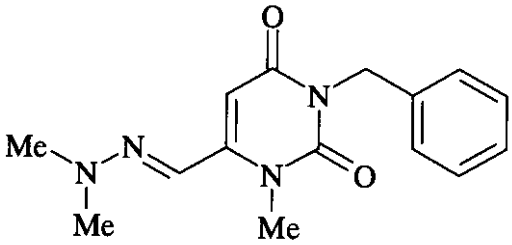
【化４９】



(XXXII)

の化合物を第１工程において酢酸存在下に二酸化セレンと反応させ、第２工程においてジメチルヒドラジンと反応させ、そして、第３工程においてＤＭＦ還流下にＮ,Ｎ'－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることにより下記式（XXXIII）：

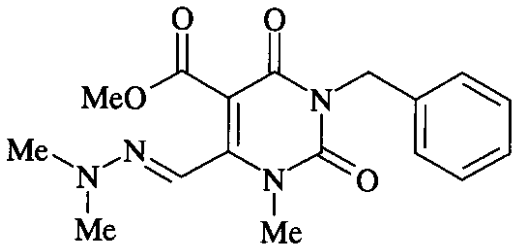
【化５０】



(XXXIII)

の化合物とし、その後、式（XXXIII）の化合物をに２酢酸パラジウムの存在下メチルアクリレートと反応させて下記式（XXXIV）：

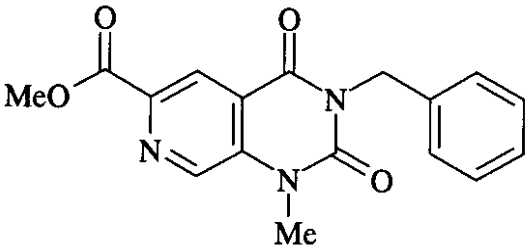
【化５１】



(XXXIV)

の化合物とし、次に式（XXXIV）の化合物をクロロベンゼンおよび酢酸と反応させて下記式（XXXV）：

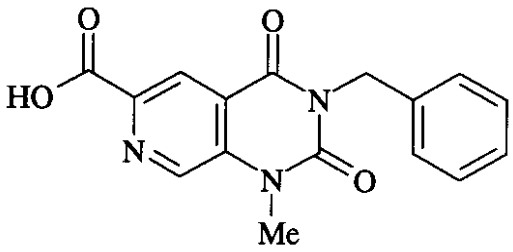
【化５２】



(XXXV)

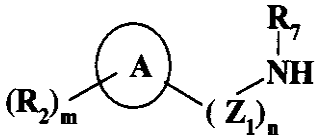
の化合物とし、次に、式（XXXV）の化合物を塩基の存在下に反応させて下記式（XXXVI）：

【化５３】



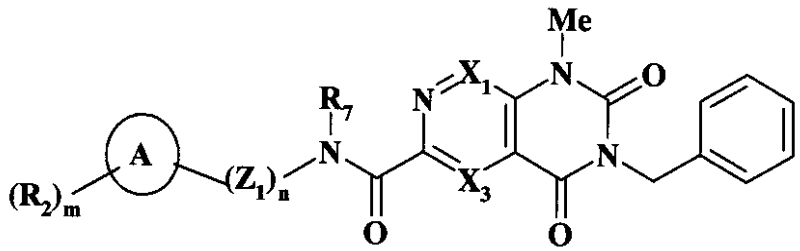
(XXXVI)

の化合物とし、
該式（XXXVI）の化合物を：
ＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下、下記式（VII）：
【化５４】



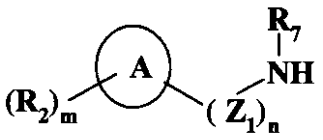
(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりである］の化合物と反応させて下記式（XXXVII）：
【化５５】



(XXXVII)

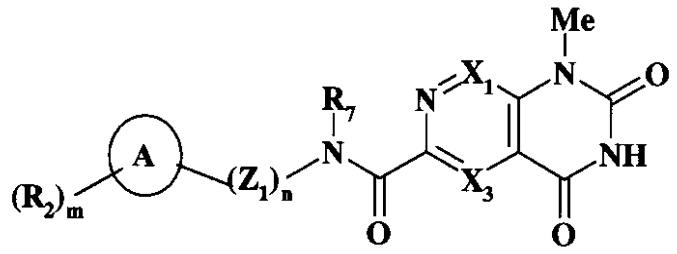
［式中、Ａ、R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりであり、X_1およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とするか、
または第１工程においてベンゼンの存在下$AlCl_3$と反応させ、そして第２工程においてＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下、下記式（VII）：
【化５６】



(VII)

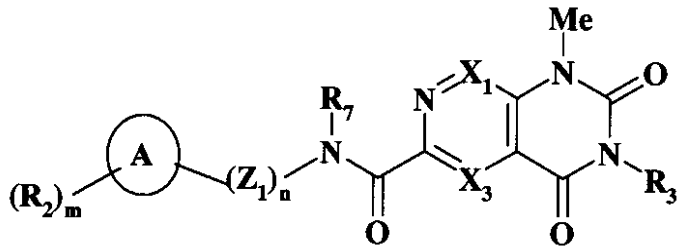
［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりである］の化合物と反応させて、下記式（XXXVIII）：

【化５７】



(XXXVIII)

［式中、Ａ、R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述の定義のとおりであり、X_1およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とし、
その後、式（XXXVIII）の化合物をR_3が式（Ｉ）の化合物において定義したものである式R_3－Ｘの化合物と塩基の存在下に反応させ、下記式（XXXIX）：
【化５８】



(XXXIX)

の化合物とする工程を包含する
ことを特徴とする、上記の方法。
【請求項２９】
請求項１～１５の何れか１項に記載の化合物および製薬上許容しうる賦形剤を含有する医薬組成物。
【請求項３０】
１３型マトリックスメタロプロテアーゼの阻害による治療を含む、疾患または愁訴を治療することを意図した医薬品の調製のための請求項１～１６の何れか１項に記載の化合物の使用。
【請求項３１】
疾患が関節炎、慢性関節リューマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、加齢性黄斑変性（ＡＲＭＤ）および癌である請求項３０記載の使用。
【請求項３２】
疾患が関節炎である請求項３１記載の使用。
【請求項３３】
疾患が変形性関節症である請求項３１記載の使用。
【請求項３４】
疾患が慢性関節リューマチである請求項３１記載の使用。
【請求項３５】
患者に請求項１～１６の何れか１項に記載の化合物の有効量を投与することを包含する、ＭＭＰ－１３の阻害による治療を含む疾患または愁訴の治療方法。
【請求項３６】
疾患または愁訴が関節炎、慢性関節リューマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、加齢性黄斑変性（ＡＲＭＤ）および癌から選択される請求項３５記載の治療方法。
【請求項３７】

疾患が関節炎である請求項３５記載の方法。
【請求項３８】
疾患が変形性関節症である請求項３５記載の方法。
【請求項３９】
疾患が慢性関節リューマチである請求項３５記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はマトリックスメタロプロテアーゼ－１３（ＭＭＰ－１３）阻害剤を用いた治療を含む愁訴の治療のための医薬品を調製するために有用な新しい置換キナゾリンに関する。これらの医薬品は特に慢性関節リューマチまたは変形性関節症のような特定の炎症性症状、並びに癌のような特定の増殖性症状を治療するために有用である。
【背景技術】
【０００２】
マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）は軟骨、腱および関節のような細胞外マトリックス組織の再新生に関与している。ＭＭＰは細胞外マトリックス組織の破壊をもたらし、これは非病的生理学的状態においては、その同時再生により補償される。
【０００３】
正常な生理学的条件下では、これらの極めて攻撃的なペプチダーゼの活性はメタロプロテアーゼの組織阻害剤（ＴＩＭＰ）のようなＭＭＰを阻害する特殊な蛋白により制御される。
【０００４】
ＭＭＰおよびＴＩＭＰの活性の局所的な平衡は細胞外マトリックスの再新生にとって重要である。その阻害剤に対して活動性ＭＭＰが過剰になるような平衡の変調は軟骨の病的破壊を誘発し、これは、慢性関節リューマチおよび変形性関節症において特に観察される。
【０００５】
病的状況においては、関節軟骨の不可逆的変性は慢性関節リューマチまたは変形性関節症のようなリューマチ性疾患の場合と同様に起こる。このような病態において、軟骨の変性の過程は優勢になり、組織の破壊を誘発し、機能の損失をもたらす。
【０００６】
少なくとも２０種類のマトリックスメタロプロテアーゼが今日まで同定されており、それらは４群、即ちコラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、ストロメリシンおよび膜型ＭＭＰ（ＭＴ－ＭＭＰ）にそれぞれ分類されている。
【０００７】
マトリックスメタロプロテアーゼ－１３（ＭＭＰ－１３）はコラゲナーゼ型のＭＭＰであり、これは変形性関節症の過程で観察される優勢なコラゲナーゼを構成し、その病理過程においては軟骨細胞が軟骨破壊傾向を示す。
【０００８】
関節炎、慢性関節リューマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、加齢性黄斑変性（ＡＲＭＤ）および癌のような、細胞外マトリックス組織の再新生の不均衡を防止および／または是正するためには、従来技術において新しいＭＭＰ阻害剤、特にＭＭＰ－１３阻害剤が望まれている。
【０００９】
ＭＭＰ阻害剤化合物は既知である。これらのＭＭＰ阻害剤の大部分はMontana and Baxter (2000) またはClark et al(2000)により記載されたもののように、単一のＭＭＰに対して選択的ではない。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００１０】

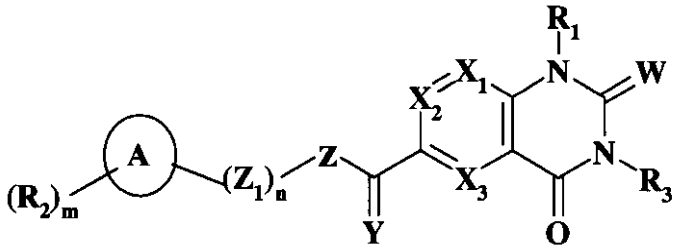
細胞外マトリックスの破壊および癌に関わる病態を治療するために使用できる治療手段を充実するためには、マトリックスメタロプロテアーゼ－１３に対して活性である新しい阻害剤が従来技術においてはなお求められている。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明は下記式（Ｉ）：

【化１】



(I)

［式中、

R_1は下記：

水素、アミノ、

（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、（C_3－C_6）アルキニル、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、複素環基、および３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル、ただしこれらの基は未置換であるか、またはアミノ、（C_1－C_6）アルキル、シアノ、ハロ（C_1－C_6）アルキル、C(＝O)OR_4、OR_4およびSR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換されたもの、

から選択される基を示し；

Wは酸素原子、イオウ原子または基＝N－R'、ただしR'は（C_1－C_6）アルキル、ヒドロキシルまたはシアノである、を示し；

X_1、X_2およびX_3は相互に独立して窒素原子または基－C－R_6を示し、ここでR_6は水素、（C_1－C_6）アルキル、アミノ、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ、ヒドロキシル、（C_1－C_6）アルコキシおよびハロゲンから選択される基を示すが、ただし、基X_1、X_2およびX_3の２つより多くが同時に窒素原子を示すことはなく；

Yは酸素原子、イオウ原子、－NHおよび－N（C_1－C_6）アルキルから選択される基を示し；

【００１２】

Zは下記：

酸素原子、イオウ原子、

または基－NR_7、ただしR_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示すもの、

を示し、そして、

Yが酸素原子、イオウ原子または基－N（C_1－C_6）アルキルである場合は、Zは場合により未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、芳香族または非芳香族の複素環基またはシクロアルキルで置換された炭素原子を示し、

ｎは１～８の整数であり、

Z_1は－CR_8R_9を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、ハロ（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、アミノ、OR_4、SR_4またはC(＝O)OR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される基であり、そして、

ｎが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_1は場合により多重結合１個以上を含み、
そして／または炭化水素鎖Z_1の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1-C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
そして炭化水素鎖Z_1の炭素原子１つが未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子で置き換えられている場合は、基－Ｃ(＝Ｙ)－Ｚ－は場合により式（Ｉ）内に存在しなくてもよく、

【００１３】

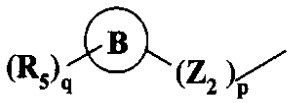
Ａは下記：
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む芳香族または非芳香族の５員または６員の単環、および、
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む同じかまたは異なっていてよい芳香族または非芳香族の５員または６員の環２個を有する２環、
から選択される基を示し、
ｍは０～７の整数であり、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1-C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、SCF_3、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_{10}$、$-SR_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、$-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、$-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、$-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、$-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および$-X_4-R_{12}$から選択され、ここで：
X_5は酸素、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素または（C_1-C_6）アルキルで置換された窒素から選択される基であり、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1-C_6）アルキルから選択され、
X_4は単結合、$-CH_2-$、酸素原子、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素原子または（C_1-C_6）アルキル基で置換された窒素原子から選択される基であり、
R_{12}は未置換であるか、または（C_1-C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族または非芳香族の複素環または非複素環の５員または６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含み、

【００１４】

R_3は下記：
水素、
（C_1-C_6）アルキル、（C_3-C_6）アルケニル、（C_3-C_6）アルキニル、ただしこれらの基は未置換であるかまたはアミノ、シアノ、ハロ（C_1-C_6）アルキル、シクロアルキル、$-C(=O)OR_{10}R_{11}$、$-C(=O)NR_{10}$、OR_{10}およびSR_{10}、ただしここでR_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素または（C_1-C_6）アルキルを示す、から選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換されたもの、
および下記式：

【００１５】

【化２】



から選択される基を示し；

【００１６】

ここで、ｐは０～８の整数であり、

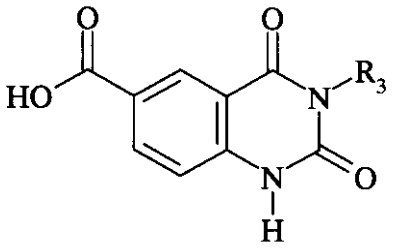
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、（C_1－C_6）アルキル、フェニル、ハロ（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、アミノ、OR_4、SR_4および－C(＝O)OR_4、ただしR_4は水素または（C_1－C_6）アルキルである、から選択される基を示し、そして、
pが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により多重結合１つ以上を含み、
そして／または炭化水素鎖Z_2の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子またはカルボニル基で置き換えられていてよく、
Bは下記：
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む芳香族または非芳香族の５員または６員の単環、および、
窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子０～４個を含む同じかまたは異なっていてよい芳香族または非芳香族の５員または６員の環２個を有する２環、
から選択される基を示し、
qは０～７の整数であり、
【００１７】
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、CN、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$C(=O)OR_{18}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$、－$R_{19}$－$C(=O)OR_{15}$、－$X_6$－$R_{20}$および－C(＝O)－$R_{21}$－$NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：
X_7は酸素原子、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素原子または（C_1－C_6）アルキル基で置換された窒素原子から選択される基であり、
kは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
R_{18}は（C_1－C_6）アルキル、－R_{21}－$NR_{15}R_{16}$、－R_{21}－NR_{15}－C（＝O）－$R_{21}NR_{16}R_{17}$および－C(＝O)O－R_{21}－$NR_{15}R_{16}$から選択される基であり、ここでR_{21}は直鎖または分枝鎖の（C_1－C_6）アルキレン基であり、そしてR_{15}、R_{16}およびR_{17}は前述の通り定義され、
R_{19}は（C_3－C_6）シクロアルキル基を示し、
X_6は単結合、－CH_2－、酸素原子、酸素原子１個または２個で場合により置換されたイオウ原子、および水素原子または（C_1－C_6）アルキル基で置換された窒素原子から選択される基であり、
R_{20}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、テトラゾール、アミノおよび－C(＝O)OR_4、ただしR_4が水素または（C_1－C_6）アルキルを示す、から選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族または非芳香族の複素環または非複素環の５員または６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含むが、
ただし、X_1が窒素原子である場合は、X_2はメチル基でまたはNH－CH_3で置換された炭素原子を示すこととはできない］の置換キナゾリン、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのN－オキシド、および製薬上許容しうるその塩に関する。
【００１８】
本発明の化合物は酵素マトリックスメタロプロテアーゼ－１３（ＭＭＰ－１３）の阻害剤

として、特に選択的阻害剤として有用である。

【００１９】

本発明はまた式（Ｉ）の化合物の合成のための中間体として主に使用される化合物に関する。これらの中間体化合物は、下記式（III）：

【化３】



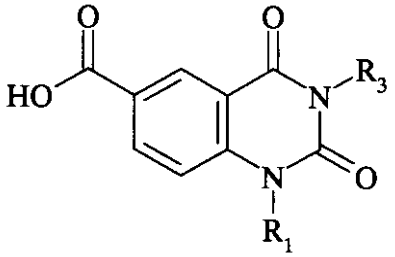
(III)

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］を有する。

【００２０】

本発明はまた式（Ｉ）の化合物の合成のための中間体として主に使用される化合物に関し、これは下記式（IV）：

【化４】



(IV)

［式中、R_1およびR_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］を有する。

【００２１】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物の製造方法に関し、式中：

R_2、R_3、Z_1、Ａ、ｎおよびｍは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりであり、

X_1、X_2、X_3は各々、基－Ｃ－R_6であり、ここでR_6は水素原子を示し、

ＹはＯであり、

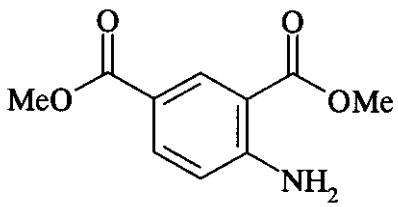
Ｚは－Ｎ－R_7であり、ここでR_7は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりであり、

そしてＷはＯである。

【００２２】

この方法は、下記式（II）：

【化５】



(II)

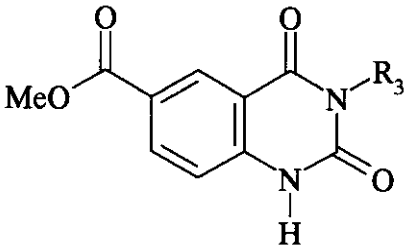
の化合物をピリジンおよび下記式（Ｖ）：

Ｏ＝Ｃ＝Ｎ－R_3　　（Ｖ）

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより下記式（VI）：

【００２３】

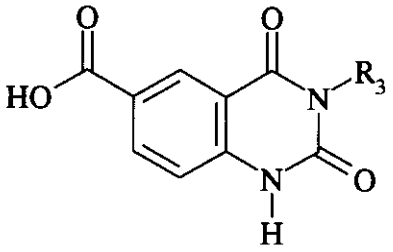
【化６】



(VI)

［式中、R_3は前述のとおり定義される］の化合物とし、
その後、式（VI）の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて下記式（III）：

【化７】



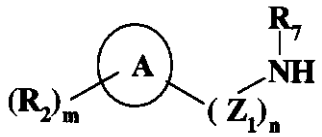
(III)

［式中、R_3は前述のとおり定義される］の化合物とすることを包含するという特徴を有する。

【００２４】

合成過程のその後の工程において、上記のとおり得られた式（III）の化合物をＯ－［（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ］－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＯＴＵ）のような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：

【化８】



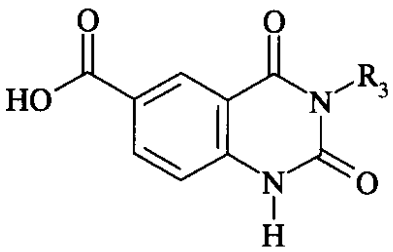
(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ,R_2、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより、R_1が水素であり、X_1、X_2およびX_3が各々－Ｃ－R_6であり、ここでＲ６は水素原子であり、ＹはＯであり、Ｚは－Ｎ－R_7であり、ＷはＯであり、そしてＡ、R_2、Z_1、ｎおよびｍは前述のとおり定義される式（Ｉ）の化合物とする。

【００２５】

特に、ＷがＯであり、ＹがＯであり、そしてＺがＯである場合、この定義に相当する式（Ｉ）の化合物は、下記式（III）：

【化９】

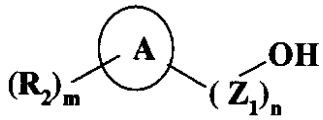


(III)

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物を、下記式（XVI）：

【００２６】

【化１０】

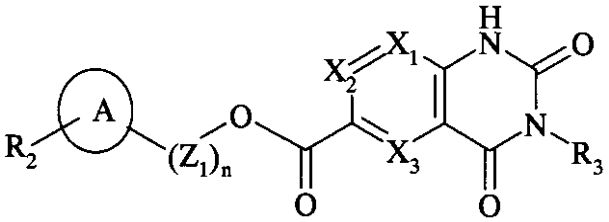


(XVI)

［式中、Z_1、Ａ、R_2、ｎおよびｍは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより、下記式（XVII）：

【００２７】

【化１１】



(XVII)

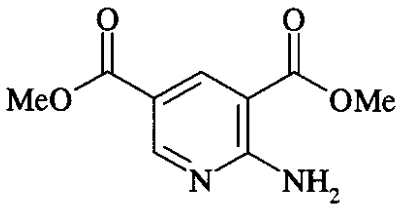
［式中、Ａ、R_2、R_3、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりであり、そしてX_1、X_2およびX_3は各々－Ｃ－R_6であり、ここでR_6は水素原子である］の化合物とし、

その後、式（XVII）の化合物を、塩基の存在下、R_1が式（Ｉ）の化合物において定義したとおりであり、Ｘがハロゲンのような脱離基である式（VIII）、Ｘ－R_1の化合物と反応させることにより、X_1、X_2およびX_3は各々－Ｃ－R_6であり、R_6は前述の通り定義され、ＷはＯであり、ＹはＯであり、ＺはＯであり、そしてR_1、R_2、R_3、Z_1、Ａ、ｎおよびｍは前述のとおり定義される式（Ｉ）の化合物とすることにより得られる。

【００２８】

特に、X_2およびX_3が各々－Ｃ－R_6であり、R_6が水素原子であり、X_1がＮであり、ＺがＯであり、ＹがＯである場合、この定義に相当する式（Ｉ）の化合物は下記式（XIX）：

【化１２】

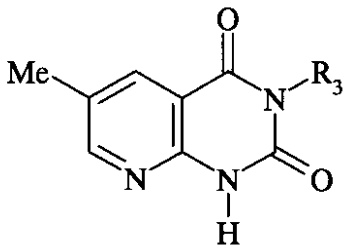


(XIX)

の化合物をピリジンおよびR_3が式（Ｉ）の化合物におけると同様に定義される式Ｏ＝Ｃ＝Ｎ－R_3の化合物（Ｖ）と反応させて下記式（XX）：

【００２９】

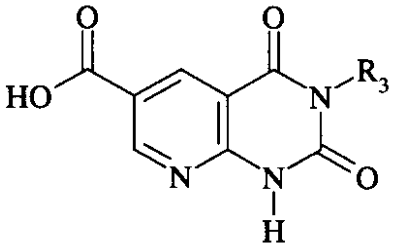
【化１３】



(XX)

［式中、R_3は前述の通り定義される］の化合物とし、
その後、式（XX）の化合物を$KMnO_4$の存在下に反応させて下記式（XXI）：

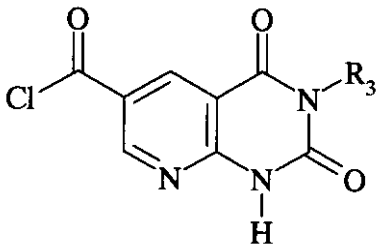
【００３０】
【化１４】



(XXI)

［式中、R_3は前述の通り定義される］の化合物とし、
その後、式（XXI）の化合物を$SOCl_2$および$CHCl_3$の存在下に反応させて下記式（XXII）：

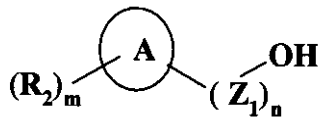
【００３１】
【化１５】



(XXII)

［式中、R_3は前述の通り定義される］の化合物とし、
その後、式（XXII）の化合物を下記式（XVI）：

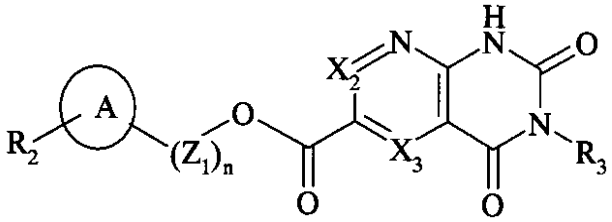
【００３２】
【化１６】



(XVI)

［式中、A、R_2、Z_1、nおよびmは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］
の化合物と反応させて下記式（XXIV）：

【００３３】
【化１７】



(XXIV)

［式中、Ａ、R_2、R_3、Z_1、ｍおよびｎは前述の通り定義され、X_2およびX_3は各々－Ｃ－R_6であり、R_6は前述の通り定義され、そしてR_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物とすることにより得られる。

【００３４】

本発明はまた式（Ｉ）の化合物および製薬上許容しうる賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

【００３５】

本発明はまた、マトリックスメタロプロテアーゼ、特に１３型マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ－１３）の阻害による治療を含む疾患または愁訴を治療することを意図した医薬品の調製のための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【００３６】

本発明はまたマトリックスメタロプロテアーゼ、特にＭＭＰ－１３の阻害による治療を含む疾患または愁訴の治療方法であって、該方法は患者に式（Ｉ）の化合物の有効量を投与することを包含する上記方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

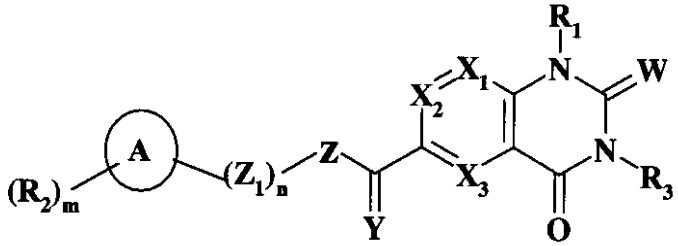
【００３７】

本発明者等は、本発明によりマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤である新しい化合物、特にＭＭＰ－１３阻害剤である新しい化合物を発見した。

【００３８】

即ち本発明の１つの主題は下記式（Ｉ）：

【化１８】



(I)

［式中R_1、R_2、R_3、X_1、X_2、X_3、Ｗ、Ｙ、Ｚ、Z_1、ｎおよびｍは式（Ｉ）の化合物において前記で定義したとおりである］の置換キナゾリン、場合によりそのラセミ体、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩である。

【００３９】

本発明は特に、式（Ｉ）の化合物において、下記の特徴：

R_1は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキルまたは３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキルを示し、

Ｗは酸素原子またはイオウ原子を示し、

X_1は窒素原子または－Ｃ－R_6ただしR_6が水素原子を示すものを示し、

X_2およびX_3は各々－Ｃ－R_6ただしR_6が水素原子を示すものを示し、

Ｙは酸素原子を示し、

Ｚは酸素原子または－ＮR_7ただしR_7が水素原子を示すものを示す、

を有する化合物に関する。

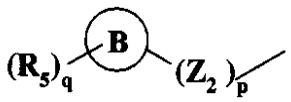
【００４０】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物において、下記特徴：
ｎは１～６の整数であり、
Z_1は－CR_8R_9ただしR_8が水素原子を示しR_9が水素原子またはメチル基を示すものを示し、そして、
ｎが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_1は場合により２重結合を含み、
あるいは、炭化水素鎖Z_1中の炭素原子の１つは酸素原子または未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子で置き換えられていてよく、
Ａはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、ピペリジル、１,３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、２,１,３－ベンゾチアジアゾリルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｍは０～７の整数を示し、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－OCF_3、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_{10}、－SR_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および－$X_4$－$R_{12}$から選択され、ここで：
X_5はＯ、ＳまたはＮＨを示し、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_4は－CH_2－または酸素原子を示し、
R_{12}は未置換であるか、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかまたは異なっていてよい、基１個以上で置換されたフェニル基を示す、
を有する化合物に関する。

【００４１】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物において、下記の特徴：
R_3は水素、（C_1－C_6）アルキルまたは下記式：

【化１９】



の基を示し、
ここでｐは０～３の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、メチルまたはフェニルから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_2は場合により２重結合を含み、
あるいは、炭化水素鎖Z_2中の炭素原子の１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、未置換であるかまたは（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子またはカルボニル基で置き換えられていてよく、
Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１,３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２,１,３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$X_7$(

$CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および$-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1-C_6）アルキルから選択される、
を有する化合物に関する。

【００４２】

本発明はまた特に、式（Ｉ）の化合物において、下記の特徴：
R_1は下記：
水素、アミノ、
（C_1-C_6）アルキル、（C_3-C_6）アルケニル、（C_3-C_6）アルキニル、モノ（C_1-C_6）アルキルアミノ（C_1-C_6）アルキル、ジ（C_1-C_6）アルキルアミノ（C_1-C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1-C_6）アルキル、複素環基、および３～６員のシクロアルキル（C_1-C_6）アルキル、ただしこれらの基は未置換であるか、またはアミノ、（C_1-C_6）アルキル、シアノ、ハロ（C_1-C_6）アルキル、$C(=O)OR_4$、OR_4およびSR_4、ただしR_4は水素または（C_1-C_6）アルキルである、から選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換されている、
から選択される基を示し；
Ｗは酸素原子、イオウ原子または基＝Ｎ－Ｒ'、ただしＲ'は（C_1-C_6）アルキル、ヒドロキシルまたはシアノである、を示し；

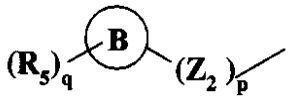
【００４３】

X_1は窒素原子または基$-C-R_6$を示し、ここでR_6は水素原子を示し、
X_2およびX_3は相互に独立して基$-C-R_6$を示し、ここで、R_6は水素、（C_1-C_6）アルキル、アミノ、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される基を示し、
Ｙは酸素原子を示し、
Ｚは酸素原子または基$-NR_7$を示し、ここでR_7は水素および（C_1-C_6）アルキルから選択される基を示し、
ｎは１～６の整数であり、
Z_1は$-CR_8R_9$を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素、（C_1-C_6）アルキルおよびヒドロキシルから選択される基を示し、そして、
ｎが２以上である場合は、炭化水素鎖Z_1は場合により多重結合１個以上を含み、
または炭化水素鎖Z_1の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1-C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
Ａはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｍは０～３の整数を示し、

【００４４】

基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1-C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_{10}$、$-SR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、$-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、$-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、$-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、$-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および$-X_4-R_{12}$から選択され、ここで：
X_5はＯ、ＳまたはＮＨを示し、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1-C_6）アルキルから選択

され、
X_4は－CH_2－または酸素原子を示し、
R_{12}は未置換であるか、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される同じかまたは異なっていてよい、基１個以上で置換されたフェニル基を示し、
【００４５】
R_3は水素、（C_1－C_6）アルキルまたは下記式：
【化２０】



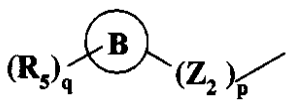
の基から選択される基を示し、
ここでｐは０～６の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により多重結合１つ以上を含み、
または炭化水素鎖Z_2の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
【００４６】
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および－$X_6$－$R_{20}$から選択され、ここで：
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_6は単結合、－CH_2－、酸素原子または未置換であるか酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子を示し、
R_{20}は未置換であるか、または（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかまたは異なっていてよい基１つ以上で置換された芳香族または非芳香族の複素環または非複素環の５員または６員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含む、
を有する化合物に関する。
【００４７】
本発明はまた、式（Ｉ）の化合物において、下記の特徴：
R_1は水素、モノ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、ジ（C_1－C_6）アルキルアミノ（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_6）アルケニル、（C_3－C_6）アルキニル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキルおよび３～６員のシクロアルキル（C_1－C_6）アルキルから選択される基を示し、

Wは酸素原子またはイオウ原子を示し、
X_1は窒素原子または－ＣＨ基を示し、
X_2およびX_3は－ＣＨ基を示し、
Ｙは酸素原子、イオウ原子、－ＮＨおよび－Ｎ（C_1－C_6）アルキルから選択される基を示し、
Ｚは酸素原子または－ＮＨ基を示し、
ｎは１～３の整数であり、
Z_1は－CR_8R_9を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシから選択される基であり、そして、
ｎが２以上である場合は炭化水素鎖Z_1は場合により２重結合１個を含み、
または炭化水素鎖Z_1の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子または－ＮＨ基で置き換えられていてよく、
Ａはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｍは０～３の整数を示し、

【００４８】

基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－OCF_3、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_{10}、－SR_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、－$X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$、－$(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および－$X_4$－$R_{12}$から選択され、ここで：
X_5はＯ、ＳまたはＮＨを示し、
ｋは０～３の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択され、
X_4は－CH_2－または酸素原子を示し、
R_{12}は未置換であるか、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される同じかまたは異なっていてよい、基１個以上で置換されたフェニル基を示し、
R_3はメチルおよび下記式：

【化２１】



の基から選択される基を示し、
ここでｐは０～３の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素、（C_1－C_6）アルキルおよびヒドロキシから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により２重結合１つを含み、
または炭化水素鎖Z_2の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、

【００４９】

Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、ナフチルおよびインドリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)$

OR_{16}、$-N(R_{15})SO_2R_{16}$、$-N(SO_2R_{15})_2$、$-OR_{15}$、$-S(O)_{k1}R_{15}$、$-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$、$-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、$-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、$-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、$-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$、$-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$、$-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および$-X_6-R_{20}$から選択され、ここで：
X_7はS、OまたはNHであり、
kは0～3の整数であり、
k1は0～2の整数であり、
k2は1～4の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1-C_6）アルキルから選択され、
X_6は単結合、$-CH_2-$、酸素原子または未置換であるか酸素原子1個または2個で置換されたイオウ原子を示し、
R_{20}は未置換であるか、または（C_1-C_6）アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される同じかまたは異なっていてよい基1つ以上で置換された芳香族または非芳香族の複素環または非複素環の5員または6員の環であり、そして環が複素環である場合は窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子1～4個を含む、
を有する化合物に関する。

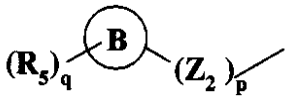
【0050】

本発明はまた、式（I）の化合物において、下記の特徴：
R_1は水素、（C_1-C_6）アルキル、（C_3-C_6）アルケニル、アリール（C_1-C_6）アルキル、3～6員のシクロアルキル（C_1-C_6）アルキルを示し、
Wは酸素原子を示し、
X_1は－CH基または窒素原子を示し、そしてX_2およびX_3はそれぞれ－CH基を示し、
Yは酸素原子を示し、
Zは酸素原子または－NH基を示し、
nは1～3の整数であり、
Z_1は$-CR_8R_9$を示し、ここでR_8およびR_9は相互に独立して、水素およびメチルから選択される基を示し、そして、
nが2以上である場合は炭化水素鎖Z_1は場合により2重結合1個を含み、
または炭化水素鎖Z_1の炭素原子1つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子1個または2個で置換されたイオウ原子または－NH基で置き換えられていてよく、
Aはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリルおよび1,3－ベンゾジオキソリルから選択される基を示し、
mは0～3の整数を示し、
基R_2は、同じかまたは異なっていて、（C_1-C_6）アルキル、ハロゲン、－CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_{10}$、$-SR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$、$-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、$-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$、$-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$および$-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$から選択され、ここで：
X_5はO、SまたはNHを示し、
kは0～3の整数であり、
R_{10}およびR_{11}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1-C_6）アルキルから選択され、

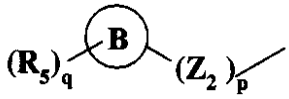
【0051】

R_3は下記式：

【化22】



の基を示し、
ここでｐは０～３の整数であり、
Z_2は－$CR_{13}R_{14}$を示し、ここでR_{13}およびR_{14}は相互に独立して水素およびメチルから選択される基を示し、そして、
ｐが２以上である場合は炭化水素鎖Z_2は場合により２重結合１つを含み、
または炭化水素鎖Z_2の炭素原子１つは酸素原子、未置換であるかまたは酸素原子１個または２個で置換されたイオウ原子、または、未置換であるか（C_1－C_6）アルキルで置換された窒素原子で置き換えられていてよく、
【００５２】
Ｂはフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリルおよび１，３－ベンゾジオキソリルから選択される基を示し、
ｑは０～３の整数であり、
基R_5は、同じかまたは異なっていて、（C_1－C_6）アルキル、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCF_3、－$(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$、－$(N(R_{15})C(=O)R_{16}$、－$N(R_{15})C(=O)OR_{16}$、－$N(R_{15})SO_2R_{16}$、－$N(SO_2R_{15})_2$、－OR_{15}、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－SO_2－$N(R_{15})$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{16}R_{17}$、－$(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$、－$C(=O)O$－$(CH_2)_{k2}$－$NR_{15}R_{16}$、－$X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$および－$(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：
X_7はＳ、ＯまたはＮＨであり、
ｋは０～３の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
ｋ２は１～４の整数であり、
R_{15}、R_{16}およびR_{17}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1－C_6）アルキルから選択される、
を有する化合物に関する。
【００５３】
本発明はまた、R_1が水素原子または（C_1－C_6）アルキル基を示す式（Ｉ）の化合物に関する。
【００５４】
本発明はまた、Ｗが酸素原子を示し、Ｙは酸素原子を示し、ＺはＮＨ基を示し、Z_1はメチレン基を示し、そして、ｎが１である式（Ｉ）の化合物に関する。
【００５５】
本発明はまた、X_1は－ＣＨ基または窒素原子を示し、そしてX_2およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示す式（Ｉ）の化合物に関する。
【００５６】
本発明はまた、X_1およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示し、そしてX_2は－ＣＨ基または窒素原子を示す式（Ｉ）の化合物に関する。
【００５７】
本発明はまた、X_1およびX_3はそれぞれ－ＣＨ基を示し、そしてX_2は窒素原子を示す式（Ｉ）の化合物に関する。
【００５８】
本発明はまた、Ａはフェニル、ピリジル、１，３－ベンゾジオキソリルおよびベンゾフラザニルから選択される基を示し、ｍは０または１であり、そして、R_2は（C_1－C_6）アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンおよび（C_1－C_6）チオアルコキシから選択される基を示す式（Ｉ）の化合物に関する。
【００５９】
本発明はまた、式（Ｉ）の化合物において、R_3が下記式：
【化２３】



の基を示し、
ここで、ｐは１であり、
Z_2はメチレン基を示し、
Ｂはフェニル、ピリジル、１,３－ベンゾジオキソリルおよびベンゾフラザニルから選択される基を示し、
ｑは０～２の整数であり、
そしてR_5はハロゲン、ＣＮ、－$(CH_2)_k NR_{15}R_{16}$、－$S(O)_{k1}R_{15}$、－$(CH_2)_k SO_2 NR_{15}R_{16}$、－$(CH_2)_k C(=O)OR_{15}$、－$X_6-R_{20}$および－$(CH_2)_k C(=O)NR_{15}R_{16}$から選択され、ここで：
ｋは０～１の整数であり、
ｋ１は０～２の整数であり、
R_{15}およびR_{16}は同じかまたは異なっていて、水素および（C_1-C_6）アルキルから選択され、
X_6は単結合を示し、
R_{20}は酸素および窒素から選択されるヘテロ原子３～４個を含み、場合によりメチル基またはオキソ基で置換された５員の複素環を示す化合物に関する。

【００６０】
上記した基のうち、以下に示す置換基が特に好ましい。
ハロゲン：Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、好ましくは、Ｆ、ＢｒおよびＣｌ；
（C_1-C_6）アルキル：直鎖または分枝鎖の炭素原子１～６個、好ましくは１～３個を含むもの；
（C_1-C_6）アルコキシ：直鎖または分枝鎖の炭素原子１～６個、好ましくは１～３個を含むもの；
（C_3-C_6）アルケニル：炭素原子３～６個、好ましくは３または４個を含むもの、より好ましくはアリル；
（C_3-C_6）アルキニル：炭素原子３～６個、好ましくは３または４個を含むもの、より好ましくはプロパルギル；
アリール：炭素原子５～１０個、好ましくは５または６個を含むもの；
ヘテロアリール：窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１個または数個が介在したアリール基。「介在」するという用語はヘテロ原子が環の炭素原子を置き換えることができることを意味する。このようなヘテロ原子含有基の例は特に、チエニル、ピリジル、ベンゾフラザニルである；
複素環：窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子１～４個を含む芳香族または非芳香族の５員または６員の単環；
アリール（C_1-C_6）アルキル、ただし、アルキルが炭素原子１～６個、好ましくは１～４個を含むもの；
シクロアルキル：炭素原子３～８個、好ましくは３～６個を含むもの、
シクロアルキル（C_1-C_6）アルキル、ただしアルキルが炭素原子１～６個、好ましくは１～３個を含みかつシクロアルキルが炭素原子３～６個を含むもの。
多重結合は二重結合または三重結合を示す。

【００６１】
好ましい本発明の化合物に属するものは、後述の実施例１～実施例２２７において記載する化合物である。

【００６２】
特に本発明の好ましい化合物は、下記物質：
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－

１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド、
４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半カルシウム塩、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ］－２Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル２－ヒドロキシ４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、

【００６３】

３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
４－｛６－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
２－ヒドロキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
４－ピリジルメチル　３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
メチル４－｛６－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
１－メチル－３－［４－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－フルオロベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、

【００６４】

４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］フェニル｝－シクロプロパンカルボン酸、
４－ピリジルメチル　３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ジメチルカルバモイル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－［４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド、
ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル－３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
【００６５】
１－メチル－３－（４－メチルカルバモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（４－ヒドロキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
メチル４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－（４－クロロベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－３－［４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
４－ピリジルメチル　３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－ピリジン－４－イルメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－アミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－３－（４－ニトロ－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒ

ドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
【００６６】
２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ］－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（４－スルファモイル－ベンジル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－｛１－メチル－２，４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
３－（３－フルオロ－４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド、
４－［１－エチル－６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
【００６７】
３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（２′－シアノ－ビフェニル－４－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［１－メチル－６－（４－メチルスルファニル－ベンジルカルバモイル）－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
４－｛６－［（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸、
メチル２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－（４－アセチルアミノ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
３－（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
３－（４－ジメチルカルバモイルメチル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル　３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート、
｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］フェニル｝－酢酸、

【００６８】
（４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－フェニル）－酢酸、
３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　４－メトキシベンジルアミド、
メチル｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］フェニル｝－アセテート、
３－（３－フルオロベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド、
２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸　（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド、
１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
メチル４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ｝－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート、
２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ］－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半マグネシウム塩、
【００６９】
例１６４：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸、
３－［４－（Ｎ－メチルスルホニルアミノ）－ベンジル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、
エチル２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート、
３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド、および
３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
である式（Ｉ）の化合物である。
【００７０】
本発明はまた式（Ｉ）の化合物の製薬上許容しうる塩に関する。製薬上許容しうる塩に関する記載は、J. Pharm. Sci., 1977, vol.66:1-19 に記載されている。しかしながら、「塩基性官能基を有する式（Ｉ）の化合物の製薬上許容しうる塩」という表現は非毒性の無

機または有機の酸、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、ヒロドキシマレイン酸、安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、イセチオン酸等から形成した式（Ｉ）の化合物の付加塩を意味する。式（Ｉ）の化合物の種々の第４アンモニウム塩もまた本発明の化合物の範疇に含まれる。更にまた、「酸性官能基を有する式（Ｉ）の化合物の製薬上許容しうる塩」という表現は非毒性の無機または有機の塩基、例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属（ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム）の水酸化物、アミン（ジベンジルエチレンジアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、ベンジルアミン等）または水酸化テトラメチルアンモニウムのような第４アンモニウム水酸化物から形成した式（Ｉ）の化合物の通常の塩を意味する。

【００７１】

上記したとおり、本発明の式（Ｉ）オ化合物はマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、特に酵素ＭＭＰ－１３の阻害剤である。

【００７２】

この点に関し、ＭＭＰ－１３阻害による治療を含む疾患または愁訴の治療においてその使用が推奨される。例えば、本発明の化合物の使用は細胞外マトリックス組織の破壊が関わる何れかの病態、特に関節炎、慢性関節リューマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、加齢性黄斑変性（ＡＲＭＤ）および特定の癌の治療の過程において推奨される。

【００７３】

酵素ＭＭＰ－１３に対する式（Ｉ）の化合物の選択性

従来技術において記載されているマトリックスメタロプロテアーゼの大部分は非選択的阻害剤であり、幾つかのマトリックスメタロプロテアーゼを同時に阻害する子とができる。例えば、ＣＧＳ－２７.０２３ＡおよびＡＧ－３３４０(Montana and Baxter (2000))のような化合物は、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９およびＭＭＰ－１３を阻害し、即ち、従来のこれらの化合物はコラゲナーゼ、ゼラチナーゼおよびストロメリシン型のＭＭＰを阻害する。

【００７４】

本発明によれば、式（Ｉ）の化合物はＭＭＰ－１３の選択的阻害剤であることがわかっている。「ＭＭＰ－１３の選択的阻害剤」とは、ＭＭＰ－１３とは異なるＭＭＰに対するＩＣ$_{50}$よりも少なくとも５倍、好ましくはＭＭＰ－１３とは異なるＭＭＰに対するＩＣ$_{50}$よりも少なくとも１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、１００倍または１０００倍、低値であるＭＭＰ－１３に対するＩＣ$_{50}$を有する式（Ｉ）の化合物を指す。

【００７５】

ＭＭＰ－１３とは異なるＭＭＰとは好ましくはＭＭＰ－１、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－７、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２およびＭＭＰ－１４から選択されるマトリックスメタロプロテアーゼを指す。

【００７６】

特に、本発明によれば、式（Ｉ）の化合物、特に本発明の実施例に示した化合物群が他のマトリックスメタロプロテアーゼ、特にＭＭＰ－１、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－７、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２およびＭＭＰ－１４に対するＩＣ$_{50}$値よりもしばしば１０００倍低値の酵素ＭＭＰ－１３に対するＩＣ$_{50}$値を有することが解かっている。

【００７７】

その結果、本発明の式（Ｉ）の化合物はＭＭＰ－１３酵素とその天然の組織阻害剤との間の生理学的な不均衡に主に関わっている愁訴の治療において特に有用である。

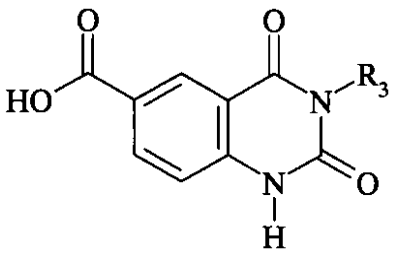
【００７８】

本発明の化合物の医薬組成物

本発明の主題はまた、上記した式（Ｉ）の化合物および製薬上許容しうる賦形剤を含有する医薬組成物である。

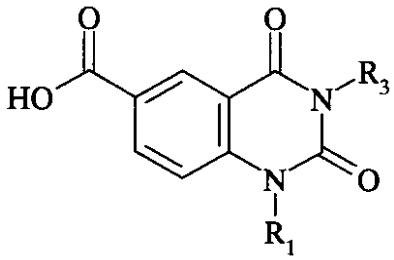
【００７９】
本発明はまたマトリックスメタロプロテアーゼの阻害による治療を含む疾患または愁訴の治療、特に、１３型マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ－１３）の阻害による治療を含む疾患または愁訴、例えば、関節炎、慢性関節リューマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、加齢性黄斑変性（ＡＲＭＤ）および癌の治療を意図する医薬品の調整のための上記式（Ｉ）の化合物の使用に関する。
【００８０】
本発明はまた、ＭＭＰ、特にＭＭＰ－１３の活性における不均衡に関わる病態の治療方法に関し、該方法はそのような治療の必要な患者に本発明のＭＭＰ－阻害剤化合物またはその化合物を含有する医薬組成物の薬学的有効量を投与する工程を含む。
【００８１】
ＭＭＰ活性の不均衡に関わる種々の病態のうち、本発明の式（Ｉ）のＭＭＰ－１３阻害剤化合物は、細胞外マトリックス組織の変性によりもたらされる全ての病態の治療のため、特に、慢性関節リューマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、加齢性黄斑変性（ＡＲＭＤ）および癌の治療のために特に有用である。
【００８２】
最も好ましい態様においては、本発明の式（Ｉ）の化合物は好ましくは関節炎、変形性関節炎および慢性関節リューマチを治療するために用いられる。
【００８３】
本発明の化合物は治療するべき愁訴の性質および重症度に適した組成物の形態において投与する。ヒトにおける一日当たり用量は通常２ｍｇ～１ｇであり、これは１回以上の投薬において吸収されてよい。組成物は当業者のよく知る方法で調製し、一般的に、活性物質（式Ｉの化合物）０．５～６０重量％および製薬上許容しうる担体４０～９９．５重量％を含有する。
【００８４】
即ち、本発明の組成物は所望の投与経路に適合する形態において調製される。例えば、以下の剤型が例示できるが、これらに限定されない。
１）経口投与用の形態
内服溶液、懸濁液、内服溶液用の粉剤、内服懸濁液用の粉剤、胃耐性ゲルカプセル、除放性剤型、乳液、ＨＰＭＲカプセルまたはゲルカプセル、舌下溶融用凍結乾燥物。
２）非経腸投与用の形態：
静脈内経路：
水溶液、水／共溶媒溶液、安定化剤１種以上を用いた溶液、コロイド状懸濁液、乳液、除放性剤型の注射用のナノ粒子懸濁液、分散剤型およびリポソーム。
皮下／筋肉内経路：
静脈内で使用できる形態および皮下および筋肉内経路でも使用できる形態のほかに、他の剤型、例えば懸濁液、分散形態、除放性ゲルおよび除放性のインプラントも使用してよい。
３）局所投与用の形態：
最も一般的な局所用剤型のうち特に例示できるものは、クリーム、ゲル（重合体でゲル化された水相）、皮膚に直接積層させる包帯であり、活性物質の経皮的浸透を行なわずに皮膚病を治療するために使用できるパッチ剤、スプレー、乳液および溶液。
４）肺投与のための形態：
エアロゾル用溶液の形態、吸入用粉末および他の適当な形態をこの範疇において例示できる。
５）鼻内投与のための形態：
本発明においてこれは特に点鼻液に関する。
６）直腸投与用の形態：

座剤およびゲルを特に例示できる。
【００８５】
眼用の溶液の投与を可能にし、または、活性物質の膣内投与を可能にする剤型を用いることも包含される。
【００８６】
本発明に関連して使用してよい剤型の別の重要な範疇は活性物質の溶解度を向上させるための形態に関する。例えば、サイクロデキストリンの水溶液、特にヒドロキシプロピル－β－サイクロデキストリンを含有する形態も包含される。この種の剤型の詳細な説明はJournal of Pharmaceutical Sciences, 85(11), 1142-1169(1996) で公開されており、参照により本明細書に組み込まれる出版物に記載されている。
【００８７】
上記推奨される種々の剤型は参照により本明細書に組み込まれる書籍“Pharmacie galenique", A.Lehir(Masson, 1992 (第６版))に詳細に記載されている。
【００８８】
中間体化合物
本発明はまた下記式（III）：
【化２４】



(III)

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したものと同様の意味を有する］の中間体化合物にも関する。
【００８９】
別の特徴によれば、本発明はまた、下記式（IV）：
【化２５】



(IV)

［式中、R_1およびR_3は式（Ｉ）の化合物において上記定義したものと同様の意味を有する］の中間体化合物にも関する。
【００９０】
式（Ｉ）の化合物の合成方法
明細書全体を通じて、以下に記載する略記法は以下の通りの意味を有する。
ＤＥＡＤ：ジエチルアゾジカルボキシレート
ＤＩＰＥＡ：Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ：Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＮＭＰ：１－メチル－２－ピロリジノン
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＴＯＴＵ：Ｏ－［（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ］－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

ＥＤＣＩ：１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

【００９１】

本発明の化合物は幾つかの合成方法を実施することにより得ることができる。これらの合成方法のいくつかを以下に記載する。

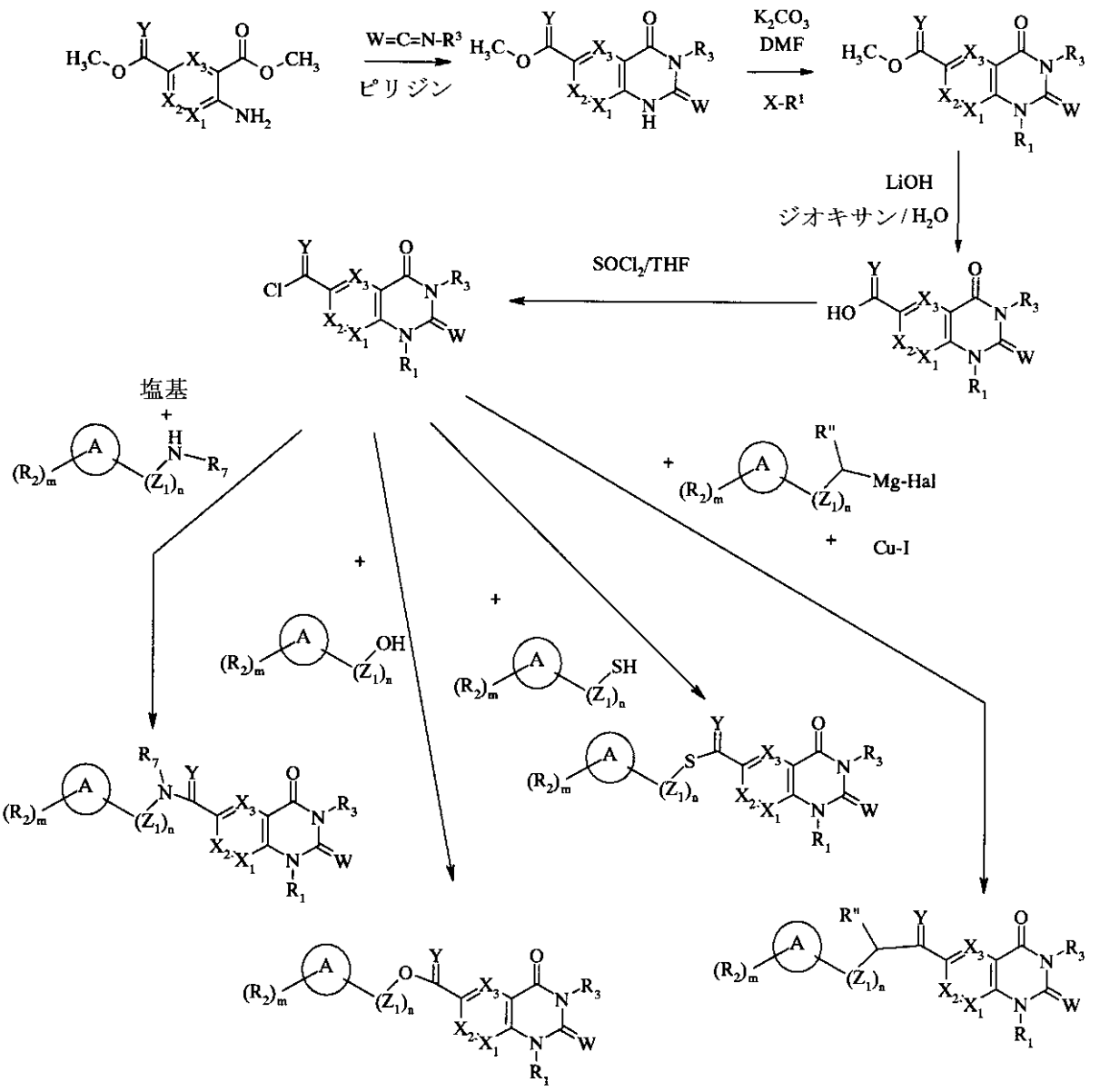
【００９２】

Ａ．一般的方法：

式（Ｉ）の化合物の合成のための一般的方法を以下のスキームに記載する。

【００９３】

【化２６】



【００９４】

式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、R''は（C_1－C_6）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、芳香族または非芳香族の複素環またはシクロアルキルであり、そして、R_1、R_2、R_3、X_1、X_2、X_3、Ａ、Ｗ、Ｙ、Z_1、ｎおよびｍは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりの意味を有する。

【００９５】

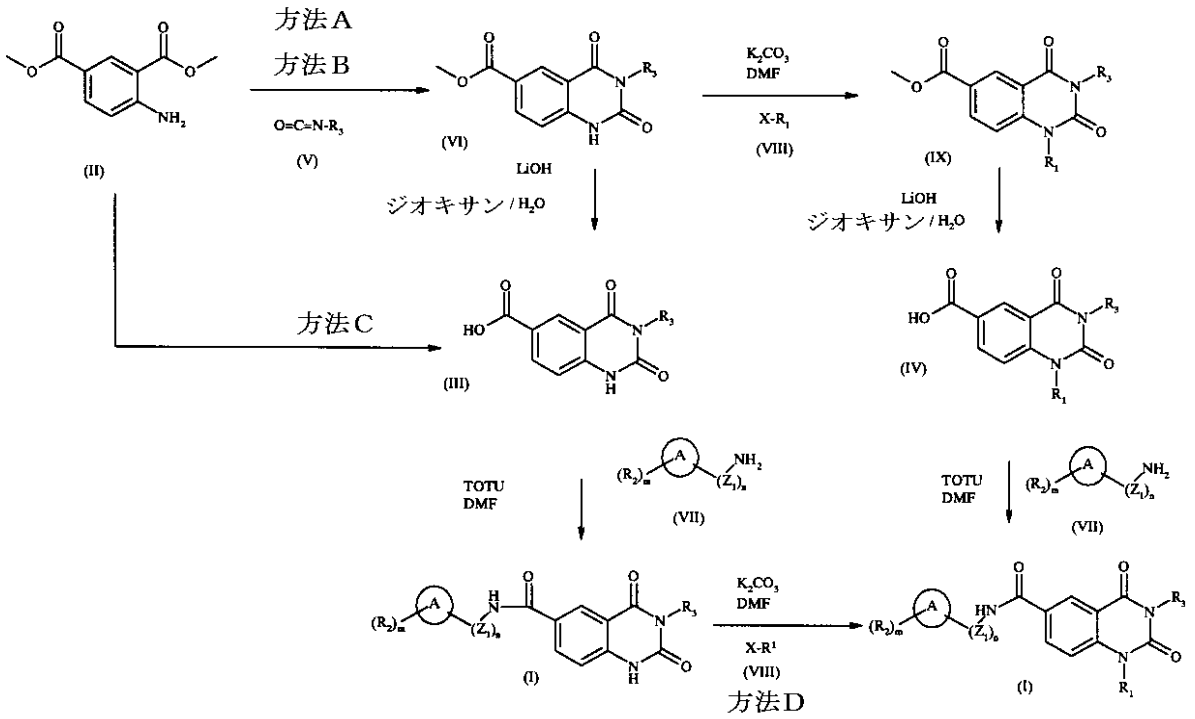
Ｂ．合成方法Ｎｏ．１

本発明の化合物は以下のスキーム１に示した方法により先ず得ることができる。

【００９６】

【化２７】

スキーム１



式中、一般的な置換基の各々は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりの意味を有する。

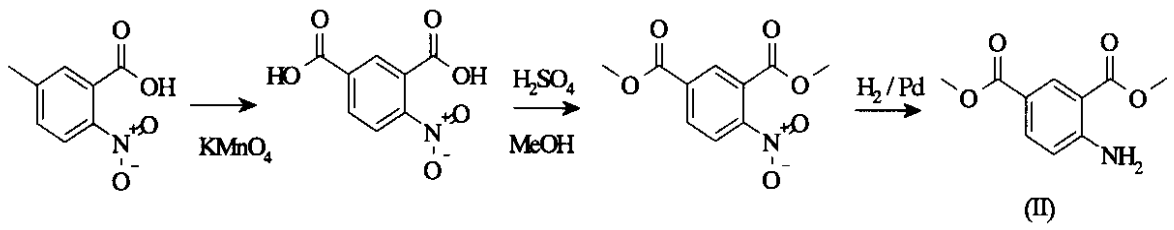
【００９７】

上記スキーム１に示した合成方法の出発物質を構成する式（II）の中間体化合物は以下のスキーム２に従って調製される。

【００９８】

【化２８】

スキーム２



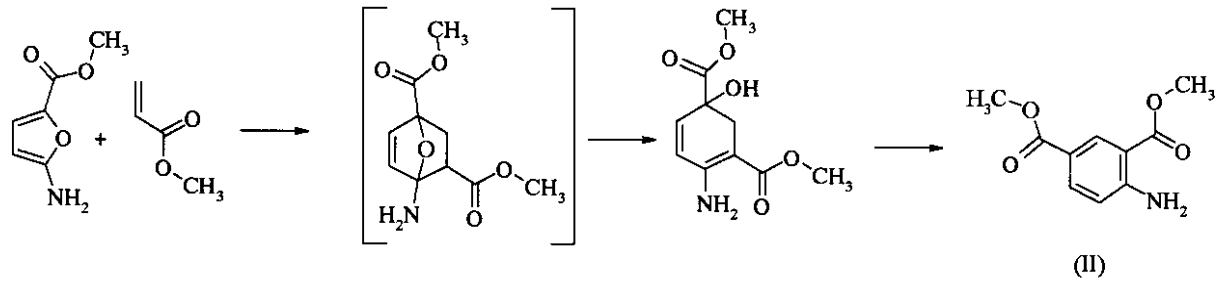
【００９９】

上記スキーム１に示された本発明の式（Ｉ）の化合物を合成するための方法において出発物質を構成する式（II）の中間体化合物はまた、以下のスキーム３に示した方法に従って調製される。

【０１００】

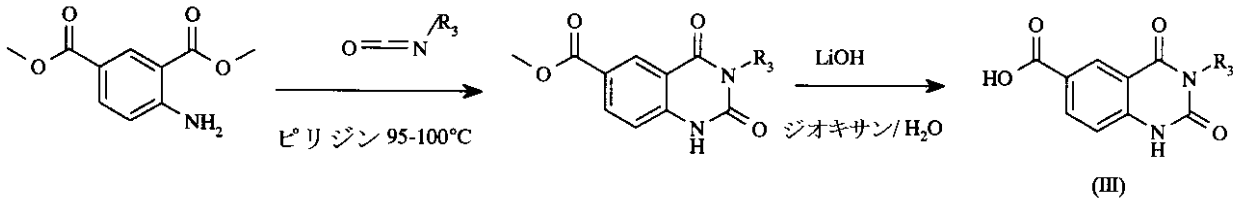
【化２９】

スキーム３



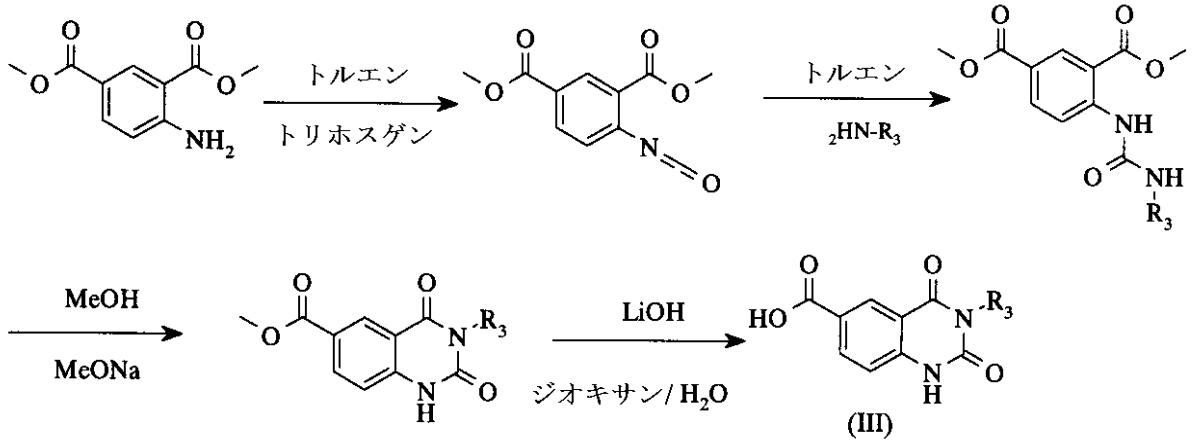
【０１０１】
式（III）の化合物は、上記スキーム１に記載した方法に従って、式（II）の化合物から、以下の合成スキーム４（方法Ａ）に従って調製してよい。
【０１０２】
【化３０】

スキーム４／方法Ａ



式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである。
【０１０３】
別の特徴によれば、式（III）の中間体化合物は、上記スキーム１に記載した合成方法に従って、方法Ｂにより、以下の合成スキーム５に記載するとおり調製してよい。
【０１０４】
【化３１】

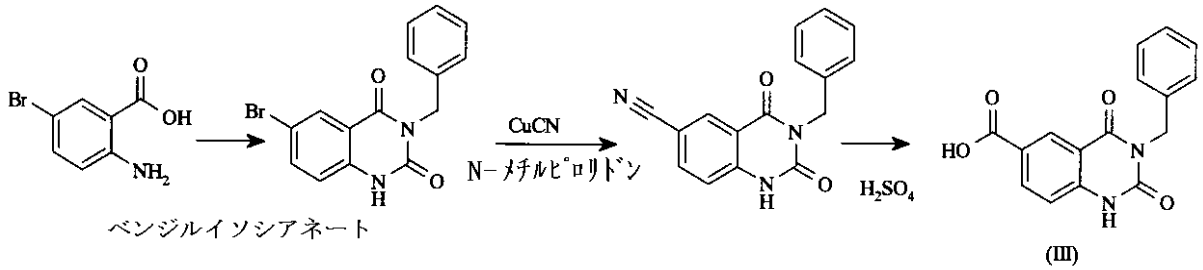
スキーム５／方法Ｂ



式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである。
【０１０５】
更に別の特徴によれば、R_3がベンジル基である式（III）の中間体化合物は、上記スキーム１に記載した合成方法に従って、方法Ｃにより、以下の合成スキーム６に記載するとおり調製してよい。

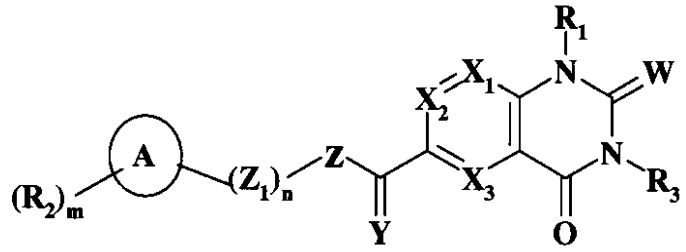
【０１０６】
【化３２】

スキーム６／方法Ｃ



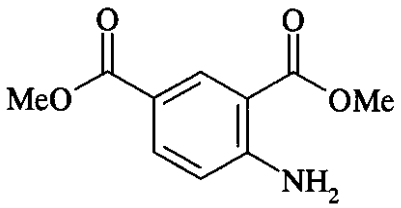
ベンジルイソシアネート　　(III)

【０１０７】
結果的に、本発明の主題はまた、下記式（Ｉ）：
【化３３】



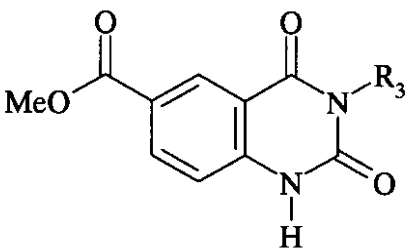
(I)

［式中、R_1、R_2、R_3、Z_1、Ａ、ｎおよびｍは明細書において定義したとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＹはＯであり、Ｚは－Ｎ－R_7であり、そしてＷはＯである］の化合物の製造方法であって、
【０１０８】
該方法は、下記式（II）：
【化３４】



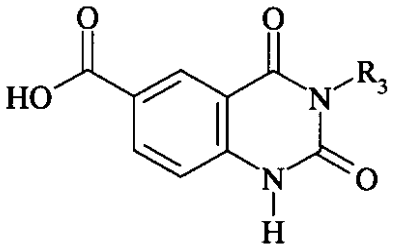
(II)

の化合物をピリジンおよび下記式（Ｖ）：
Ｏ＝Ｃ＝Ｎ－R_3　　（Ｖ）
［式中、R_3は明細書において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより下記式（VI）：
【０１０９】
【化３５】



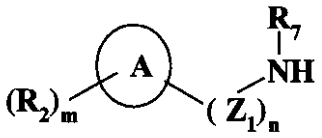
(VI)

［式中、R_3は前述のとおり定義される］の化合物とし、
その後、式（VI）の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて下記式（III）：
【０１１０】
【化３６】



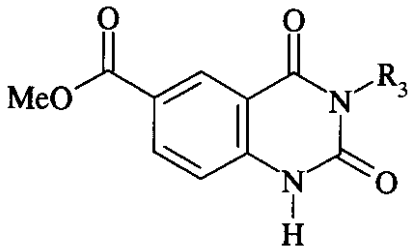
(III)

［式中、R_3は明細書において定義したとおりである］の化合物とすることを特徴とする。
【０１１１】
上記方法はまた、R_3が式（Ｉ）の化合物において定義したとおりの意味を有する式（III）の化合物をＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：
【化３７】



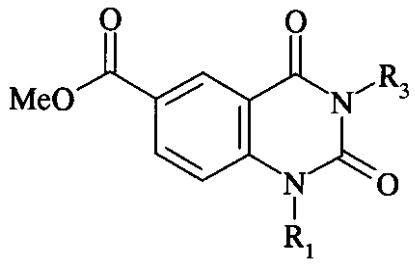
(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ,R_2、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物と反応させることにより、R_1が水素であり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＹはＯであり、Ｚは－Ｎ－R_7であり、ＷはＯであり、そしてＡ、R_2、R_3、Z_1、ｍおよびｎは前述のとおり定義される式（Ｉ）の化合物とすることを特徴とする。
【０１１２】
本発明はまた、R_1、R_2、R_3、Ａ、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりであり、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯでありそしてＺは－Ｎ－R_7である式（Ｉ）の化合物の製造方法に関し、
【０１１３】
該方法は、下記式（VI）：
【化３８】



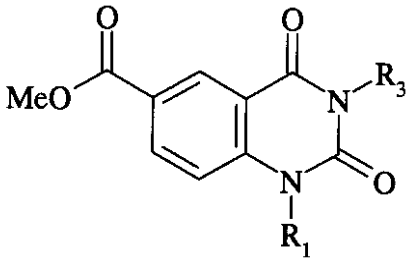
(VI)

［式中、R_3は明細書に記載のとおり定義される］の化合物を、塩基の存在下、R_1が明細書に記載のとおり定義され、そしてＸがハロゲンのような脱離基である式Ｘ－R_1の化合物（VIII）と反応させることにより、下記式（IX）：
【０１１４】
【化３９】



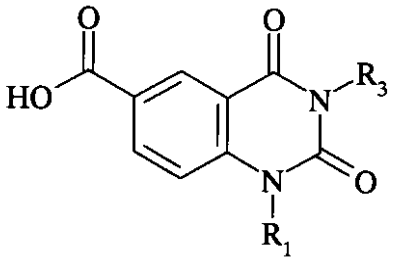
(IX)

［式中、R_1およびR_3は前述のとおり定義される］の化合物とすることを特徴とする。
上記した方法はまた、下記式（IX）：
【０１１５】
【化４０】



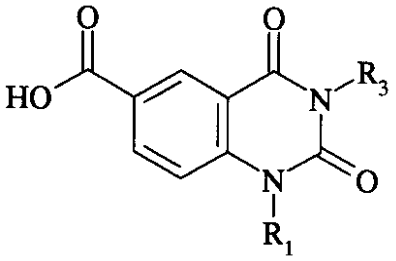
(IX)

の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて、下記式（IV）：
【０１１６】
【化４１】



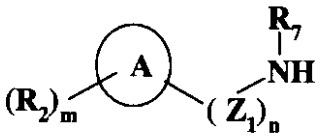
(IV)

［式中、R_1およびR_3は前述のとおり定義される］の化合物とすることを特徴とする。
【０１１７】
上記した方法はまた、下記式（IV）：
【化４２】



(IV)

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物をＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：
【０１１８】
【化４３】

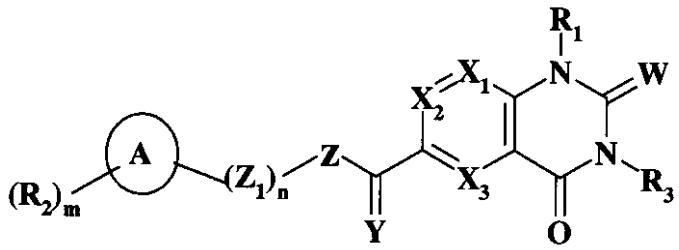


(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてA,R_2、Z_1、mおよびnは明細書に記載するとおり定義される］の化合物と反応させることにより、下記式（Ｉ）：

【０１１９】

【化４４】



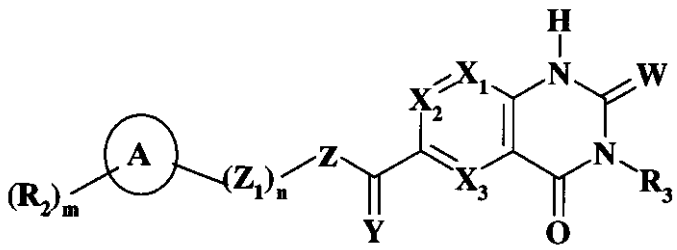
(I)

［式中、R_1、R_2、R_3、A、Z_1、mおよびnは明細書に記載のとおり定義され、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてＺは－Ｎ－R_7である］の化合物とすることを特徴とする。

【０１２０】

本発明の別の主題は、R_1、R_2、R_3、W、X_1、X_2、X_3、A、Z_1、mおよびnが式（Ｉ）の化合物において定義したとおりであり、ＹはＯでありそしてＺは－Ｎ－R_7である式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（Ｉ）：

【化４５】



［式中、R_1はＨである］の化合物を、塩基の存在下、R_1が明細書に記載のとおり定義され、そしてＸがハロゲンのような脱離基である式Ｘ－R_1の化合物（VIII）と反応させることにより、R_1が明細書に記載のとおり定義される式（Ｉ）の化合物とすることを特徴とする。

【０１２１】

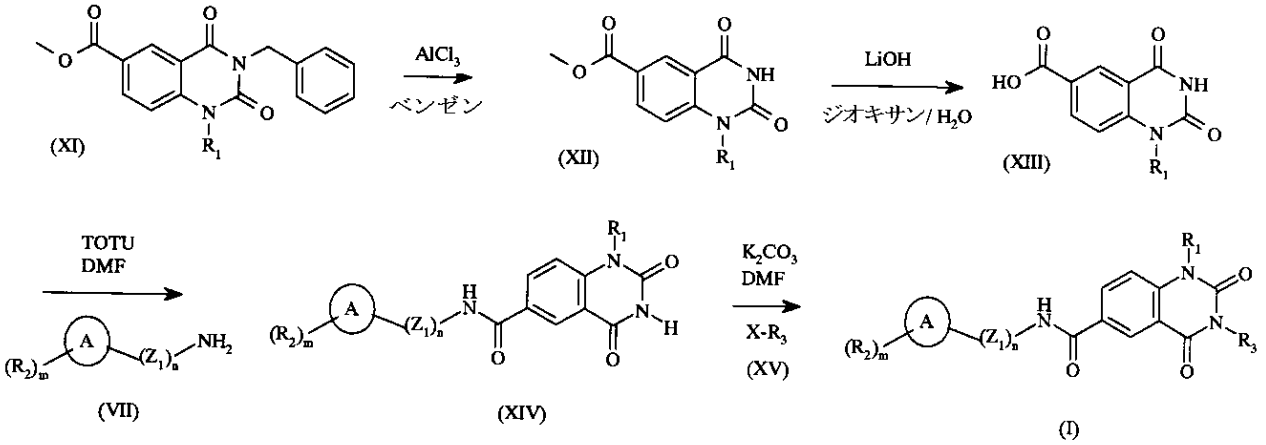
Ｃ．合成方法Ｎｏ．２

本発明の化合物は以下に記載するスキーム７に示す方法により得ることもできる。

【０１２２】

【化４６】

スキーム７



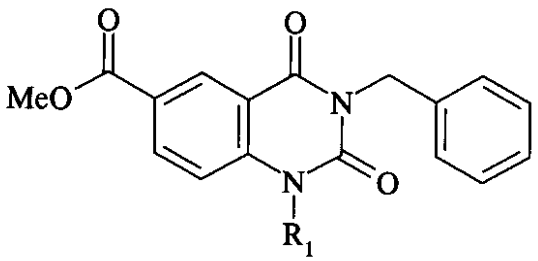
式中、一般的な置換基の各々は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである。

【０１２３】

本発明はまた、X_1、X_2およびX_3がＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、Ｚは－Ｎ－R_7であり、そしてR_1、R_3、Ａ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したものと同じ意味を有する式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（XI）：

【０１２４】

【化４７】

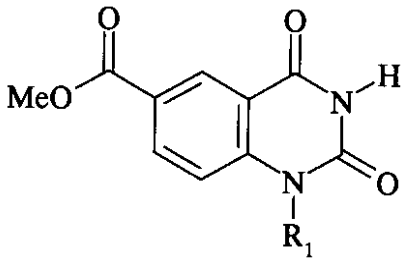


(XI)

［式中、R_1は前述の通り定義される］の化合物をＡｌＣｌ$_3$とベンゼンのような溶媒中で反応させることにより、下記式（XII）：

【０１２５】

【化４８】



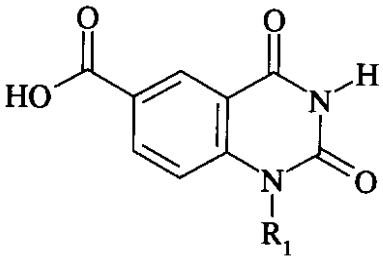
(XII)

［式中、R_1は前述の通り定義される］の化合物とすることを特徴とする。

【０１２６】

上記した式（Ｉ）の化合物の製造方法はまた、式（XII）の化合物を、ＬｉＯＨおよびジオキサン／H_2Oの混合物の存在下に反応させて下記式（XIII）：

【化４９】



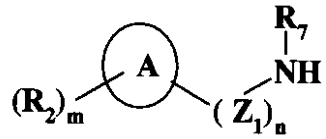
(XIII)

［式中、R_1は前述の通り定義される］の化合物とする工程を包含することを特徴とする。

【０１２７】

上記した式（Ｉ）の化合物の製造方法はまた、式（XIII）の化合物をＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：

【化５０】

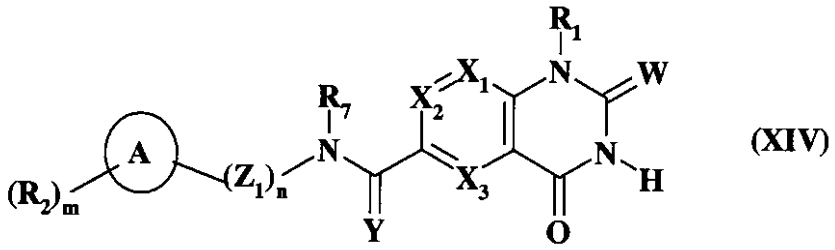


(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ,R_2、Z_1、ｍおよびｎは明細書に記載するとおり定義される］の化合物と反応させることにより、下記式（XIV）：

【０１２８】

【化５１】



(XIV)

［式中、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてR_7、R_1、Ａ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは前述のとおり定義される］の化合物とする工程を包含することを特徴とする。

【０１２９】

上記した式（Ｉ）の化合物の製造方法はまた、式（XIV）の化合物を、R_3が明細書に定義するとおりであり、Ｘはハロゲンのような脱離基である、式Ｘ－R_3の化合物（ＸＶ）と反応させることにより、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、ＺはＮ－R_7であり、そしてR_7、R_1、Ａ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物とする工程を包含することを特徴とする。

【０１３０】

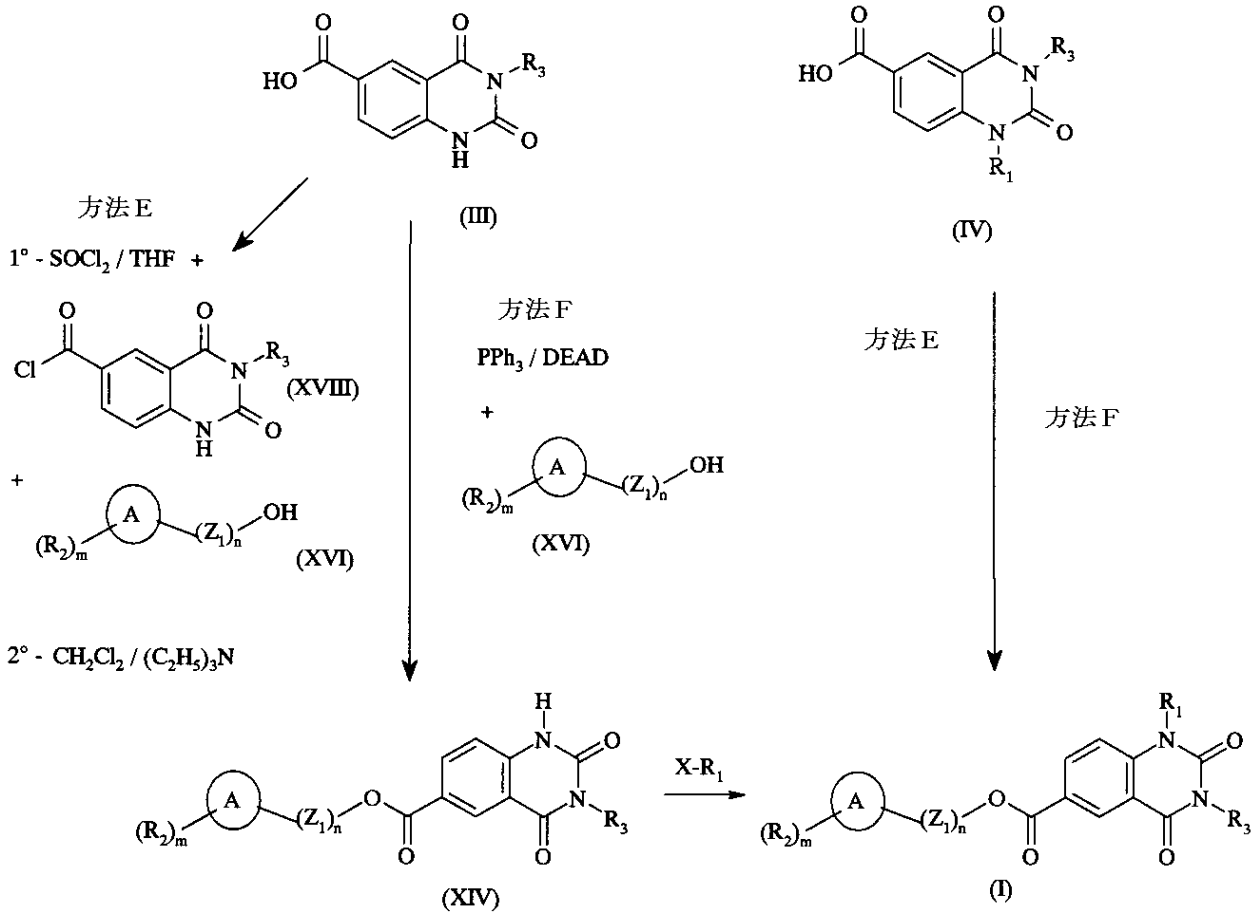
Ｄ．調製方法Ｎ．３

本発明の式（Ｉ）の化合物はまた、以下のスキーム８に示した方法により得てもよい。

【０１３１】

【化５２】

スキーム８



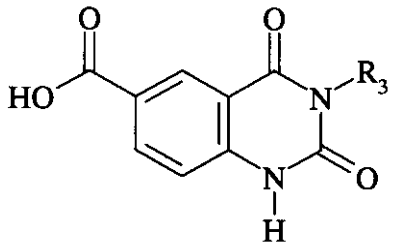
【０１３２】

本スキームにおいて、一般的な置換基の各々は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである。

【０１３３】

即ち、本発明はまた、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、ＷはＯであり、ＹはＯであり、そしてＺがＯである上記した式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、下記式（III）：

【化５３】

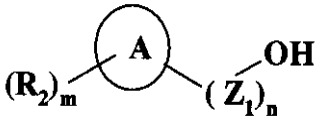


(III)

［式中、R_3は式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物を、下記式（XVI）：

【０１３４】

【化５４】



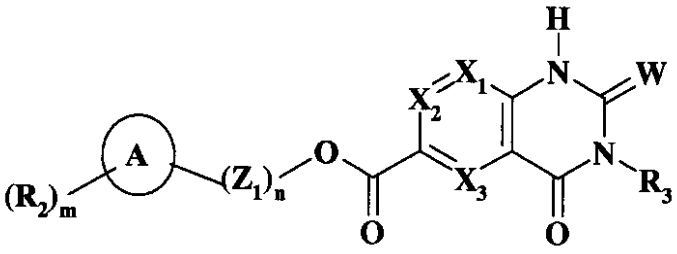
(XVI)

［式中、Ａ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］

の化合物と反応させることにより、下記式（XVII）：

【０１３５】

【化５５】



(XVII)

［式中、A、R_2、R_3、Z_1、mおよびnは前述のとおり定義され、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、そして、Ｗは Ｏである］の化合物とすることを特徴とする。

【０１３６】

上記した式（Ｉ）の化合物の製造方法によれば、該方法はまた、式（XVII）の化合物を、塩基の存在下、R_1が明細書に定義するとおりであり、Ｘはハロゲンのような脱離基である、式Ｘ－R_1の化合物（VIII）と反応させることにより、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、そしてＷはＯであり、ＺはＯであり、そしてA、R_2、R_3、R_1、Z_1、mおよびnは明細書に記載のとおり定義される］の式（Ｉ）の化合物とする工程を包含することを特徴とする。

【０１３７】

本発明はまた、式（IV）の化合物を式（XVI）の化合物と反応させて、X_1、X_2およびX_3はＣＨであり、Ｗは Ｏであり、Ｙは Ｏであり、そしてＺは Ｏである式（Ｉ）の化合物とする工程を包含する事を特徴とする上記式（Ｉ）の化合物の製造方法に関する。

【０１３８】

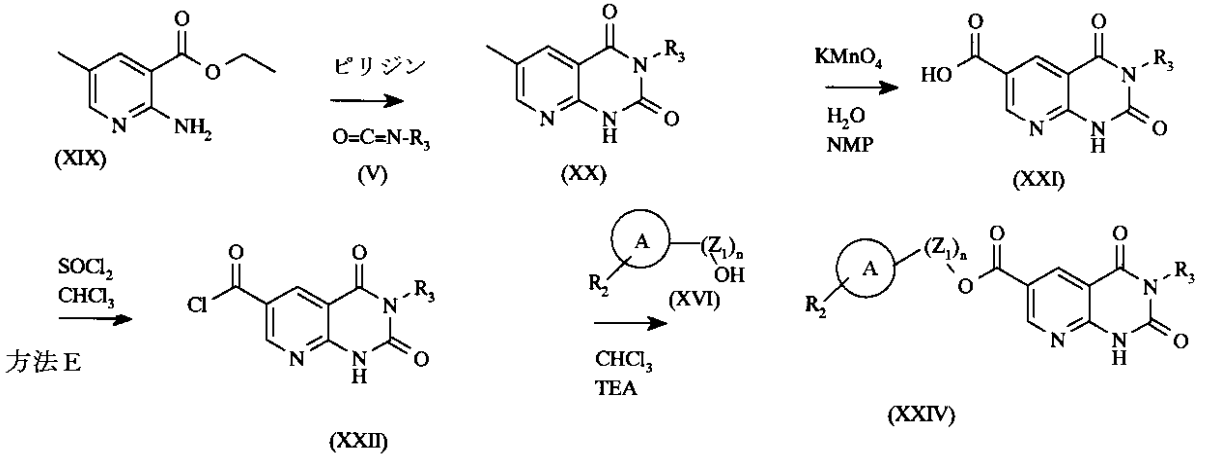
Ｅ．調製方法Ｎｏ．４

本発明の化合物、特にピリジンエステルを構成する本発明の化合物は、以下のスキーム９に記載する方法により得てよい。

【０１３９】

【化５６】

スキーム９



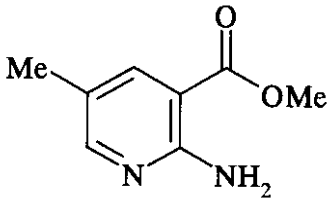
【０１４０】

式中、中間体上の一般的な置換基の各々は明細書に記載する式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである。

【０１４１】

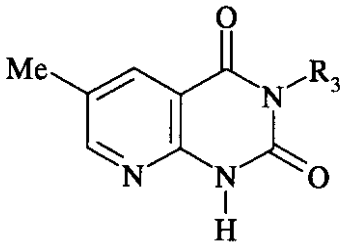
結果的に、本発明の主題はまた、X_2およびX_3がＣＨであり、X_1がＮであり、ＺがＯで

あり、ＹがＯである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、該方法は、下記式（XIX）：
【化５７】



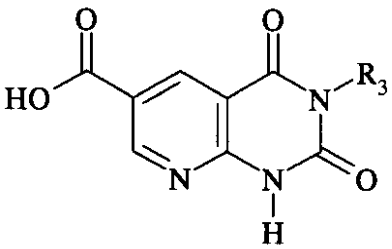
(XIX)

の化合物をピリジンおよびＲ$_3$が式（Ｉ）の化合物において定義したものと同じ意味を有する式Ｏ＝Ｃ＝Ｎ－Ｒ$_3$の化合物（Ｖ）と反応させて下記式（XX）：
【０１４２】
【化５８】



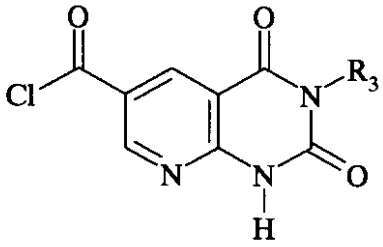
(XX)

［式中、Ｒ$_3$は前述の通り定義される］の化合物とすることを特徴とする。
【０１４３】
上記式（Ｉ）の化合物の製造方法はまた、式（XX）の化合物をＫＭｎＯ$_4$の存在下に反応させて下記式（XXI）：
【化５９】



(XXI)

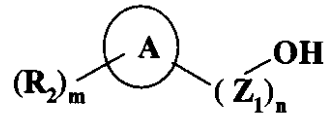
［式中、Ｒ$_3$は前述の通り定義される］の化合物とする工程を包含する事を特徴とする。
【０１４４】
上記方法はまた、式（XXI）の化合物をＳＯＣｌ$_2$およびＣＨＣｌ$_3$の存在下に反応させて下記式（XXII）：
【化６０】



(XXII)

［式中、Ｒ$_3$は前述の通り定義される］の化合物とする工程を包含することを特徴とする。
【０１４５】
上記式（Ｉ）の化合物の製造方法はまた、式（XXII）の化合物を下記式（XVI）：

【化６１】

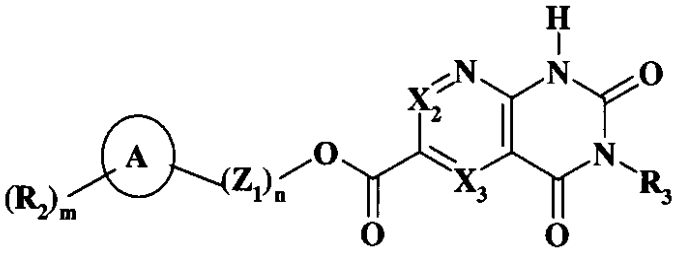


(XVI)

［式中、Ａ、R_2、Z_1、ｎおよびｍは式（Ｉ）の化合物において定義したとおりである］の化合物と反応させて、X_2およびX_3がＣＨであり、そしてＡ、ｎ、ｍ、Z_1、R_2およびR_3は明細書に記載のとおり定義される下記式（XXIV）：

【０１４６】

【化６２】



(XXIV)

の化合物とする工程を包含することを特徴とする。

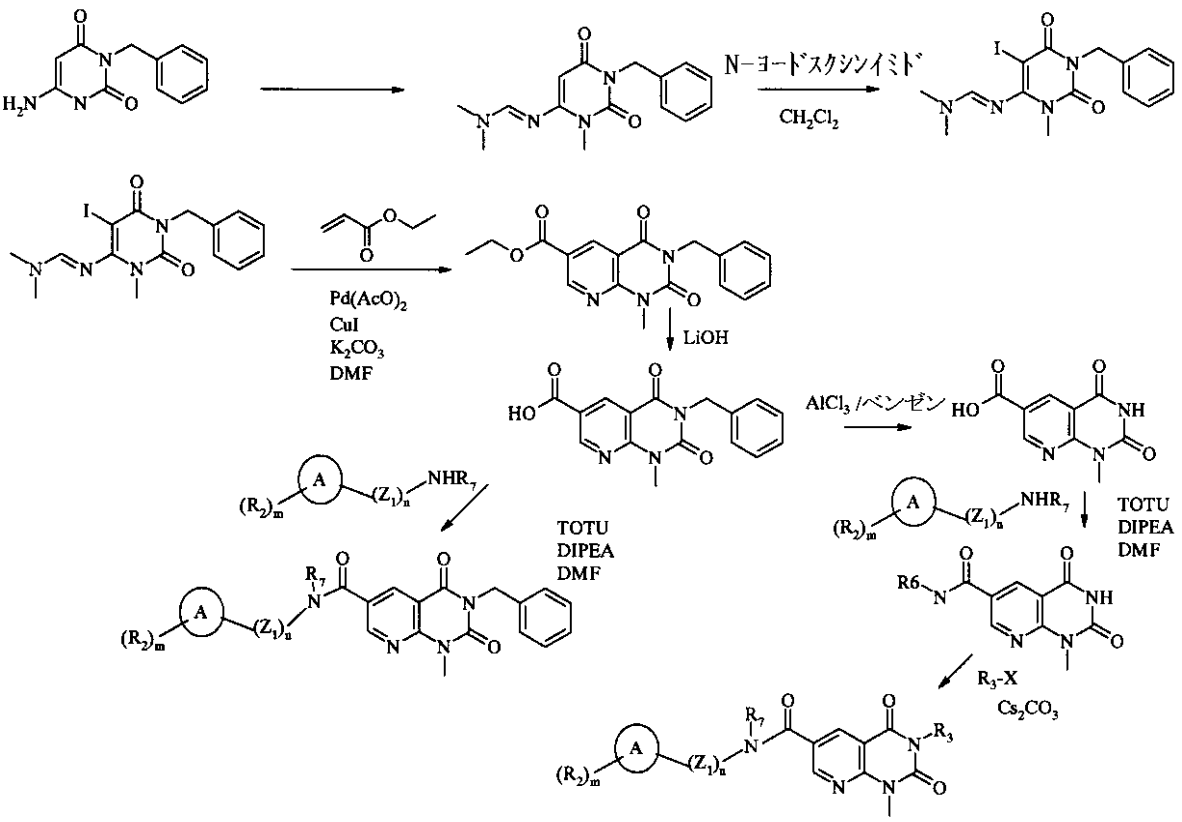
【０１４７】

ピリジンアミドを構成する本発明の化合物は以下のスキーム１０に示す方法により得ることもできる。

【０１４８】

【化６３】

スキーム１０

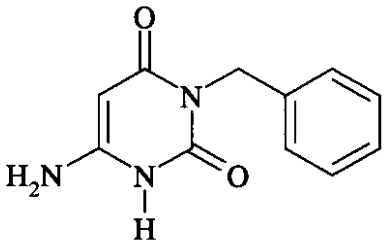


【０１４９】

結果的に、本発明の主題はまた、X_2およびX_3がＣＨであり、X_1がＮであり、ＺはＲ７が

式（Ｉ）の化合物において定義されるものである－ＮＲ$_7$であり、ＷはＯであり、そしてＹがＯである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、該方法は、下記式（XXV）：

【化６４】

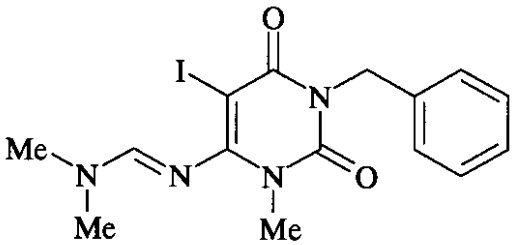


(XXV)

の化合物を第１工程においてＮ,Ｎ'－ジメチルホルミアミドジメチルアセタールとＤＭＦ還流下に反応させ、そして第２工程において、Ｎ－ヨードスクシンイミドと反応させて下記式（XXVI）：

【０１５０】

【化６５】

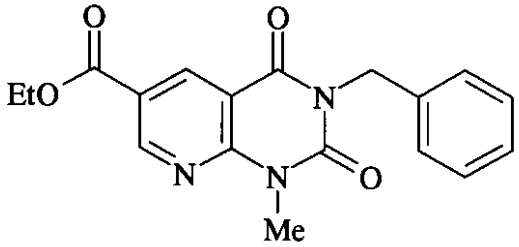


(XXVI)

の化合物とし、その後、式（XXVI）の化合物を２酢酸パラジウム、ＣｕＩおよび塩基の存在下にエチルアクリレートと反応させて、下記式（XXVII）：

【０１５１】

【化６６】

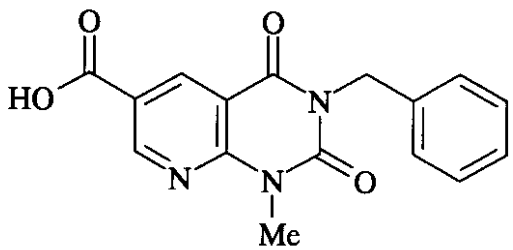


(XXVII)

の化合物とし、その後、式（XXVII）の化合物をＬｉＯＨの存在下に反応させて下記式（XXVIII）：

【０１５２】

【化６７】

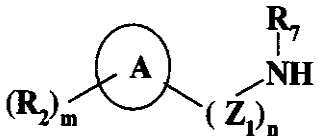


(XXVIII)

の化合物とし、

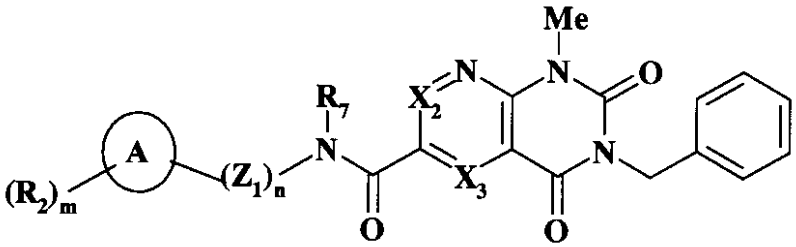
該式（XXVIII）の化合物を：

【０１５３】
ＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下に下記式（VII）：
【化６８】



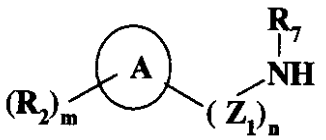
(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ,R_2、Z_1、ｍおよびｎは明細書に記載するとおり定義される］の化合物と反応させて、下記式（XXIX）：
【０１５４】
【化６９】



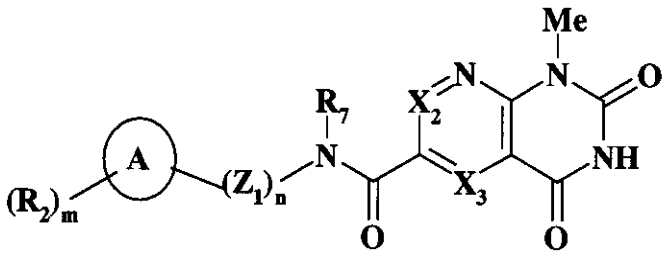
(XXIX)

［式中、Ａ、R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述するとおり定義され、X_2およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とするか、
または第１工程においてベンゼンの存在下$AlCl_3$と反応させ、そして第２工程においてＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下、下記式（VII）：
【０１５５】
【化７０】



(VII)

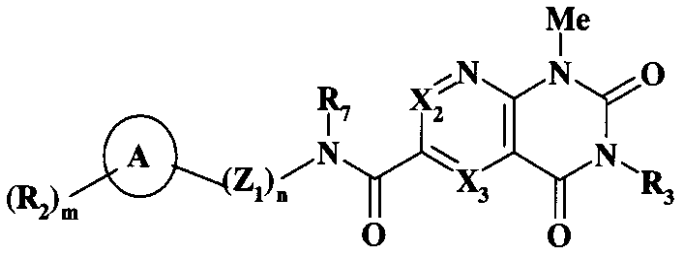
［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ,R_2、Z_1、ｍおよびｎは明細書に記載するとおり定義される］の化合物と反応させて、下記式（XXX）：
【０１５６】
【化７１】



(XXX)

［式中、Ａ、R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述するとおり定義され、X_2およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とし、
【０１５７】
その後、式（XXX）の化合物をR_3が式（Ｉ）の化合物において定義したものである式R_3－Ｘの化合物と塩基の存在下に反応させ、下記式（XXXI）：

【化７２】



(XXXI)

の化合物とする工程を包含することを特徴とする上記方法である。

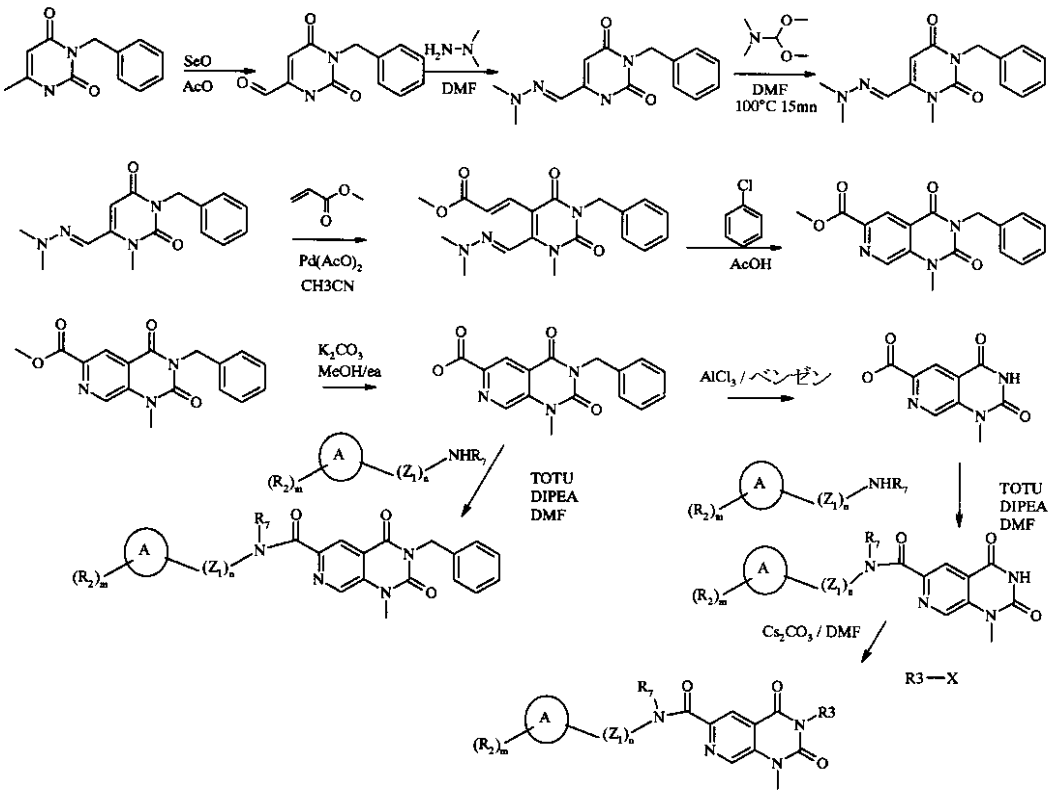
【０１５８】

ピリジンアミド、特にピリド［３，４－ｄ］ピリミジン誘導体を構成する本発明の化合物はまた、下記スキーム１１に示す方法により得ることもできる。

【０１５９】

【化７３】

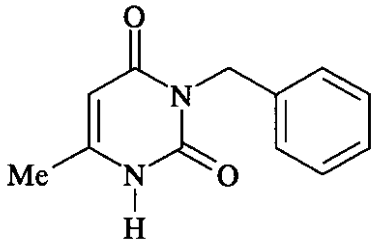
スキーム１１



【０１６０】

結果的に、本発明の主題はまた、X_1およびX_3がＣＨであり、X_2がＮであり、ＺはR_7が式（Ｉ）の化合物において定義されるものである－ＮR_7であり、ＷはＯであり、そしてＹがＯである式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、該方法は、下記式（XXXII）：

【化７４】

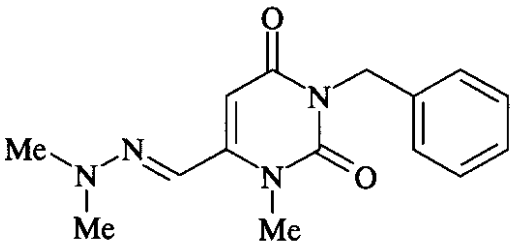


(XXXII)

の化合物を第１工程において酢酸存在下に二酸化セレンと反応させ、第２工程においてジメチルヒドラジンと反応させ、そして、第３工程においてＤＭＦ還流下にＮ,Ｎ'－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることにより下記式（XXXIII）：

【０１６１】

【化７５】

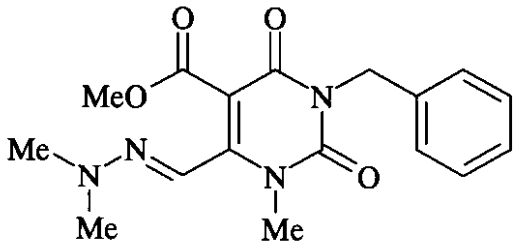


(XXXIII)

の化合物とし、その後、式（XXXIII）の化合物をに２酢酸パラジウムの存在下メチルアクリレートと反応させて下記式（XXXIV）：

【０１６２】

【化７６】

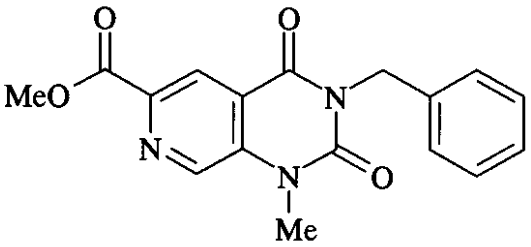


(XXXIV)

の化合物とし、次に式（XXXIV）の化合物をクロロベンゼンおよび酢酸と反応させて下記式（XXXV）：

【０１６３】

【化７７】

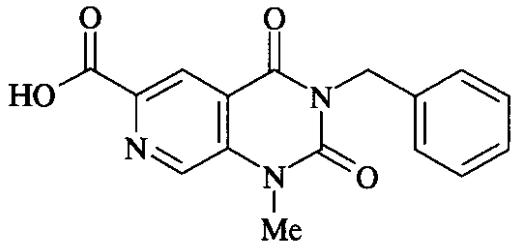


(XXXV)

の化合物とし、次に、式（XXXV）の化合物を塩基の存在下に反応させて下記式（XXXVI）：

【０１６４】

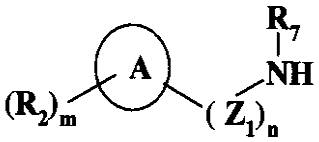
【化７８】



(XXXVI)

の化合物とし、
該式（XXXVI）の化合物を：

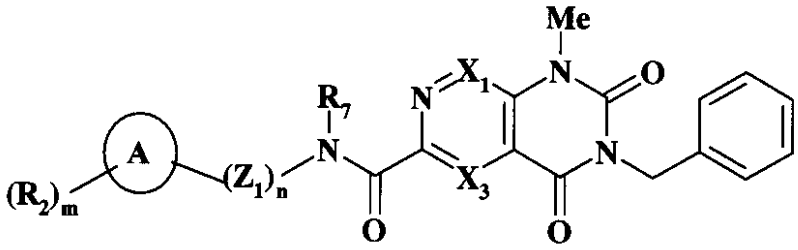
【０１６５】
ＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下、下記式（VII）：
【化７９】



(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ,R_2、Z_1、ｍおよびｎは明細書に記載するとおり定義される］の化合物と反応させて下記式（XXXVII）：

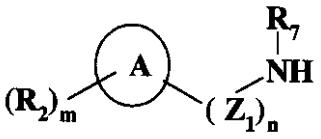
【０１６６】
【化８０】



(XXXVII)

［式中、Ａ、R_2、R_7、Z_1、ｍおよびｎは前述するとおり定義され、X_1およびX_3は各々－ＣＨ基を示す］の化合物とするか、
または第１工程においてベンゼンの存在下$AlCl_3$と反応させ、そして第２工程においてＴＯＴＵのような酸活性化剤の存在下、下記式（VII）：

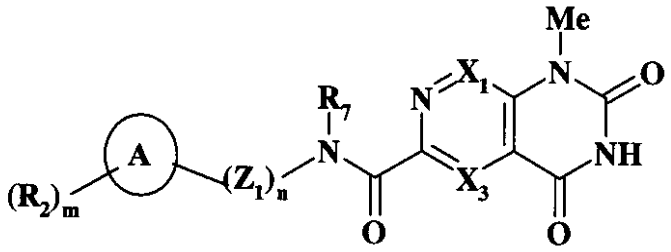
【０１６７】
【化８１】



(VII)

［式中、R_7は水素、（C_1－C_6）アルキル、アリール（C_1－C_6）アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そしてＡ、R_2、Z_1、ｍおよびｎは明細書に記載するとおり定義される］の化合物と反応させて、下記式（XXXVIII）：

【０１６８】
【化８２】



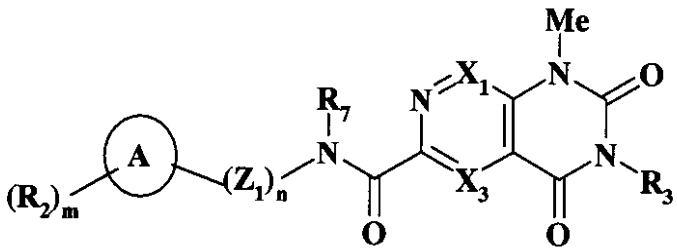
(XXXVIII)

［式中、A、R_2、R_7、Z_1、mおよびnは前述するとおり定義され、X_1およびX_3は各々－CH基を示す］の化合物とし、

【０１６９】

その後、式（XXXVIII）の化合物をR_3が式（Ｉ）の化合物において定義したものである式R_3－Ｘ　の化合物と塩基の存在下に反応させ、下記式（XXXIX）：

【化８３】



(XXXIX)

の化合物とする工程を包含することを特徴とする上記方法である。

【０１７０】

本発明はまた以下の実施例により説明されるが、これにより限定されない。

【０１７１】

実施例：

調製Ａ：ジメチル４－アミノイソフタレート

スキーム２による調製：

工程１－２：４－ニトロイソフタル酸

水３００ｍｌ中に５－メチル－２－ニトロ安息香酸２５ｇ（１３８ミリモル）を懸濁させ、ＫＯＨ５ｇ（８９.１ミリモル）を添加し、溶解させる。媒体を９０℃に加熱し、$KMnO_4$１５８ｇ（４１４ミリモル）を少しづつ添加し、H_2Oですすぐ。３時間後、反応媒体をセライトで濾過し、濾液を濃塩酸でｐＨ１にまで酸性化する。得られた沈殿を濾過し、真空下に乾燥する。

重量＝15.3ｇ　収率＝53%

NMR：DMSO ^{1}H δ (ppm) 5.62-5.70 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.16 (s, 1H)

【０１７２】

工程２－２：４－ニトロイソフタル酸ジメチル

上記段階より得られた４－ニトロイソフタル酸１２.７５ｇおよび$H_2SO_4$１３ｍｌおよびメタノール１００ｍｌを一夜還流下に維持する。冷却後、メタノールを真空下に除去する。残存物をＥｔＯＡｃ４００ｍｌに溶解する。有機層をH_2O５０ｍｌで、次に５％$NaHCO_3$溶液５０ｍｌで洗浄する。$MgSO_4$上に乾燥し、真空下に濃縮し、結晶性の残存物を得る。

重量＝12.17ｇ　収率＝84%

NMR：DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.86 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 8.16 (d, 1H); 8.29-8.34 (m, 2H)

【０１７３】

工程３－２：ジメチル４－アミノイソフタレート

上記段階の化合物を触媒としてのパラジウムの存在下に水素で還元する。セライトで濾過し、濃縮して下記物質を得る。

重量＝5.12ｇ 収率＝70％
m.p.＝127-128 ℃
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm) 3.87 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 6.30 (brs, 2H) ; 6.65 (d, 1H) ; 7.89 (dd, 1H) ; 8.57 (d, 1H)

【０１７４】

スキーム３による調製－J. Org. Chem., 1997, 62(12), 4088-4096

工程１－３：ジメチル４－アミノ－１－ヒドロキシシクロヘキサン－３,５－ジエン－１,３－ジカルボキシレート

ベンゼン５２６ｍｌおよびアクリル酸メチル２５０ｍｌを還流コンデンサ付きで不活性雰囲気下に置き水分から保護された１Ｌ容の三つ首フラスコに入れ、次にメチル５－アミノ－２－フランカルボキシレート１０ｇ（７０.８ミリモル）を添加する。混合物を還流させ、２４時間維持する。反応媒体を２０ｍｍＨｇの真空下５０℃でロータリーエバポレーター中濃縮乾固させる。得られた残存物を溶媒として酢酸エチルを漸増させたジクロロメタンを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。以下の生成物が得られる。

重量＝15ｇ（黄色沈殿） 収率＝93％
TLC: CH_2Cl_2/EtOAc 70/30 v/v Rf＝0.35
m.p.＝101.3℃
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm) 2.87 (d, 1h) ; 2.93 (d, 1H) ; 3.20 (s, 1H) ; 3.71 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.02 (d, 1H) ; 5.60-6.40 (brs, 2H); 6.17 (d, 1H)

【０１７５】

工程２－３：ジメチル４－アミノイソフタレート

工程１－３で得られた化合物１５ｇ（６６ミリモル）およびベンゼン６００ｍｌを還流コンデンサ付きで不活性雰囲気下に置き水分から保護された１Ｌ容の三つ首フラスコに入れる。BF_3エーテレート１３.８ｇ（１２ｍｌ、９８ミリモル）を攪拌しながら添加する。混合物を２分間還流し、次に室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$溶液（ｐＨ９）を添加した後、放置して相を分離させる、水相をジクロロメタンで２回再抽出する。有機層を合わせ、Na_2SO_4上に乾燥する。真空下に溶媒を除去した後、残存物１３.８ｇを溶離剤としてジクロロメタンを用いるクロマトグラフィーにより精製する。以下の生成物が得られる。

重量＝8.5ｇ（結晶状残留物） 収率＝62％
TLC: CH_2Cl_2.Rf＝0.30
m.p.＝130.1 ℃
NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 3.87 (s, 3H); 3.88 (s, 3H) ; 6.30 (brs, 2H) ; 6.65 (d, 1H) ; 7.89 (dd, 1H) ; 8.57 (d, 1H)

【０１７６】

調製Ｂ：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

スキーム４による調製：

工程１－４：メチル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

調製Ａの化合物４ｇ（１９.１ミリモル）およびピリジン４０ｍｌを順次、還流コンデンサ付きで水分から保護された５０ｍｌ容の三つ首フラスコに入れ、次いでベンジルイソシアネート３.２ｇ（２４ミリモル）を添加する。無色の溶液を攪拌し、９５～１００℃に加熱する。この温度で６時間の後、ベンジルイソシアネート１ｍｌを添加し、次に一夜１００℃で攪拌を継続する。翌日、反応溶液を冷却し、水＋氷混合物４００ｍｌに注ぎ込み、これを約３０分間攪拌放置し、次に得られた沈殿を濾過する。生成物をエタノール１５０ｍｌ中還流下に再度スラリーとする。冷却後、生成物を濾過する。以下の生成物が得られる。

重量＝3.7ｇ 収率＝62％
NMR; DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.75 (s, 3H) ; 4.95 (s, 2H) ; 7.1-7.2 (m, 6H) ; 8.05 (d, 1H

) ; 8.35 (s, 1H) ; 11.8 (bs, 1H)

【０１７７】

工程２－４：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

メチル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート１.５ｇ（４.８４ミリモル）、ジオキサン１４ｍｌおよびH_2O４８ｍｌを還流コンデンサ付きの１００ｍｌ容の丸底フラスコに導入する。水和した水酸化リチウム０.４１ｇ（９.６８ミリモル）を攪拌しながら懸濁液に添加する。混合物を還流させ、約１時間維持する（溶液）。アイスバス中で冷却後、媒体を濃塩酸でｐＨ１の酸性とする。得られた極めて微細な沈殿を濾過し以下の物質を得る。

重量: 1.3ｇ 収率＝96%

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 5.1 (s, 2H) ; 7.2-7.35 (m, 6H); 8.15 (d, 1H) ; 8.48 (s, 1H); 11.85 (s, 1H) ; 13.1 (bs, 1H)

【０１７８】

スキーム５による調製：

工程１－５：ジメチル４－（３－ベンジルウレイド）イソフタレート

調製Ａの化合物１０ｇ（４８ミリモル）、無水トルエン２００ｍｌ、動物性チャコール１００ｍｇ、次いでトリホスゲン１２ｇ（４０ミリモル）を還流コンデンサ付きで水分から保護された１Ｌ容の一つ首フラスコに入れる。懸濁液を攪拌し、２時間トルエンの還流温度に維持する。反応溶液を滴虫土で濾過し、次に約２０ｍｍＨｇの真空下５０℃で濃縮乾固する。得られた残存物を無水トルエン２００ｍｌに溶解し、攪拌する。

【０１７９】

この溶液にベンジルアミン４.７ｍｌ（４３ミリモル）を数分間かけて添加する。沈殿が即座に形成する。トルエン２００ｍｌを添加することにより攪拌を容易にし、混合物を一夜室温に維持する。翌日沈殿を濾過し、順次トルエンとエーテルで洗浄する。真空下に乾燥し、以下の生成物を得る。

重量 13.9ｇ 収率＝84.6%

TLC: CH_2Cl_2/アセトン 98/2 Rf＝0.35

m.p.=181.9 ℃

NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H) ; 4.3 (s, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H); 8.5 (s, 1H) ; 8.55 (d, 1H) ; 10.2 (s, 1H)

【０１８０】

工程２－５：メチル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

工程１－５で得られた化合物１３.７ｇ（４０ミリモル）、メタノール３００ｍｌ、次いでナトリウムメトキシド１.３ｇ（２４ミリモル）を還流コンデンサ付きで水分から保護された１Ｌ容の一つ首フラスコに入れる。白色の懸濁液を３時間還流下に維持する（懸濁液は形態を変化させる）。メタノールの半量を真空下５０℃でロータリーエバポレーターで除去する。混合物を冷却し、濃塩酸２ｍｌでｐＨ４まで酸性化する。これを１５分間攪拌放置する間に冷却された結晶性の残存物が得られ、次にこれを濾過する。

重量＝12ｇ 収率＝96.7%

TLC: CH_2Cl_2/アセトン 98/2 Rf＝0.05-0.2

m.p.＝248.1 ℃

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.9 (s, 3H) ; 5.1 (s, 2H) ; 7.2-7.4 (m, 6H); 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 11.9 (bs, 1H)

【０１８１】

工程３－５：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

上記工程２－５において得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って生成物を得る。

【０１８２】
スキーム６による調製：
工程１－６：２－ベンジル－６－ブロモ－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン
２－アミノ－５－ブロモ安息香酸１０ｇ（４６．３ミリモル）、無水ピリジン１００ｍｌおよびベンジルイソシアネート６．１６ｇ（４６．３ミリモル）を還流コンデンサ付きで水分から保護された２５０ｍｌ容の一つ首フラスコに入れる。溶液を３６時間攪拌しながら還流下に維持する。反応混合物を冷却し沈殿が開始するまでH_2Oを添加する。混合物を約１時間放置して晶出させ、得られた沈殿を濾過して洗浄する。粗生成物８ｇを還流エタノール中で再度スラリー化することにより精製する。
重量：3.4ｇ
NMR:＝DMSO $^1H\delta$ (ppm): 4.9 (s, 2H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.03-7.2 (m, 5H) ; 7.65 (d, 1H); 7.85 (s, 1H) ; 11.5 (s, 1H)
【０１８３】
工程２－６：３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル
工程１－６の化合物２．５ｇ（７．５ミリモル）、シアン化銅１．２１５ｇ（１３．６ミリモル）および１－メチル－２－ピロリジノン２２．５ｍｌを還流コンデンサ付きで水分から保護された５０ｍｌ容の三つ首フラスコに入れる。得られたベージュ色の溶液を１時間３０分２００℃の内部温度で還流する。
【０１８４】
反応媒体を＜１ｍｍＨｇの真空下に８０℃で濃縮乾固する。残存物を２ＮのNH_4OH３００ｍｌに溶解し、ジクロロメタンで３回抽出する。不溶性物質が存在し、これを５０／５０ｖ／ｖのＭｅＯＨ／CH_2Cl_2の混合物２０ｍｌで２回処理する。有機層を合わせ、H_2Oで洗浄する。Na_2SO_4上に乾燥し、真空下に濃縮し、得られた黒色残存物を$CH_2Cl_2$１０ｍｌから結晶化させる。以下の生成物が得られる。
重量：1.2ｇ 収率＝60%
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 4.82 (s, 2H); 6.97-7.12 (m, 6H); 7.80 (d, 1h); 8.1 (s, 1H) ; 11.75 (bs,1H)
【０１８５】
工程３－６：３－ベンジル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
工程２－６の化合物１．４ｇ（５．０５ミリモル）およびH_2O３５ｍｌを還流コンデンサ付きの１００ｍｌ容の一つ首フラスコにいれ、その後、$H_2SO_4$３５ｍｌを慎重に添加する。懸濁液を３時間攪拌しながら還流下に維持する。冷却後、ベージュ色の沈殿物を濾過し、H_2O、次いでメタノールで中性となるまで洗浄する。
重量：1.5ｇ 収率＝100%
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.10
m.p.＝360 ℃
【０１８６】
調製Ｃ：３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
工程１：メチル３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｂの物質１１．８ｇ（３８．０ミリモル）、ジメチルホルムミド１２０ｍｌおよび$K_2CO_3$７．９ｇ（５７ミリモル）を２５０ｍｌ容の三つ首フラスコに入れる。懸濁液を室温で１５分間攪拌する。ヨードメタン２７ｇ（１２ｍｌ、１９０ミリモル）を２分間かけて添加する。懸濁液を３０～４５分間室温で攪拌する。溶媒を真空下に除去し、残存物をジクロロメタン５００ｍｌに溶解し、水３００ｍｌで３回洗浄する。有機層を乾燥し、溶媒を除去する。以下の生成物が得られる。

重量：12ｇ 収率＝97.4%
TLC: CH_2Cl_2/アセトン 98/2 Rf＝0.60
m.p.＝179.3 ℃
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.6 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.6 (s, 1H)

【０１８７】

工程２：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

工程１で得られた化合物９.５ｇ（２９.３ミリモル）を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って１００％（１０ｇ）の収率で生成物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
m.p.＝227.2 ℃
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.55 (s, 3H); 5.15 (s, 2H) ; 7.2-7.4 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.6 (s, 1H) ; 13.2 (bs, 1H)

【０１８８】

調製Ｄ：１－メチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

工程１：メチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

調製Ａの化合物５.５ｇ（２６.３ミリモル）およびピリジン５０ｍｌを丸底フラスコに入れる。３－フルオロベンジルイソシアネート５.０ｇ（３３.１ミリモル）を添加する。混合物を６時間還流下に維持し、３－フルオロベンジルイソシアネート０.８ｇ（５.３ミリモル）を１回で添加する。混合物を一夜還流下に加熱する。混合物を冷却し、水を添加して生成物を沈殿させ、濾過する。生成物を熱エタノール中に再度スラリー化し、濾過し、所望の化合物６.７ｇ（収率：７８％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 329.1 $[M]^+$
CHN 分析値:
計算値（%）: C, 62.20; H, 3.99; N, 8.53.
実測値（%）: C, 62.09; H, 3.85; N, 8.42.

【０１８９】

工程２：メチル１－メチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

前記工程１の生成物１.８ｇ（５.５ミリモル）をジメチルホルムミド３０ｍｌに溶解し、炭酸セシウム１.８ｇ（８.１ミリモル）を添加する。混合物を１０分間攪拌した後、ヨードメタン１.１ｇ（８.１ミリモル）を添加する。室温で一夜攪拌を継続する。水（６０ｍｌ）を添加し、生成物を酢酸エチル（２×３０ｍｌ）で抽出する。有機抽出液を合わせ、ＮａＣｌの飽和水溶液（４×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上に乾燥する。固体生成物を熱酢酸エチル中でスラリー化し、濾過して所望の化合物１.７ｇ（収率：９０％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 343.1 $[M]^+$
CHN 分析値 :
計算値（%）: C, 63.16; H, 4.42; N, 8.18.
実測値（%）: C, 63.02; H, 4.26; N, 8.06.

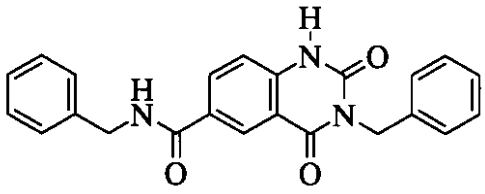
【０１９０】

工程３：１－メチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

前記工程２で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物０.７１ｇ（収率：７６％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 329.0 $[M]^+$
CHN 分析値 :

計算値（％）：C, 62.20; H, 3.99 ; N, 8.53.
実測値（％）：C, 61.94; H, 3.78 ; N, 8.57.
【０１９１】
調製Ｅ：１－エチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
工程１：メチル１－エチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｄの工程１の化合物２.０ｇ（６.１ミリモル）をジメチルホルムミド３０ｍｌに溶解し、炭酸セシウム１.９６ｇ（９.２ミリモル）を添加する。混合物を１０分間攪拌した後、ヨードエタン１.４ｇ（９.２ミリモル）を添加する。室温で一夜攪拌を継続する。水（６０ｍｍｌ）を添加し、生成物を酢酸エチル（２×３０ｍｌ）で抽出する。有機抽出液を合わせ、ＮａＣｌ飽和水溶液（４×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上に乾燥する。固体生成物を熱酢酸エチル中でスラリー化し、濾過して所望の化合物１.４ｇ（収率：６７％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 357.1 $[M]^+$
CHN 分析値:
計算値（％）: C, 64.04; H, 4.81 ; N, 7.86.
実測値（％）: C, 63.72; H, 4.68 ; N, 7.75.
【０１９２】
工程２：１－エチル－３－（３－フルオロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程１で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物１.１ｇ（収率：７１％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 343.0 $[M]^+$
CHN 分析値:
計算値（％）：C, 63.16 ; H, 4.42; N, 8.18.
実測値（％）：C, 63.06 ; H, 4.41; N, 8.03.
【０１９３】
実施例１～４６１は本発明の式（Ｉ）の特に活性のある化合物の合成を説明するものであるが、これらに限定されない。
【０１９４】
実施例１：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド
【化８４】



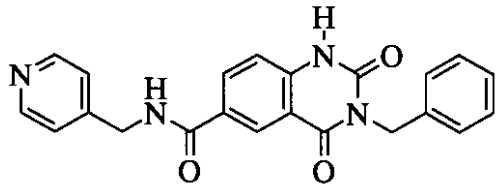
【０１９５】
調製Ｂの化合物０.１５０ｇおよび無水ジメチルホルムミド８.０ｍｌを水分から保護された攪拌された２５ｍｌ容の一つ首フラスコに入れる。この溶液にベンジルアミン０.０５４ｇ（５６μｌ、０.５１ミリモル）およびＴＯＴＵ０.１７ｇ（０.５１ミリモル）を添加する。溶液を０℃のバス中で冷却する。次にＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０.１３２ｇ（０.１８ｍｌ、１.０２ミリモル）を添加する。混合物を室温に加温し、一夜攪拌する。ＴＣＬ（９０／１０、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ）によりモニタリングした後、ＤＭＦを真空下に除去する。得られた結晶性の残存物を、完全な溶解のために必要な量のメタノールを添加したジクロロメタンに溶解する。有機層を順次１ＮのＨＣｌ４０ｍｌ、H_2O ４０ｍｌ、$NaHCO_3$飽和溶液４０ｍｌ、最後にH_2O４０ｍｌで洗浄する。有機層をＮ

a_2SO_4上に乾燥し、溶媒を真空下に除去する。得られた生成物０．１４０ｇをアセトニトリル３０ｍｌから再結晶する。
重量：0.110ｇ 収率＝56％
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.65
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm) : 4.45 (d, 2H); 5.1 (s, 2H) ; 7.1-7.4 (m, l1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 9.15 (m, 1H); 11.75 (bs, 1H)
IR : 3425,2364,1722,1640,1509,1442,1304,1261,1078,927,845 cm^{-1}
m.p.＝241.2 ℃
HPLC: 98.3%

【０１９６】

実施例２：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（４－ピリジルメチル）アミド

【化８５】



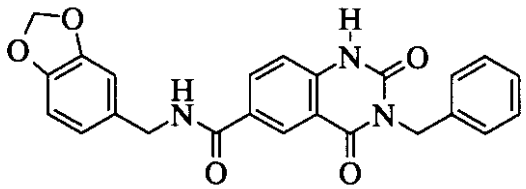
【０１９７】

４－ピコリルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、そして５０／５０のＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ混合物からの再結晶の後、４６％（０．０９０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 4.5 (d, 2H) ; 5.1 (s, 2H) ; 7.2-7.4 (m, 8H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (d, 2H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H); 11.75 (s, 1H)
IR : 3250,1725,1669,1642,1623,1450,1345,1301,1075,1006,830 cm^{-1}
m.p.＝305.2 ℃
HPLC: 95.1%

【０１９８】

実施例３：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド

【化８６】



【０１９９】

ピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、６４％（０．１４０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.65
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 4.35 (d, 2H); 5.1 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.7-6.95 (m, 3H); 7.15-7.4 (m, 6H); 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 9.1 (t, 1H) ; 11.7 (bs, 1H)IR：3200,1727,1636,1493,1444,1299,1261,1041,938,841,763,726 cm^{-1}
m.p.＝256 ℃
HPLC: 99%

【０２００】

実施例４：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－チエニルメチル）アミド

２－チエニルメチルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、４０％（０.０８０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.65
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm) : 4.35 (d, 2H); 4.85 (s, 2H) ; 6.7-6.85 (m, 2H); 6.95-7.2 (m, 7H); 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 9.05 (t, 1H) ; 11.55 (bs, 1H)
IR: 1729,1637,1511,1444,1346,1298,1261,1072,845,763 cm^{-1}
m.p.＝236.3 ℃
HPLC : 98.7%

【０２０１】
実施例５：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（３－ピリジルメチル）アミド
３－（アミノメチル）－ピリジンを用いて実施例１の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、６６％（０.１３０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.40
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 4.5 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.15-7.4 (m, 7H); 7.7 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (d, 1H) ; 8.55 (d, 2H); 9.25 (t, 1H) ; 11.8 (s, 1H)
IR: 3345,1716,1670,1638,1621,1450,1433,1348,1298,1068,829,774 cm^{-1}
m.p.＝252.3 ℃
HPLC : 97.4%

【０２０２】
実施例６：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド
４－メトキシベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、４７.２％（０.１００ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.45
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.7 (s, 3H); 4.4 (d, 2H); 5.1 (s, 2H) ; 6.9 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 8H) ; 8.15 (d, 1H); 8.5 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H) ; 11.8 (bs, 1H)
IR: 3400,3210,1727,1638,1513,1441,1300,1253,1173,1040,843,760 cm^{-1}
m.p.＝269 ℃
HPLC : 100%

【０２０３】
実施例７：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－クロロベンジルアミド
４－クロロベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、１９％（０.０４０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.45
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm): 4.5 (d, 2H) ; 5.1 (s, 2H); 7.2-7.45 (m, 10 H); 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H); 11.8 (bs, 1H)
IR: 3365,3200,1726,1638,1551,1512,1444,1305,1263,1012,844,763 cm^{-1}
m.p.＝280.6 ℃
HPLC : 98.1%

【０２０４】
実施例８：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メチルベンジルアミド
４－メチルベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、１９％（０.０４０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 95/5 Rf=0.40
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm): 2.3 (s, 3H) ; 4.4 (d, 2H); 5.1 (s, 2H) ; 7.0-7.4 (m, lOH) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.1 (t, 1H) ; 11.8 (bs, 1H)
IR: 3280,1720,1671,1640,1623,1550,1278,848,774,744 cm^{-1}

m.p.＝267.8 ℃
HPLC: 98.7
【０２０５】
実施例９：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
無水ジメチルホルムミド２５ｍｌ中の調製Ｃの化合物０.５００ｇ（１.６１ミリモル）を水分から保護された撹拌された５０ｍｌ容の一つ首フラスコに入れる。この溶液にピペロニルアミン０.２４４ｇ（０.２０１ｍｌ、１.６１ミリモル）およびＴＯＴＵ０.５３１ｇ（１.６１ミリモル）を添加する。溶液を０℃の冷却バス中で冷却する。次にＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０.４１５ｇ（０.５６４ｍｌ、３.２２ミリモル）を添加する。混合物を室温に加温し、一夜撹拌する。ＴＣＬ（９０／１０、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ）によりモニタリングした後、ＤＭＦを真空下に除去する。得られた結晶性の残存物を、ジクロロメタンに溶解する。有機層を順次１ＮのＨＣｌ、H_2O、$NaHCO_3$飽和溶液、最後にH_2Oで洗浄する。有機層をNa_2SO_4上に乾燥し、溶媒を真空下に除去する。得られた生成物０.５４０ｇをアセトニトリル３０ｍｌから再結晶し、以下の物質を得る。
重量: 0.390ｇ 収率＝54.6%
TLC: CH_2Cl_2/アセトン 90/10 Rf＝0.40
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 4.35 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H); 7.2-7.4 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H)
IR : 3303,1703,1656,1637,1498,1444,1322,1254,1040,932,845 cm^{-1}
m.p.＝215.1 ℃
HPLC: 99.5%
【０２０６】
実施例１０：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド
ベンジルアミンを用いて実施例９の操作法に従い、そしてアセトニトリルからの結晶化の後、５６.８％（０.１１０ｇ）の収率で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/アセトン 90/10 Rf＝0.55
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$(ppm) 3.65 (s, 3H); 4.65 (d, 2H); 5.3 (s, 2H) ; 6.55 (m, 1H) ; 7.2-7.6 (m, 11H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H);
IR: 1708,1655,1641,1616,1507,1478,1326,1246,930,750 cm^{-1}
m.p.＝198.9 ℃
HPLC: 100%
【０２０７】
実施例１１：メチル４－（｛［１－（３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－イル）メタノイル］アミノ｝メチル）ベンゾエート
メチル４－（アミノメチル）ベンゾエートの塩酸塩および３.５等量のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを用い実施例９の操作法に従い６１.５％（０.１３５ｇ）の収率で生成物を得る。粗生成物を９５／５CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ勾配を用いたシリカ上のクロマトグラフィー、その後エーテル中で固化することにより精製する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf=0.36
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.55 (d, 2H); 5.15 (s, 2H) ; 7.2-7.35 (m, 5H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 7.95 (d, 2H) ; 8.3 (d, 1H); 8.65 (s, 1H) ; 9.35 (t, 1H)
IR: 1723,1706,1657,1642,1617,1506,1477,1284,1109,749 cm^{-1}
m.p.＝196 ℃
HPLC: 100%
【０２０８】

実施例１２：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジルアミド
４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジルアミンの塩酸塩および３.５等量のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを用い実施例９の操作法に従い４２％（０.０９０ｇ）の収率で生成物を得る。粗生成物を９５／５CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ勾配を用いたシリカ上のクロマトグラフィー、その後エーテル中で固化することにより精製する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.59
NMR: DMSO^{1}Hδ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 4.4 (d, 2H) ; 5.15 (s, 2H); 6.75 (s, 2H) ; 6.95 (s, 1H) ; 7.2-7.40 (m, 6H); 7.55 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 8.8 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H)
IR: 1707,1655,1618,1502,1477,1277,704 cm^{-1}
m.p.＝183 ℃
HPLC : 87.1%

【０２０９】

実施例１３：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド
４－メトキシベンジルアミンを用い実施例９の操作法に従い７７.７％（０.３２０ｇ）の収率で生成物を得る。粗生成物を９７／３CH_2Cl_2／ＭｅＯＨを溶離剤とするシリカ上のクロマトグラフィーにより精製する。所望の画分を合わせて濃縮する。生成物をエーテル中で固化し、次に濾過する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.8
NMR: DMSO^{1}Hδ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H) ; 4.45 (d, 2H); 5.2 (s, 2H) ; 6.9 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 7H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)
IR: 1705,1660,1636,1505,1251,750cm^{-1}
m.p.＝191 ℃
HPLC: 97.3%

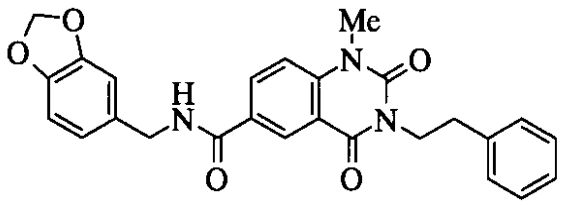
【０２１０】

実施例１４：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（４－ピリジルメチル）アミド
４－ピコリルアミンを用い実施例９の操作法に従い６７.７％（０.１３０ｇ）の収率で生成物を得る。粗生成物を９５／５CH_2Cl_2／ＭｅＯＨを溶離剤とするシリカ上のクロマトグラフィーにより精製する。所望の画分を合わせて濃縮する。生成物をエーテル中で固化し、次に濾過する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.18
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm) : 3.60 (s, 3H) ; 4.55 (d, 2H) ; 5.15 (s, 2H) ; 7.2-7.4 (m, 7H); 7.6 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H); 8.5 (d, 2H); 8.65 (s, 1H) ; 9.35 (t, 1H)
IR : 1705,1658,1634,1508,1332,831,749,705 cm^{-1}
m.p.=172 ℃
HPLC: 98.8%

【０２１１】

実施例１５：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－フェネチル－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド

【化８７】



【０２１２】
工程１：メチル２,４－ジオキソ－３－フェネチル－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ａの化合物０.７５０ｇ（３.６ミリモル）およびピリジン７.５ｍｌを丸底フラスコに入れる。フェネチルイソシアネート０.５３０ｇ（０.５ｍｌ、３.６ミリモル）を添加する。混合物を一夜１００℃に維持する。反応が不完全なため、再度フェネチルイソシアネートを添加し、即ち、２等量を用いる。H_2Oで沈殿させ、濾過し、熱エタノール中で再度スラリー化することにより精製し、以下の生成物を得る。
重量: 0.640ｇ 収率＝54.9%
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.85-2.95 (m, 2H); 4.90 (s, 3H) ; 4.05-4.15 (m, 2H) ; 7.15-7.3 (m, 6H); 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 11.8 (bs, 1H)
【０２１３】
工程２：２,４－ジオキソ－３－フェネチル－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程の生成物を調製例Ｂの工程２－４の操作法に従って加水分解して酸とし、所望の化合物０.５００ｇを得る（収率：８０%）。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) 2.85-2.95 (m, 2H); 4.05-4.15 (m, 2H); 7.15-7.3 (m, 6H); 8.15 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 11.75 (s, 1H) ; 13.05 (bs, 1H)
【０２１４】
工程３：２,４－ジオキソ－３－フェネチル－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
前記工程２で得られた化合物２５０ｍｇ（０.８ミリモル）およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従い、収率５７.８%（０.２０５ｇ）で生成物を得る。
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.9 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.4 (d, 2H); 5.95 (s, 2H) ; 6.75-6.95 (m, 3H); 7.15-7.35 (m, 6H); 8.1 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H); 9.1 (t, 1H) ; 11.65 (bs, 1H)
IR : 3249,1704,1658,1636,1488,1251,810,753 cm^{-1}
m.p.＝296 ℃
HPLC: 99.5%
【０２１５】
工程４：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－フェネチル－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
前記工程３の生成物０.１９０ｇ（０.４６ミリモル）、ジメチルホルムミド２ｍｌおよび$K_2CO_3$０.０９５ｇ（０.６８ミリモル）を２５ｍｌ容の丸底フラスコに入れる。混合物を室温で１５分間攪拌し、次にヨードメタン０.３２５ｇ（０.１５ｍｌ、２.２９ミリモル）を添加する。３０～４５分間攪拌を継続する。溶媒を真空下に除去する。残存物をジクロロメタンに溶解し、H_2Oで洗浄する。沈殿後に有機層を分離し、Na_2SO_4上に乾燥する。真空下に濃縮した後、生成物を９８／２CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ勾配を用いたシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し、次にエーテル中で固化させて所望の化合物０.０８０ｇを得る（収率：７６%）。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.9 (t, 2H); 3.55 (s, 3H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.4 (d, 2H) ; 5.95 (s, 2H); 6.8-6.95 (m, 3H) ; 7.15-7.35 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H)IR: 3272,1705,1664,1635,1501,1254,1041,751,698 cm^{-1}
m.p.=183 ℃

HPLC: 99.7%
【０２１６】
実施例１６：３－（４－メトキシベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
工程１：メチル３－（４－メトキシベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
４－メトキシベンジルイソシアネートを用い実施例１５の工程１の操作法に従って６１.３％（０.７５０ｇ）の収率で生成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.7 (s, 3H); 3.8 (s, 3H) ; 5.0 (s, 2H); 6.8-6.85 (m, 2H) ; 7.2-7.3 (m, 3H); 8.1-8.2 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H); 11.9 (bs, 1H)
【０２１７】
工程２：３－（４－メトキシベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程１の生成物を調製例Ｂの工程２－４の操作法に従って加水分解して酸とし、所望の化合物０.０６８０ｇを得る（収率：９４.８％）。
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.7 (s, 3H) ; 5.0 (s, 2H); 6.8-7.9 (m, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 8.1-8.2 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 11.8 (s, 1H) ; 13.1 (bs, 1H)
【０２１８】
工程３：３－（４－メトキシベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
前記工程２で得られた化合物２００ｍｇ（０.６ミリモル）およびピペロニルアミンを用いて実施例９の操作法に従い、収率７９.９％（０.２２０ｇ）で生成物を得る。粗生成物をジクロロメタン中で固化させる。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.7 (s, 3H); 4.35 (d, 2H) ; 5.0 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.75-6.9 (m, 5H) ; 7.2-7.3 (m, 3H); 8.1 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 9.1 (t, 1H); 11.75 (s, 1H)
IR : 1720,1648,1634,1504,1442,1300,1250,1036,766 cm^{-1}
m.p.＝252 ℃
HPLC: 96.2%
【０２１９】
実施例１７：３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
実施例１６で得られた生成物のヨウ化メチルによるアルキル化を実施例１５の工程４に記載した操作法を用いて行なう。エーテルから結晶化させた後、生成物０.０８０ｇを得る（収率：７０.４％）。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.7 (s, 3H) ; 4.4 (d, 2H); 5.05 (s, 2H); 5.95 (s, 2H) ; 6.8-6.95 (m, 5H) ; 7.3 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H); 9.2 (t, 1H)
IR: 3265,1704,1662,1634,1504,1443,1320,1248,1040,771 cm^{-1}
m.p.＝178 ℃
HPLC: 99.2%
【０２２０】
実施例１８：３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド
工程１：３－（４－メトキシベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（４－メトキシベンジル）アミド
実施例１６の工程２で得られた化合物２４０ｍｇ（０.７４ミリモル）および４－メトキシベンジルアミンを用いて実施例９の操作法に従って８２％（０.２７０ｇ）の収率で生

成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.7 (2s, 6H); 4.4 (d, 2H) ; 5.0 (s, 2H); 6.8-6.95 (m, 4H); 7.2-7.35 (m, 5H) ; 8.15 (d, 2H) ; 8.5 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H) ; 11.75 (bs, 1H)
【０２２１】
工程２：３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシベンジルアミド
前記工程１の化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って収率９４.４％（０.２６０ｇ）で生成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.6 (s, 3H) ; 3.7 (dd, 6H); 4.45 (d, 2H); 5.1 (s, 2H) ; 6.8-6.95 (m, 4H) ; 7.25-7.40 (m, 4H); 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H)
IR: 1705,1655,1641,1614,1510,1247,1175,1033 cm^{-1}
m.p.＝195 ℃
HPLC: 99.5%
【０２２２】
実施例１９：３－（１－ナフタレン－１－イルエチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
工程１において１－（１－ナフチル）エチルイソシアネートを用いて実施例１６の工程１～３の操作法に従って生成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 1.95 (d, 3H) ; 4.35 (d, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.7-6.8 (m, 2H) ; 6.8-6.9 (m, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.4-7.5 (m, 2H); 7.6 (t, 1H); 7.85-8.0 (m, 5H) ; 8.10 (d, 1H); 8.45 (s, 1H) ; 9.10 (t, 1H) ; 11.6 (bs, 1H)
【０２２３】
実施例２０：２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
工程１：ジメチル４－（３－ピリジン－４－イルメチルウレイド）イソフタレート
調製Ａで得られた化合物および４－ピリジンメチルアミンを用いて調製Ｂの工程１－５の操作法に従って９４.２％の収率で生成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.8 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H); 4.3 (d, 2H); 7.30-7.35 (m, 2H); 8.0-8.1 (m, 1H); 8.4 (t, 1H) ; 8.5-8.6 (m, 4H) ; 10.3 (s, 1H)
【０２２４】
工程２：メチル２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
前記工程１において得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－５の操作法に従って生成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.85 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.20-7.30 (m, 3H); 8.2 (d, 1H) ; 8.4-8.5 (m, 3H) ; 11.95 (bs, 1H)
【０２２５】
工程３：２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程２において得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って生成物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 5.1 (s, 2H); 7.20-7.30 (m, 3H); 8.2 (d, 1H); 8.4-8.5 (m, 3H); 11.9 (s, 1H) ; 13.1 (bs, 1H)
【０２２６】
工程４：２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド

前記工程３で得られた化合物およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従って収率２６．７％（０．８５０ｇ）で生成物を得る。不溶性物質を濾去した後、ジメチルホルムミドを真空下に除去する。残存物をジクロロメタン中で固化させる。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.40
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 4.40 (d, 2H) ; 5.0 (s, 2H) ; 5.95 (s, 2H); 6.80-6.9 (m, 3H) ; 7.20-7.30 (m, 3H) ; 8.1-8.2 (m, 1H) ; 8.4-8.5 (m, 3H); 9.1 (t, 1H) ; 11.8 (s, 1H)
IR: 3267,1713,1645,1626,1444,1313,1040,920,769 cm^{-1}
m.p.＝291.2 ℃
HPLC : 87.7%

【０２２７】
実施例２１：２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド
工程１：メチルＮ－ベンジル－６－（３－チオフェン－２－イルメチルウレイド）イソフタレート
調製Ａで得られた化合物および２－チオフェンメチルアミンを用いて調製Ｂの工程１－５の操作法に従って生成物を得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.8 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H); 4.5 (d, 2H) ; 6.9-7.0 (m, 2H); 7.4 (m, 1H) ; 8.0-8.05 (m, 1H) ; 8.4 (t, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 8.6-8.65 (m, 1H); 10.15 (s, 1H)

【０２２８】
工程２：メチル２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
前記工程１で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－５の操作法に従って生成物を得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.8 (s, 3H); 5.25 (s, 2H) ; 6.9 (d, 1H); 7.1 (s, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.4 (doh) ; 8.1-8.15 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 11.9 (bs, 1H)

【０２２９】
工程３：２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程２で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って生成物を得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) : 5.25 (s, 2H) ; 6.95 (d, 1H); 7.15 (d, 1H) ; 7.2-7.3 (m, 1H) ; 7.4 (3,1H) ; 8.1-8.2 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H); 11.9 (s, 1H); 13.1 (bs, 1H)

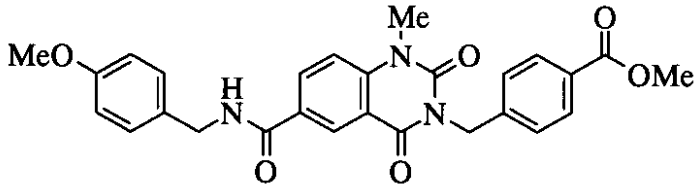
【０２３０】
工程４：２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド
前記工程３で得られた化合物およびベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従って収率６１．９％（０．１６０ｇ）で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.8
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 4.50 (d, 2H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.90-7.4 (m, 9H) ; 8.15 (d, 1H); 8.6 (s, 1H); 9.2 (t, 1H) ; 11.8 (s, 1H)
IR: 3185,1730,1646,1633,1512, 1446,1292,1260,845,763 cm^{-1}
m.p.=264.8 ℃
HPLC : 99.5%

【０２３１】
実施例２２：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸ベンジルアミド
実施例２１で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って収率８７％（０．０９０ｇ）で生成物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.8
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.6 (s, 3H) ; 4.50 (d, 2H) ; 5.3 (s, 2H) ; 6.90-7.0 (m, 1H) ; 7.2-7.5 (m, 7H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H); 8.7 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)IR: 3257,1704,1657,1637,1513,1480,1325,1251,829,787 cm^{-1}
m.p.＝223.7 ℃
HPLC: 99.9%
【０２３２】
実施例２３：２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
実施例２１の工程３で得られた化合物およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従って収率５９％（０.１７０ｇ）で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf=0.4
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 4.40 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.75-7.0 (m, 4H); 7.1 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 8.2 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 11.8 (s, 1H)
IR: 3185,1727,1632,1502,1445,1300,1259,1040,936,846,765 cm^{-1}
m.p.＝270.1 ℃
HPLC: 95.2%
【０２３３】
実施例２４：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
実施例２３で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って収率７９.７％（０.０８５ｇ）で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.8
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.6 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H) ; 5.30 (s, 2H) ; 6.0 (s, 2H); 6.8-7.0 (m, 4H) ; 7.2 (d, 1H) ; 7.40 (d, 1H) ; 7.5-7.6 (m, 1H) ; 8.2-8.30 (m, 1H); 8.6 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H)
IR : 3251,1705,1659,1635,1501,1446,1328,1253,1041,926,784 cm^{-1}
m.p.＝224.2 ℃
HPLC: 99.8%
【０２３４】
実施例２５：３－（４－クロロベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
第１工程において調製Ａで得られた化合物および４－クロロベンジルイソシアネートを用いて実施例１５の工程１～３の操作法に従って収率６７.８％（０.１７０ｇ）で生成物を得る。生成物はジクロロメタン中の固化後に得られる。
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.35 (t, 2H); 5.1 (s, 2H) ; 5.95 (s, 2H) ; 6.75-6.9 (m, 3H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.35 (s, 4H); 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H) ; 11.8 (bs, 1H)
IR: 3265,1734,1653,1633,1504,1440,1254,1041,811,761 cm^{-1}
m.p.＝290 ℃
HPLC: 99.2%
【０２３５】
実施例２６：３－（４－クロロベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
実施例２５で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って収率８８.９

％（０．０８５ｇ）で生成物を得る。生成物はエーテル中の結晶化の後に得られる。
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 4.40 (t, 2H) ; 5.15 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.75-6.9 (m, 3H) ; 7.35 (s, 4H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H)
IR: 3249,1704,1658,1636,1488,1251,810,753 cm^{-1}
m.p.＝231 ℃
HPLC: 99.6%
【０２３６】
実施例２７：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
第１工程において調製Ａで得られた化合物およびモノメチルアミンを用い、そして工程４においてアミド化のためにピペロニルアミンを用いて、実施例２０の工程１～４の操作法に従って生成物を得る（０.０３５ｇ）。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.35 (s, 3H) ; 3.55 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 6.0 (s, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)
IR : 1703,1649,1501,1486,1256,1037,923 cm^{-1}
m.p.＝279 ℃
HPLC: 97.3%
【０２３７】
実施例２８：３－（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
第１工程において調製Ａで得られた化合物およびピペロニルアミンを用い、そして工程４においてアミド化のためにピペロニルアミンを用いて、実施例２０の工程１～４の操作法に従って収率３６％（０.０４０ｇ）で生成物を得る。
【０２３８】
工程１：ジメチル４－（３－ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチルウレイド）イソフタレート
NMR: $CDCl_3$ ^{1}H δ (ppm): 3.9 (s, 6H); 4.4 (s, 2H); 5.1 (t, 1H) ; 6.70-6.85 (m, 3H) ; 6.95 (s, 2H) ; 8.1-8.2 (m, 1H) ; 8.6-8.7 (m, 2H); 10.6 (bs, 1H)
【０２３９】
工程２：メチル３－（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.8 (s, 3H) ; 5.0 (s, 2H) ; 5.9 (s, 2H) ; 6.8 (s, 2H); 6.9 (s, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 11.8 (bs, 1H)
【０２４０】
工程３：３－（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 5.0 (s, 2H); 6.0 (s, 2H) ; 6.8 (s, 2H) ; 6.9 (s, 1H); 7.3 (d, 1H) ; 8.2 (d, IH) ; 8.5 (s, 1H) ; 11.85 (s, 1H) ; 13.05 (bs, 1H)
【０２４１】
工程４：３－（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf=0.70
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 4.40 (s, 2H); 5.0 (s, 2H); 5.9 (s, 4H); 6.75-6.95 (m, 6H); 7.20-7.30 (m, 1H) ; 8.05-8.15 (m, 1H) ; 8.45-8.55 (m,1H) ; 9.1 (m, 1H) ; 10.3 (m, 1H)
IR : 3271,1739,1649,1630,1503,1440,1250,1041,926,759 cm^{-1}

m.p.＝245.2 ℃
HPLC: 81.5%
【０２４２】
実施例２９：３－（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
実施例２８で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って収率４０.５％（０.０５０ｇ）で生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 4.35 (s, 2H) ; 5.0 (s, 2H); 6.0 (s, 4H) ; 6.80-7.0 (m, 6H); 7.5 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.6 (s, 1H) ; 9.15-9.2 (m, 1H)
IR: 3302,1703,1663,1630,1490,1247,1041,929,807,785 cm^{-1}
m.p.＝197.5℃
HPLC : 100%
【０２４３】
実施例３０：３－ベンジル－１－エチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
実施例２の化合物０.１５０ｇ、次いで無水ＤＭＦ３ｍｌを水分から保護された攪拌された丸底フラスコに入れる。$K_2CO_3$０.０７５ｇ（０.５２５ミリモル）を攪拌溶液に添加する。混合物を１５分間攪拌し、次にヨードエタン０.２７３ｇ（０.１４ｍｌ、１.７５ミリモル）を添加する。約１時間攪拌を継続する。真空下に溶媒を除去した後、残存物をジクロロメタン５０ｍｌに溶解し、H_2O２×５０ｍｌで洗浄する。Na_2SO_4上に乾燥し、真空下に濃縮した後、生成物をアセトニトリル８ｍｌから結晶化させる。以下の生成物が得られる。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR: DMSO$^1H\delta$ (ppm): 1.25 (t, 3H) ; 4.2 (q, 2H); 4.4 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H) ; 7.2-7.4 (m, 5H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H)
IR: 1701,1658,1633,1506,1488,1458,1246,1217,1038,926,803 cm^{-1}
m.p.＝176.5 ℃
HPLC: 99%
【０２４４】
実施例３１：３－ベンジル－１－シクロプロピルメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
シクロプロピルメチルブロミドを用いて実施例３０の操作法に従って収率７６.８％（０.１３０ｇ）で生成物を得る。生成物はジイソプロピルエーテル中で固化させた後に得られる。
TLC : CH_2CI_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm) : 0.4-0.55 (m, 4H); 1.25 (m, 1H) ; 4.1 (d, 2H); 4.35 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.95 (s, 2H) ; 6.85 (m, 3H) ; 7.3 (m, 5H) ; 7.7 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t,1H)
IR : 1703,1656,1641,1504,1467,1307,1261,1241,1043,936,845,748 cm^{-1}
m.p.＝184.4 ℃
HPLC : 97.2%
【０２４５】
実施例３２：３－ベンジル－１－イソブチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
イソブチルブロミドを用いて実施例３０の操作法に従い収率３５.３％（０.０６０Ｇ）で

生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.65
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$(ppm): 1.0 (d, 6H); 2.15 (m, 1H); 4.0 (d, 2H) ; 4.5 (d, 2H) ; 4.25 (s, 2H) ; 5.95 (s, 2H); 6.55 (m, 1H) ; 6.8 (m, 3H) ; 7.25 (m, 4H); 7.45 (d, 2H); 8.25 (t, 1H) ; 8.45 (s, 1H)
IR: 1705,1660,1643,1548,1502,1456,1303,1260,1245,1043,923 cm^{-1}
m.p.＝146.0 ℃
HPLC: 96.8%
【０２４６】
実施例３３：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
工程１：メチル１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｃの工程１で得られた化合物０.８７０ｇ（２.７ミリモル）、ベンゼン２０ｍｌおよびＡｌＣｌ$_3$２.１ｇ（１６.１ミリモル）を７時間５０℃に維持する。冷却後、媒体を水／氷混合物上で析出させる。不溶性物質をジクロロメタンに溶解し、CH_2Cl_2／アセトンの勾配により溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。所望の化合物０.５１０ｇを得る。
【０２４７】
工程２：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
前記工程１で得られた化合物のケン化を前記実施例の場合と同様にジオキサン／H_2O中でＬｉＯＨを用いて行なう。ピペロニルアミンを用いたアミド化により所望の生成物０.１６０ｇを得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.45
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) 3.45 (s, 3H) ; 4.4 (d, 2H) ; 6.0 (s, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H) ; 7.5 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.55 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 11.7 (s, 1H)
IR : 3290,1697,1635,1503,1484,1324,1258,1040,844 cm^{-1}
m.p.＝279 ℃
HPLC : 98.7%
【０２４８】
実施例３４：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
【化８８】


【０２４９】
工程１：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド：
ＴＯＴＵおよびＤＩＰＥＡと共にＤＭＦ中１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) 3.50 (s, 3H) ; 7.5 (d, 1H) ; 8.20 (d, 1H); 8.50 (s, 1H) ; 11.75 (bs, 1H) ; 13.1 (bs, 1H)）および４－メトキシ－ベンジルアミンを用いて、実施例３３と同様に調製を行なう。以下の生成物が得られる。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25

(d, 2H) ; 7.50 (d, 1H); 8.20 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 11.65 (bs, 1H) ;

【０２５０】

工程２：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート

前記工程１で得られた生成物０．８ｇ（２．３６ミリモル）および無水ＤＭＦ８ｍｌを炭酸セシウム１．１５ｇ（３．５４ミリモル）と共に攪拌する。１５分間攪拌を継続し、次にメチル－４－（ブロモメチル）ベンゾエート０．８１ｇ（３．５４ミリモル）を添加する。混合物を１時間１５分９０℃に維持し、次に一夜攪拌する。水１５ｍｌを添加し、次にジクロロメタンで抽出する。有機層を水で洗浄し、ロータリーエバポレーターで濃縮乾固する。得られた生成物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨの勾配で溶離するフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物０．２２０ｇを得る。

TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf＝0.85

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.7 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.4 (d, 2H); 5.25 (s, 2 H) ; 6.9 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.45 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.9 (d, 2H) ; 8.25 (dd, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 9.2 (t,1H)

IR : 3387,1709,1658,1642,1508,1286,1248,1110,1032,835,750 cm^{-1}

m.p＝189.2 ℃

HPLC : 96.5 %

【０２５１】

実施例３５：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ］－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸

実施例３４で得られた生成物０．１６ｇ（３．３ミリモル）をジオキサン１．２ｍｌおよび水４．２ｍｌの混合物中、ＬｉＯＨ１水和物２８ｍｇを用いて加水分解する。混合物を１０分間還流下に維持し、反応を終了させる。濃塩酸でｐＨ１に酸性化した後、沈殿を濾過して所望の化合物０．１２０ｇを得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 4.4 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2 H); 6.9 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.40 (d, 2H) ; 7.60 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H) ; 8.25 (dd ,1H); 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) 12.9 (bs, 1H)

IR : 3378,1702,1658,1645,1616,1506,1297,1248,1125,839,788,751 cm^{-1}

m.p＝262.5 ℃

HPLC : 100 %

【０２５２】

実施例３６：１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（（Ｅ）－３－フェニルアリル）－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド

実施例３３の化合物０．１００ｇ（０．２８ミリモル）および無水ＤＭＦ１ｍｌをK_2CO_3 ０．０６０ｇ（０．４２ミリモル）と共に攪拌する。混合物を１５分間維持し、その後臭化シンナミル０．０８５ｇ（０．４２ミリモル）を添加する。混合物を２時間７０℃に維持する。真空下に濃縮した後、残存物をジクロロメタンに溶解し、H_2Oで洗浄し、次にNa_2SO_4上に乾燥する。溶媒を除去し、生成物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨの９５／５の勾配で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。エーテル中の固化により所望の化合物０．０７０ｇ（収率＝５１％）を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.46

NMR : DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 4.4 (d, 2H); 4.75 (d, 2H); 6.0 (s, 2H) ; 6.3-6.4 (m, 1H); 6.6 (d, 1H); 6.80-6.95 (m, 3H); 7.2-7.35 (m, 3H); 7.4 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)

IR : 1659,1643,1503,1477,1246,754 cm^{-1}

m.p.=174 ℃

HPLC: 98.4%

【０２５３】

実施例３７：ベンジル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

調製Ｂの化合物０.５ｇ（１.７ミリモル）、トリフェニルホスフィン０.４４ｇ（１.７ミリモル）およびベンジルアルコール０.４４ｍｌ（４.３ミリモル）の混合物をＴＨＦ２０ｍｌ中で攪拌する。ＴＨＦ１０ｍｌ中のＤＥＡＤ０.２７ｍｌ（１.７ミリモル）の溶液を攪拌しながら滴加する。室温で一夜攪拌を継続する。形成した沈殿をセライトで濾過し、濾液を真空下に濃縮する。残存物を酢酸エチル５０ｍｌに溶解し、順次、H_2O、次いでＮａＣｌ飽和溶液で洗浄する。$MgSO_4$上に乾燥し、真空下に濃縮し、得られた粗生成物をヘキサン／ＥｔＯＡｃの５０／５０混合物を溶離剤とするシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。所望の画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し、所望の結晶性の化合物０.１９０ｇ（収率＝２９％）を得る。

MS: m/z387.2 (M+H)+

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.06 (s, 2H) ; 5.34 (s, 2H) ; 7.22-7.46 (m, 10H) ; 8.20 (d, 1H) ; 8.48 (s, 1H) ; 11.89 (s, 1H)

CHN分析値 ($C_{23}H_{18}N_2O_4$としての)

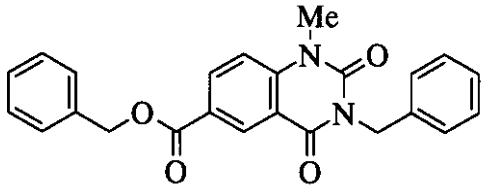
計算値 (%): C＝71.49, H＝4.70, N＝7.25

実測値 (%): C＝71.28, H＝4.94, N＝7.11

【０２５４】

実施例３８：ベンジル３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

【化８９】



【０２５５】

実施例３７の生成物０.０８４ｇ（０.２１７ミリモル）を水分から保護された装置中、不活性雰囲気下、無水ＴＨＦと共に攪拌する。ヘキサン中１.６ＭのＢｕＬｉ０.１４ｍｌ（０.２２４ミリモル）を添加する。混合物を１０分間攪拌し、次にヨウ化メチル０.０４ｍｌ（０.６４２ミリモル）を添加する。ＴＨＦを真空下に除去する。残存物をＥｔＯＡｃに溶解し、順次H_2O、次に飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄する。$MgSO_4$上に乾燥し、真空下に濃縮した後、得られた粗生成物をヘキサン／ＥｔＯＡｃの５０／５０混合物を溶離剤としたシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーで精製する。所望の画分を合わせ、溶媒を真空下に除去する。淡黄色の生成物をエーテル中で固化させる。

重量: 0.049ｇ 収率＝56% MS: m/z401.2 (M+H)+

NMR: DMSO ^1Hδ(ppm): 3.31 (s, 3H); 5.12 (s, 2H) ; 5.37 (s, 2H) ; 7.21-7.60 (m, 11H) ; 8.28 (d, 1H); 8.58 (s, 1H)

CHN分析値 ($C_{24}H_{20}N_2O_4$としての)

計算値 (%): C＝71.99, H＝5.03, N＝7.00

実測値 (%): C＝71.71, H＝5.25, N＝6.87

【０２５６】

実施例３９：４－ピリジルメチル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート

溶媒としてジクロロメタンを用いるほかは実施例３７の操作法に従って化合物を調製し、以下の生成物を得る。

MS: m/z388.2 (M+H)+

NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm) : 5.07 (s, 2H) ; 5.41 (s, 2H); 7.20-7.32 (m, 6H); 7.43 (d, 2H); 8.26 (d, 1H) ; 8.53-8.58 (m, 3H) ; 11.93 (s, 1H)
CHN分析値 ($C_{22}H_{17}N_3O_4.0.3H_2O$としての)
計算値 (%): C＝67.27, H＝4.52, N＝10.70
実測値 (%): C＝67.32, H＝4.40, N＝10.47

【０２５７】

実施例４０：４－ピリジルメチル３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｃの化合物および４－ピリジルカルビノールを用いるほかは実施例３７の操作法に従って化合物を得る。
MS: m/z402.3 (M+H)+
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 5.14 (s, 2H) ; 5.42 (s, 2H) ; 7.23-7.33 (m, 5H) ; 7.43-7.45 (m, 2H); 7.60 (d, 1H) ; 8.32-8.36 (m, 1H) ; 8.57-8.64 (m, 3H)
CHN分析値 ($C_{23}H_{19}N_3O_4.0.14\ H_2O$としての):
計算値 (%): C＝68.39, H＝4.81, N＝10.40
実測値 (%): C＝68.40, H＝4.71, N＝10.38

【０２５８】

実施例４１：ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｂの化合物０.１００ｇ（０.３３７ミリモル）および無水ＴＨＦ１ｍｌを水分から保護された丸底フラスコに入れる。懸濁液を攪拌し、塩化チオニル０.２４ｇ（０.１５０ｍｌ、２.０２５ミリモル）を添加する。混合物を１時間３０分還流する。冷却後、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮乾固する。得られた酸クロリド０.１１０ｇを更に精製することなく次の段階に使用する。

【０２５９】

ピペロニルアルコール０.０８０ｇ（０.５１ミリモル）、ジクロロメタン１ｍｌおよびトリエチルアミン０.０５１ｇ（０.０７０ｍｌ、０.５１ミリモル）を水分から保護された丸底フラスコに入れる。溶液を０℃に冷却する。

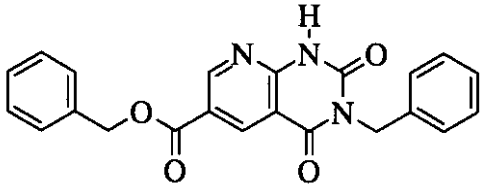
【０２６０】

ジクロロメタン２.５ｍｌに懸濁した上記酸クロリドを溶液に添加する。混合物を４８時間室温で攪拌する。得られた沈殿を濾過する。０.０５０ｇをアセトニトリルから再結晶させることにより精製する。
重量: 0.025g 収率＝17%
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.85
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm): 5.1 (s, 2H); 5.25 (s, 2H) ; 6.05 (s, 2H); 6.9-7.4 (m, 9H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 11.9 (bs, 1H)
IR: 1715,1650,1624,1446,1285,1262,1080,928,865,764 cm^{-1}
m.p.＝238.5 ℃
HPLC : 99.7%

【０２６１】

実施例４２：ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｃの化合物およびピペロニルアルコールを用いるほかは実施例４１の操作法に従って化合物（０.１４０ｇ）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.85
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 5.15 (s, 2H) ; 5.30 (s, 2H); 6.05 (s, 2H) ; 6.9-7.4 (m, 8H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)
IR : 1716,1703,1659,1618,1447,1294,1227,1103,935,813,763 cm^{-1}
m.p.＝199.5 ℃
HPLC: 98.8%

【０２６２】
実施例４３：ベンジル１－ベンジル－２,４－ジオキソ－３－ピリジン－４－イルメチル－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
無水ＴＨＦ１５ｍｌ中の実施例２０の工程３で得られた化合物０.５ｇ（１.７ミリモル）を攪拌し、ベンジルクロリド０.２ｍｌ（１.７ミリモル）および$K_2CO_3$１.２ｇ（８.７ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、通常通り処理し、所望の化合物を得る。
MS: m/z478.2 (M+H)+
NMR: DMSO ^1Hδ(ppm): 5.19 (s, 2H); 5.35 (s, 2H) ; 5.39 (s, 2H) ; 7.25-7.45 (m, 13H) ; 8.19 (d, 1H) ; 8.47-8.49 (m, 2H); 8.62 (s, 1H)
CHN分析値 ($C_{29}H_{23}N_3O_4$としての)
計算値 (%): C＝72.94, H＝4.85, N＝8.80
実測値 (%): C＝72.58, H＝4.79, N＝8.57
【０２６３】
実施例４４：４－ピリジルメチル２,４－ジオキソ－３－（チオフェン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
実施例２１の工程３で得られた化合物０.６９ｇ（２.３ミリモル）を４－ピリジルカルビノールを用いて実施例３７の操作法に従って処理する。以下の生成物が得られる。
MS: m/z394.2 (M+H)+
NMR : DMSO ^1Hδ(ppm) : 5.21 (s, 2H); 5.40 (s, 2H); 6.93 (d, 1H) ; 7.11 (m, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.40 (d, 1H) ; 7.40 (m, 2H); 8.24 (d, 1H); 8.49-8.59 (m, 3H)
CHN分析値 ($C_{20}H_{15}N_3O_4S$・0.13 CH_2Cl_2・0.03 (エーテル)としての)
計算値 (%) : C＝59.81, H＝3.86, N＝10.33;
実測値 (%) : C＝59.79, H＝3.82, N＝10.32
【０２６４】
実施例４５：４－ピリジルメチル３－（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
実施例２８の工程３で得られた化合物および４－ピリジルカルビノールを用いるが実施例３７の操作法に従って化合物（０.０４０ｇ）を得る。生成物はメタノールから結晶化させる。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR: DMSO ^1Hδ(ppm): 5.0 (s, 2H); 5.70 (s, 2H) ; 6.0 (s, 2H) ; 6.85 (s, 2H) ; 7.0 (s, 1H) ; 7.4 (d, 1H) ; 7.95-8.05 (m, 2H) ; 8.3-8.35 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.8-8.95 (m, 2H) ; 12.0 (m, 1H)
IR: 1710,1670,1622,1501,1440,1279,1236,1041,923;764 cm^{-1}
m.p.＝204.4 ℃
HPLC: 92.4%
【０２６５】
実施例４６：ベンジル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート
【化９０】



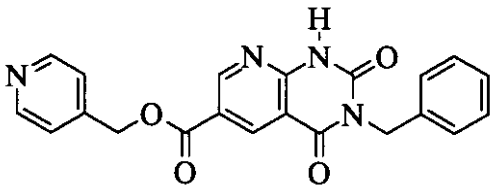
【０２６６】
工程１：３－ベンジル－６－メチル－１Ｈ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－２,４－ジオン

エチル２－アミノ－５－メチルニコチネート２０ｇ（１１ミリモル）およびピリジン２００ｍｌを還流させる。ベンジルイソシアネート１３．７ｍｌ（１１１ミリモル）を添加する。一夜還流を継続する。冷却後、沈殿を濾過し、エタノール２×１００ｍｌおよびエーテル２×１００ｍｌでで洗浄する。
重量：10ｇ（２回分の収量） 収率＝34%
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.5
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.2 (s, 3H) ; 5.0 (s, 2H) ; 7.15-7.35 (m, 5H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.5 (s,1H)
m.p.＝279 ℃
HPLC: 97%

【０２６７】
工程２：３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸
前記工程１の生成物３．０ｇ（１１．２ミリモル）、H_2O１００ｍｌ、$KMnO_4$７．１ｇ（４４．９ミリモル）およびＮＭＰ１０ｍｌを丸底フラスコに添加する。反応媒体を一夜還流する。媒体を熱時濾過する。濾液は冷却後結晶化する。新しい沈殿を濾過した後、濾液をアンバーライトＩＲ１２０（＋）樹脂４０ｍｌで処理する。樹脂および酸の混合物を濾過し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨの７０／３０混合物で洗浄することにより酸を抽出する。溶媒を真空下に除去し、白色固体０．３２ｇを得る（収率＝１０％）。
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 5.0 (s, 2H) ; 7.15-7.25 (m, 5H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.1 (s, 1H) ; 12.4 (s, 1H)

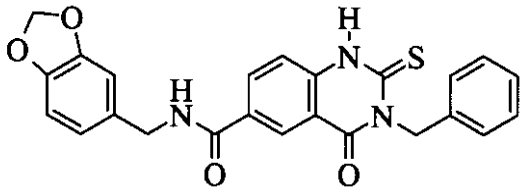
【０２６８】
工程３：ベンジル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート
前記工程２化合物のエステル化をベンジルアルコールを用いながら実施例３７に記載の操作法により行なう。メタノール中で固化した後、所望の生成物０．０４０ｇを得る（収率＝３１％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.8
NMR : $CDCl_3$ $^1H\delta$(ppm): 5.2 (s, 2H); 5.4 (s, 2H) ; 7.2-7.6 (m, 10H) ; 9.05 (s, 1H) ; 9.3 (s, 1H) ; 10.9 (s, 1H)
m.p.＝223 ℃
HPLC : 93.1%

【０２６９】
実施例４７：４－ピリジルメチル３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート
【化９１】



【０２７０】
実施例４６の工程２で得られた化合物および４－ピリジルカルビノールを用いるほかは実施例３７に記載した操作法に従って収率２０％（０．０５０ｇ）で化合物を得る。
TLC: EtOAc/NH_4OH 99/1 Rf＝0.6
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 5.05 (s, 2H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.15-7.41 (m, 5H) ; 7.45 (d, 2H) ; 8.55 (d, 2H) ; 8.7 (s, 1H) ; 9.15 (s,1H) ; 12.55 (s, 1H)
m.p.＝280 ℃
HPLC : 97%

【０２７１】
実施例４８：３－ベンジル－４－オキソ－２－チオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
【化９２】



【０２７２】
４－オキソ－２－チオキソキナゾリンへの環化の際にベンジルイソチオシアネートを用いながら合成スキーム１に従って合成を行う。ケン化およびピペロニルアミンを用いたアミド化の後、予測された化合物を得る。
重量：0.100ｇ TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf=0.64
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.4 (d, 2H) ; 5.65 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H) ; 7.2-7.4 (m, 5H) ; 7.45 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H); 9.2 (t, 1H) ; 13.2 (bs, 1H)
IR : 1698,1636,1619,1528,1446,1194,1037,768
m.p.＝249 ℃
HPLC: 97.2%
【０２７３】
実施例４９：４－［６－（４－ヒドロキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，4－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
水分から保護され攪拌された丸底フラスコに、実施例３４の化合物０．７ｇ（１．４４ミリモル）および無水ジクロロメタン７０ｍｌを添加する。混合物を攪拌し、ジクロロメタン７ｍｌ中のＢＢｒ$_3$１．４ｍｌ（１４．４ミリモル）を滴加する。室温で２時間攪拌した後、反応は終了する。通常の処理の後、所望の生成物０．２８０ｇを得る（収率＝４２％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.15
NMR: DMSO ^1Hδ(ppm) : 3.55 (s, 3H) ; 4.35 (d, 2H); 5.2 (s, 2H) ; 6.65 (d, 2H); 7.10 (d, 2H) ; 7.40 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H) ; 9.2 (s, 1H) ; 12.8 (bs, 1H)
IR: 3403,2553,1697,1658,1615,1507,1482,1423,1247,1109,829,752 cm^{-1}
M.P.＝174.0 ℃
HPLC: 97.06 %
【０２７４】
実施例５０：３－（４－ジメチルカルバモイル－ベンジル）－１－メチル－２，4－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例３５の化合物０．３ｇ（０．６４ミリモル）を実施例１の操作法に従ってＴＨＦ中のジメチルアミンの２Ｍ溶液で処理する。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーで精製し、エーテル中で固化し、所望の化合物０．１６０ｇを得る（収率：４９．９％）。TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR : $CDCL_3$ ^1Hδ (ppm) : 2.90 (s, 3H); 3.05 (s, 3H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H); 4.60 (d, 2H) ; 5.25 (s, 2H) ; 6.60 (t, 1H); 6.85 (d, 2H); 7.3 (m, 5H) ; 7.45 (d, 2H); 8.25 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).
IR: 3378,1710,1654,1641,1618,1508,1476,1246,752 cm^{-1}
M.P.=189 ℃
HPLC : 97 %

【０２７５】
実施例５１：１－メチル－３－（４－メチルカルバモイル－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
メチルアミンを用いるほかは実施例５０の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.55
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 2.75 (d, 3H); 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.75 (d, 2H); 8.25 (q, 1H) ; 8.35 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR: 333S,1708,1654,1616,1548,1507,1329,1245,1036,825,751 cm^{-1}
M.P.＝255.1 ℃
HPLC : 97.0 %
【０２７６】
実施例５２：３－アリル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－アリルブロミドを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 4.4 (d, 2H); 4.55 (d, 2H) ; 5.10-5.20 (m, 2H); 5.80-5.95 (m, 1H) ; 6.9 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)
IR: 1703,1642,1615,1508,1477,1246,765 cm^{-1}
M.P.＝207 ℃
HPLC: 98.9 %
【０２７７】
実施例５３：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（２－ピロール－１－イル－エチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および１－（２－ブロモエチル）ピロールを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.15 (m, 2H); 4.25 (m, 2H) ; 4.40 (d, 2H) ; 5.90 (s, 2H) ; 6.7 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H)
IR: 3338,1708,1655,1640,1508,1478,1251,117,1032,835,734 cm^{-1}
M.P.＝147 ℃
HPLC : 96.6 %
【０２７８】
実施例５４：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（プロパ－２－インイル）－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびプロパ－２－インイルブロミドを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.15 (s, 1H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.7 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 4.70 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.25 (t, 1H)
IR: 3265,1710,1667,1635, 1501, 1326,1249,1036,825,783,752 cm^{-1}
M.P.＝206 ℃
HPLC: 97.7 %
【０２７９】
実施例５５：１－メチル－３－（３－メチル－ブタ－２－エンイル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および１－ブロモ－３－メチル－ブタ－２－エンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 1.65 (s, 3H); 1.75 (s, 3H); 3.50 (s, 3H) ; 3.7 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 4.55 (d, 2H); 5.20 (t, 1H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.25 (t, 1H)
IR: 3282,1705,1659,1634,1500,1314,1246,826 cm^{-1}
M.P.＝187 ℃
HPLC: 96.9 %

【０２８０】

実施例５６：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－２－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および２－（ブロモメチル）ピリジンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm) : 3.55 (s, 3H) ; 3.7 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (m, 3H); 7.35 (d, 1H) ; 7.60 (d, 1H) ; 7.70 (m, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.2 (t, 1H)
IR: 1702,1658,1643,1618,1508,1476,1331,1248,751 cm^{-1}
M.P.＝156 ℃
HPLC: 99.5 %

【０２８１】

実施例５７：３－カルバモイルメチル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および２－クロロ－アセトアミドを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.7 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H) ; 4.50 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.20 (s, 1H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, lE) ; 9.25 (t, 1H)
IR: 1655,1531,1508,1477,1303,1249,752 cm^{-1}
M.P.＝269 ℃
HPLC: 99.2 %

【０２８２】

実施例５８：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－３－イルメチル）－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－（ブロモメチル）ピリジンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.7 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.20-7.40 (m, 3H) ; 7.55 (d, 1H); 7.75 (d, 1H) ; 8.25 (m, 1H) ; 8.45 (d, 1H) ; 8.60 (m, 2H) ; 9.20 (t, 1H)
IR: 1699,1660,1615,1500,1479,1249,1032,752,712 cm^{-1}
M.P.＝140 ℃
HPLC : 89.6 %

【０２８３】

実施例５９：１－メチル－３－（１－メチル－ピペリジン－３－イルメチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－ブロモメチル－１－メチル－ピペリジンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 0.85-1.00 (m, 1H); 1.30-1.45 (m, 1H); 1.55-2.05 (m, 5H); 2.10 (s, 3H); 2.60 (m, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 3.85 (d, 2H); 4.40 (d, 2H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.2

5 (t, 1H)IR: 2926,1655,1641,1508,1247,788 cm^{-1}
M.P.＝174 ℃
HPLC : 99.3 %
【０２８４】
実施例６０：３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および４－（ブロモメチル）ベンゾニトリルを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.45-7.60 (m, 3H); 7.75 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H)
IR: 3411,2216,1708,1649,1616,1251,839,765 cm^{-1}
M.P.＝222 ℃
HPLC : 97.2 %
【０２８５】
実施例６１：３－（３－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－（ブロモメチル）－ベンゾニトリルを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR : DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 3.45 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.45 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (m, 2H) ; 7.70 (m, 2H) ; 7.80 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.20 (t, 1H).
IR: 1708,1660,1618,1503,1477,1335,1247,1160,952,760,718 cm^{-1}
M.P.＝201 ℃
HPLC: 97.1 %
【０２８６】
実施例６２：３－（２－メトキシ－エチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および１－ブロモ－２－メトキシ－エタンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 3.25 (s, 3H); 3.55 (m, 5H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.40 (d, 2H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.20 (t, 1H)
IR : 3274,1709,1660,1633,1514,1249,1030,823 cm^{-1}
M.P.＝200 ℃
HPLC: 99.2 %
【０２８７】
実施例６３：３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－（ブロモメチル）－１－メトキシフェニルを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 6H); 4.40 (d, 2H); 5.10 (s, 2H) ; 6.75-6.90 (m, 5H) ; 7.15-7.30 (m, 3H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.20 (t, 1H)
IR: 3387,1704,1657,1640,1616,1509,1250,766 cm^{-1}
M.P.＝154 ℃
HPLC: 99.4 %
【０２８８】
実施例６４：３－シクロプロピルメチル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－

テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびブロモメチルシクロプロピルを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 0.40 (m, 4H); 1.2 (m, 1H) ; 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 3.85 (d, 2H); 4.40 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (m, 1H) ; 8.60 (d, 1H); 9.20 (t, 1H).
IR : 3282,1703,1657,1634,1502,1258,1028,829,752 cm^{-1}
M.P.＝209 ℃
HPLC: 98.2 %

【０２８９】

実施例６５：１－メチル－３－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および４－（２－ブロモエチル）モルホリンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 2.40 (m, 4H); 2.55 (m, 2H) ; 3.50 (m, 7H); 3.75 (s, 3H) ; 4.10 (t, 2H) ; 4.40 (d, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t,1H)
IR : 3419,1707,1656,1612,1506,1475,1246,1111, 752 cm^{-1}
M.P.＝135 ℃
HPLC : 98.5 %

【０２９０】

実施例６６：３－シクロヘキシルメチル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および（ブロモメチル）シクロヘキサンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 0.9-1.20 (m, 5H) ; 1.5-1.85 (m, 6H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 3.80 (d, 2H); 4.40 (d, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H)
IR: 3378,2918,1703,1654,1640,1508,1478,1329,1244,789,767 cm^{-1}
M.P.＝183 ℃
HPLC : 99.0 %

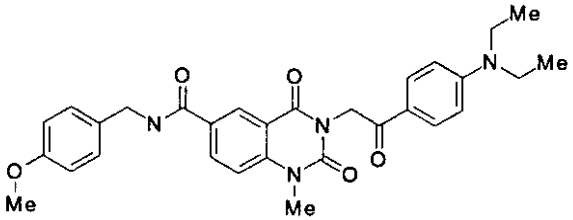
【０２９１】

実施例６７：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（３－フェニル－プロピル）－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－フェニルプロピルブロミドを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 1.90 (m, 2H); 2.65 (t, 2H) ; 3.50 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.0 (t, 2H) ; 4.40 (d, 2H) ; 6.85 (d, 2H); 7.10-7.30 (m, 7H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.20 (m, 1H); 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR: 3395,1704,1641,1615,1509,1477,1327,1245,1032,749 cm^{-1}
M.P.＝167 ℃
HPLC : 98.8 %

【０２９２】

実施例６８：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および４－（ブロモメチル）－フルオロベンゼンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.10 (t, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.40 (m, 2H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (m,

1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H)
IR: 3395,1704,1641,1615,1509,1477,1327,1245,1032,749 cm^{-1}
M.P.＝180 ℃
HPLC : 99.4 %
【０２９３】
実施例６９：３－［２－（４－ジエチルアミノ－フェニル）－２－オキソ－エチル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
【化９３】



【０２９４】
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および２－クロロ－１－（４－ジエチルアミノ－フェニル）－エタン－１－オンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO $^{1}H\delta$(ppm): 1.15 (t, 6H) ; 3.30-3.50 (m, 4H) ; 3.60 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 4.45 (d, 2H); 5.35 (s, 2H); 6.75 (d, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.30 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.90 (d, 2H) ; 8.30 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)
IR: 3370,1670,1655,1596,1504,1258,1242,1190,808 cm^{-1}
M.P.＝237 ℃
HPLC: 97.0 %
【０２９５】
実施例７０：エチル［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－アセテート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびエチル２－クロロ－アセテートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO $^{1}H\delta$(ppm): 1.20 (t, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.15 (q, 2H); 4.40 (d, 2H); 4.70 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 8.30 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.20 (t, 1H)
IR: 1711,1668,1637,1508,1247,1212,1032,835,752 cm^{-1}
M.P.＝170 ℃
HPLC: 97.7 %
【０２９６】
実施例７１：３－（２－ヒドロキシ－エチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および２－ブロモエタン－１－オールを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO $^{1}H\delta$(ppm): 3.50-3.65 (s, 5H) ; 3.70 (s, 3H); 4.05 (t, 2H) ; 4.40 (d, 2H) ; 4.80 (t, 1H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.50 (s, 1H) ; 8.25 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H)
IR: 3290,1702,1654,1639,1619,1509,1327,1240,1071,835,753 cm^{-1}
M.P.＝168 ℃
HPLC : 96.7 %
【０２９７】
実施例７２：メチル３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－

２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－プロピオネート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル３－ブロモ－プロパノエートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm) : 2.60 (t, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.40 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (dd, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.25 (t, 1H)
IR: 3411,2361,1704,1656,1644,1618,1508,1478,1328,1244,853,766 cm^{-1}
M.P.＝154.8 ℃
HPLC : 95.1 %
【０２９８】
実施例７３：３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－プロピオン酸
実施例７２で得られた化合物を基質として用いたほかは調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf=.0.25
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 2.50 (t, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.15 (t, 2H); 4.40 (d, 2H) ; 6.85 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (dd, 1H) ; 8.55 (s, IH) ; 9.15 (t, 1H) ; 12.3 (bs, 1H)
IR: 3395, 2353,1701,1656,1639,1508,1478,1244,1040,839,799,754 cm^{-1}
M.P.＝201.5 ℃
HPLC: 96.4 %
【０２９９】
実施例７４：エチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－ブチレート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびエチル４－ブロモブチレートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm) : 1.10 (t, 3H) ; 1.90 (q, 2H); 2.30 (t, 2H); 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.00 (bs, 4H); 4.45 (d, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.50 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H)
IR : 3378, 2943,1704,1657,1647,1617,1509,1477,1246,1178,1030,751 cm^{-1}
M.P.＝138.9 ℃
HPLC: 99.1 %
【０３００】
実施例７５：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－酪酸
実施例７４で得られた化合物を基質として用いたほかは調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf=.0.50
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 1.80 (q, 2H); 2.25 (t, 2H) ; 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.0 (t, 2H) ; 4.40 (d, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H); 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (dd, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.20 (t, 1H) ; 12.0 (bs, 1H)
IR : 3346,1691,1651,1637,1512,1234,1248,1178,1024,835,752 cm^{-1}
M.P.＝165.6 ℃
HPLC : 99.1 %
【０３０１】
実施例７６：メチル｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－アセテート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル４－（ブロモメチル）フェニルアセテートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。

TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.55 (s, 3H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.65 (s, 2H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.15 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.10-7.35 (m, 6H) ; 7.55 (d, 1H); 8.25 (dd, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.20 (t, 1H)
IR: 3370,2951,1707,1655,1639,1616,1509,1328, 1251, 1157, 1036,766 cm^{-1}
M.P.＝173.2 ℃
HPLC : 99.0 %

【０３０２】

実施例７７：｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－酢酸

実施例７６で得られた化合物を基質として用いたほかは調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。

TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.55 (s, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.15 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.10-7.35 (m, 6H); 7.55 (d, 1H); 8.25 (dd, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.20 (t, 1H) ; 12.3 (bs, 1H)
IR : 3378,1706,1653,1640,1616,1508,1330,1249,1149,1032,823,766 cm^{-1}
M.P.＝165 ℃
HPLC : 96.7 %

【０３０３】

実施例７８：３－（４－ジメチルカルバモイルメチル－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

実施例７７で得られた化合物をオキサリルクロリドの作用により容器内で酸クロリド誘導体に変換し、次にＴＨＦ中のジメチルアミンの２Ｍ溶液で処理することにより化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.80 (s, 3H); 3.0 (s, 3H) ; 3.55 (s, 3H); 3.60 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.15 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.15 (d, 2H) ; 7.25 (d, 4H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR : 3308,2926,1706,1665,1640,1504,1474,1320,1250,1133,1036,834 cm^{-1}
M.P.=183 ℃
HPLC: 93.2 %

【０３０４】

実施例７９：１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［（Ｅ）－３－（ピリジン－３－イル）－アリル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および３－（（Ｅ）－３－クロロ－プロペニル）－ピリジンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.63
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H) ; 4.75 (d, 2H) ; 6.40-6.50 (m, 1H); 6.50-6.60 (d, 1H); 6.90 (d, 2H) ; 7.20-7.35 (m, 3H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 8.60 (d, 2H); 9.20 (t, 1H).
IR: 3395,1703,1643,1509,1479,1254,761 cm^{-1}
M.P.＝200.0 ℃
HPLC: 98.7 %

【０３０５】

実施例８０：１－メチル－２，４－ジオキソ－３－［（Ｅ）－３－（ピリジン－４－イル）－アリル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ

－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および４－（（Ｅ）－３－クロロ－プロペニル）－ピリジンを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf＝0.43
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 4.45 (d, 2H); 4.80 (d, 2H); 6.55 (d, 1H) ; 6.60-6.70 (m, 1H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (dd, 1H); 8.45 (d, 2H); 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR: 3395,1704,1643,1509,1479,1332,1254,980,765 cm^{-1}
M.P.=241 ℃
HPLC : 98.1 %

【０３０６】
実施例８１：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（４－スルファモイル－ベンジル）－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および４－ブロモメチル－ベンゼンスルホンアミドを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.48
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.30 (s, 2H) ; 7.50 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.75 (d, 2H) ; 8.25 (d, 1H); 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR : 3338,1708,1654,1616,1548,1507,1329,1245,1036, 825, 751 cm^{-1}
M.P.＝219.0 ℃
HPLC: 94.9 %

【０３０７】
実施例８２：３－（４－メタンスルホニル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
３－（４－メタンスルホニル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸を用いて調製例Ｂの工程１－５～２－５に従って化合物を得る。
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.20 (s, 3H) ; 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.25 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.50-7.60 (m, 3H), 7.85 (d, 2H) ; 8.30 (dd, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR: 3370,1707,1658,1641,1303,1148,783 cm^{-1}
M.P.＝210 ℃
HPLC: 97.9 %

【０３０８】
実施例８３：３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
工程１：メチル３－（４－クロロスルホニル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート
水分から保護された攪拌された丸底フラスコに、クロロスルホン酸３.２ｍｌ（４７.５ミリモル）を添加した。混合物をアイスバス中で冷却し、調製Ｃの工程１で得られた化合物２.２ｇ（６.８０ミリモル）をゆっくり添加する。室温で３時間攪拌した後、反応混合物を水と氷の混合物に注ぎ込む。沈殿を濾過し、所望の生成物１.８ｇを得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 5.15 (s, 2H) ; 7.25 (m, 2H); 7.50-7.60 (m, 3H) ; 8.25 (dd, 1H) ; .60 (s, 1H).

【０３０９】
工程２：メチル３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２,４－

ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート
ジクロロメタン２５ｍｌ中の前記工程１で得られた化合物０.４ｇ（０.９４ミリモル）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中２Ｍのジメチルアミン３.３ｍｌ（６６ミリモル）を添加する。１時間後、反応混合物を真空下に濃縮する。シリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／アセトン：９８／２）により所望の生成物０.３７０ｇ（収率：９１％）を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 2.6 (s, 6H) ; 3.6 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.25.(d, 2H); 7.60 (m, 3H) ; 7.70 (m, 2H) ; 8.25 (dd, 1H); 8.60 (s, 1H).

【０３１０】
工程３：３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸
前記工程２で得られた化合物を基質として用い、調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 2.60 (s, 6H) ; 3.55 (s, 3H) ; 5.25 (s, 2H); 7.60 (m, 3H) ; 7.70 (m, 2H); 8.25 (dd, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 13.20 (bs, 1H).

【０３１１】
工程４：３－（４－ジメチルスルファモイル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
４－メトキシベンジルアミンを用いるほかは実施例１の操作法に従って化合物を得る。所望の化合物はジクロロメタン／エーテルの混合物中で結晶化する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.48
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 2.55 (s, 6H); 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.25 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.55-7.60 (m, 3H); 7.60-7.70 (m, 2H); 8.30 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR : 1708, 1660,1618,1503,1477,1335,1247,1160,952,760,718 cm^{-1}
M.P.＝112 ℃
HPLC : 94.8 %

【０３１２】
実施例８４：３－［４－（２－ジメチルアミノ－エチルスルファモイル）－ベンジル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
工程２においてＮ,Ｎ’－ジメチルエチレンを用いて実施例８３の工程１の操作法に従って化合物を得る。所望の化合物はジクロロメタン／エーテル混合物中で結晶化する。
TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.47
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm) : 2.0-2.15 (m, 6H) ; 2.20-2.35 (m, 2H) ; 2.75-2.85 (m, 2H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 6.85 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.45-7.65 (m, 4H) ; 7.65-7.80 (m, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (m, 1H) ; 9.20 (m, 1H).
IR: 1707,1656,1618,1508,1477,1326,1249,1155 cm^{-1}
M.P.＝114 ℃
HPLC : 90.9 %

【０３１３】
実施例８５：１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
工程１：メチル１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート
工程２においてメチルアミンを用いて実施例８３の工程１～３の操作法に従って化合物を得る。

【０３１４】
工程２：１－メチル－３－（４－メチルスルファモイル－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
前記の工程１の操作法で得られた化合物０.２ｇ（０.５ミリモル）をジクロロエタン１０ｍｌに溶解する。溶液を冷却し、トルエン中２Ｍのトリメチルアルミニウム３.２ｍｌ（６.４ミリモル）および４－メトキシ－ベンジルアミン０.８７５ｇ（６.４ミリモル）を添加する。溶液混合物を室温で一夜、次に６０℃で２４時間攪拌する。溶液を真空下に蒸発させ、シリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／エーテル）により所望の生成物０.０８５ｇ（収率３２％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR : DMSO ^{1}H δ (ppm): 2.40 (d, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.85 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.40 (q, 1H) ; 7.50 (d, 2H); 7.60 (d,1H) ; 7.70 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR: 3338,1708,1654,1616,1548,1507,1329,1245,1036,825,751 cm^{-1}
M.P.＝217.0 ℃
HPLC : 95.0 %
【０３１５】
実施例８６：メチル３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル３－（ブロモメチル）ベンゾエートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR : DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.80-6.90 (m, 2H) ; 7.2- 7.3 (m, 2H); 7.4-7.5 (m, 1H) ; 7.5-7.6 (m, 1H) ; 7.6-7.7 (m, 1H) ; 7.8-7.9 (m,1H) ; 7.95 (s, 1H) ; 8.30 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR: 3254,1729,1705,1659,1637,1502,1299,1249,749 cm^{-1}
M.P.＝193.5 ℃
HPLC : 100 %
【０３１６】
実施例８７：３－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
実施例８６の化合物を基質として用い、調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.45 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.40-7.45 (m, 1H); 7.5-7.65 (m, 2H); 7.80 (d,1H); 7.95 (s, 1H) ; 8.20 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t,1H) ; 12.95 (s, 1H)
IR: 3400,3190,1705,1659,1646,1616,1510,1247,1197,750 cm^{-1}
M.P.＝182 ℃
HPLC: 98.8 %
【０３１７】
実施例８８：（Ｅ）メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－ブタ－２－エノエート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル４－ブロモクロトネートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf＝0.75

NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 4.75 (d, 2H); 5.9 (d, 1H) ; 6.80-6.90 (m, 2H), 6.9-6.95 (m, lIl) ; 7.2-7.3 (m, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.2 (t, 1H).
IR: 3408,1708,1644,1617,1507, I477,1280,1248,1036,765 cm^{-1}
M.P.＝107.9 ℃
HPLC: 96.2 %

【０３１８】

実施例８９：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－ブタ－２－エン酸
実施例８８の化合物を基質として用い、調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.50 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.30 (d, 2H) ; 4.70 (d, 2H); 5.70-5.80 (m, 1H) ; 6.70-6.85 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.50 (d, 1H) ; 8.20-8.25 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 12.3 (bs, 1H)
IR : 3409,1700,1644,1617,1506,1304,1248,767 cm^{-1}
M.P.＝245.5 ℃
HPLC : 91.3 %

【０３１９】

実施例９０：メチル５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フラン－２－カルボキシレート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル５－（クロロメチル）－２－フラン酸エステルを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.55 (d, 1H) ; 6.85 (d, 2H); 7.25 (m, 3H); 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60.(s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR : 3249,1711,1664,1636,1503,1446,1299,1250,1148,1023,824,765 cm^{-1}
M.P.＝195.5 ℃
HPLC: 99.2 %

【０３２０】

実施例９１：５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フラン－２－カルボン酸
実施例９０の化合物のジオキサン／水混合物中のK_2CO_3存在下の加水分解により化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf＝0.10
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (s, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 6.50 (s, 1H); 6.90 (d, 2H) ; 7.10 (s, 1H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 13.05 (bs, 1H).
IR: 1711,1661,1618,1505,1477,1326,1248,1141,1024,968,824,787 cm^{-1}
M.P.＝198 ℃
HPLC : 100.0 %

【０３２１】

実施例９２：メチル５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－チオフェン－２－カルボキシレート
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル５－ブロモメチル－チオフェン－２－カルボキシレートを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物

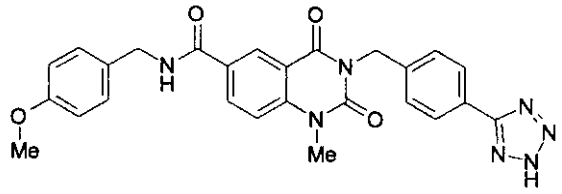
を得る。本化合物はJ.Med.Chem., 1998, 41(1), 74-95に記載の操作法に従って得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.20
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.30 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.15 (d, 1H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR: 3249,1707,1660,1635,1515,1326,1294,1092,1036,625,749 cm^{-1}
M.P.＝200.5 ℃
HPLC: 91.5 %
【０３２２】
実施例９３：５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－チオフェン－２－カルボン酸
実施例９２の化合物をジオキサン／水混合物中のK_2CO_3存在下において加水分解することにより化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.25
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.30 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.15 (d, 1H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (m, 2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 13.0 (m, 1H).
IR: 3241,1705,1662,1632, 1541,1325,1246,1032,921,826,783 cm^{-1}
M.P.＝198.5 ℃
HPLC : 92.2 %
【０３２３】
実施例９４：１－メチル－３－（４－ニトロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例３４の工程１で得られた化合物および４－ニトロベンジルブロミドを用いるほかは実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2CL_2/MeOH 90/10 Rf＝0.47
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.50-7.65 (m, 3H) ; 8.15 (d, 2H) ; 8.25 (d, 1H); 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR: 1706,1661,1618,1513,1477,1345,1248,752 cm^{-1}
M.P.＝129.0 ℃
HPLC : 100 %
【０３２４】
実施例９５：３－（４－アミノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例９４の化合物１ｇ（２.１ミリモル）をジクロロメタン／メタノールの８０／２０ｖ/v混合物中Ｐｄ／Ｃを用いて水素化する。水素雰囲気下で２時間攪拌した後、反応混合物を濾過する。溶媒を真空下に除去し、粗生成物をジクロロメタン／エーテルの混合物から固化させて所望の化合物０.８００ｇを得る（収率：８５.５％）。
TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf＝0.19
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.45 (d, 2H); 4.90-5.05 (m, 4H); 6.45 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.05 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.50 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR: 3387,1701,1647,1615,1511,1478,1245,789 cm^{-1}
M.P.＝167 ℃
HPLC: 99.0 %
【０３２５】
実施例９６：３－（４－ジメチルアミノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミ

ド
水分から保護された丸底フラスコに、順次、CH_3CN５ｍｌ中の実施例９５の化合物０．２００ｇ（０．５ミリモル）、そして撹拌しながらパラホルムアルデヒド粉末０．１５０ｇ（５ミリモル）、$NaBH_3CN$０．０９５ｇ（１．５ミリモル）および酢酸１００μｌを添加する。室温で２時間、そして還流下に１時間３０分の後、反応混合物をジクロロメタンに溶解し、１ＭのＮａＯＨ溶液で洗浄する。有機層を傾斜し、洗浄し、次に真空下に濃縮する。生成物をアセトニトリルから再結晶させて所望の化合物０．１３０ｇ（収率：５５％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.42
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.80 (s, 6H); 3.50 (s,3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.00 (s, 2H); 6.60 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.15-7.25 (m, 4H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.20 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.2 (t, 1H).
IR : 1699, 1654, 1640,1616,1508,1324,1324 cm^{-1}
M.P.＝205.0 ℃
HPLC : 98.9 %
【０３２６】
実施例９７：３－（４－アセチルアミノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
水分から保護された丸底フラスコに、ジクロロメタン１０ｍｌ中の実施例９５の化合物０．１９０ｇ（０．４３ミリモル）を添加する。溶液を撹拌し、アセチルクロリド３６μＬ（４０ｍｇ、０．５１ミリモル）およびトリエチルアミン７２μｌを添加する。室温で１時間の後、アセチルクロリド３６μＬおよびトリエチルアミン７２μｌを添加する。１時間の後、有機層をＨＣｌの１Ｍ溶液で洗浄し、乾燥する。シリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／エーテル）により所望の生成物０．１２０ｇ（収率：５７％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf＝0.17
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.0 (s, 3H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.05 (s, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.20-7.30 (m, 4H) ; 7.45 (d, 2H); 7.50 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 9.85 (s, 1H).
IR: 3330,1661,1617,1511,1475,1322,1244,825,752 cm^{-1}
M.P.＝251.0 ℃
HPLC : 100.0 %
【０３２７】
実施例９８：３－［４－（Ｎ,Ｎ－メチルスルホニルアミノ）－ベンジル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例９５で得られた化合物およびメタンスルホニルクロリドを用いながら、実施例９７の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.40
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.50 (s, 6H) ; 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.40-7.50 (m, 4H); 7.55 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t,1H).
IR: 1655, 1639,1507,1376,1252,1157,905,761 cm^{-1}
M.P.＝198 ℃
HPLC: 100.0 %
【０３２８】
実施例９９：３－（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

実施例３４の工程１で得られた化合物および５－ブロモメチルベンゾフラザンを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.25 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.60 (m, 2H) ; 7.90 (s, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR : 2370,1701,1653,1617,1499,1477,1326,1243,1181,1028,881,781 cm^{-1}
M.P.＝140.5 ℃
HPLC : 100.0 %
【０３２９】
実施例１００：３－［２－（４－フルオロフェノキシ）－エチル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例３４の工程１で得られた化合物および４－フルオロフェノキシエチルブロミドを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm) : 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.20 (d, 2H) ; 4.3-4.4 (m, 2H) ; 4.4-4.50 (m, 2H); 6.80-7.0 (m, 4H); 7.0-7.1 (m, 2H) ; 7.2-7.30 (m, 2H) ; 7.4-7.5 (m, 1H) ; 8.20-8.30 (m, 1H); 8.60-8.70 (m, 1H) ; 9.2 (t, 1H).
IR : 1707,1656,1641,1520,1475,1247,1209,1034,828,752 cm^{-1}
M.P.＝159.6 ℃
HPLC: 99.7 %
【０３３０】
実施例１０１：３－（２－ベンゼンスルホニル－エチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例３４の工程１で得られた化合物および２－クロロエチルフェニルスルホンを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 90/10 Rf＝0.55
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.50 (s, 3H) ; 3.6-3.70 (m, 2H) ; 3.75 (s, 3H); 4.3 (d, 2H) ; 4.4-4.50 (m, 2H); 6.90 (d, 2H) ; 7.30 (d, 2H); 7.4-7.7 (m, 4H) ; 7.9 (d, 2H); 8.20 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t,1H).
IR: 3274,1708,1663,1638,1514,1499,1249,1147,1034,825,746 cm^{-1}
M.P.＝192.9 ℃
HPLC : 96.0 %
【０３３１】
実施例１０２：３－（３－フルオロ－４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例３４の工程１で得られた化合物および４－クロロメチル－２－フルオロ－１－メトキシ－ベンゼンを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.4 (d, 2H); 5.10 (s, 2H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.20 (m, SH) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d,1H); 8.65 (s, 1H); 9.2 (t, 1H).
IR: 3411,2362,1705,1644,1617,1513,1325,1275,1246,1028,827,786 cm^{-1}
M.P.＝136 ℃
HPLC : 100.0 %
【０３３２】
実施例１０３：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－［４－（２Ｈ－テトラゾール－５－

イル）－ベンジル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

【化９４】



【０３３３】

トルエン１００ｍｌ中の実施例６０の化合物３ｇ（６．６ミリモル）、$NaN_3$１．３ｇ（１９．８ミリモル）および塩酸トリエチルアミン２．７２ｇ（１９．８ミリモル）の溶液を不活性雰囲気下８０℃で加熱する。５時間後、ＤＭＦ１０ｍｌを添加し、一夜還流を維持する。冷却後、沈殿をＲ化し、順次ＡｃＯＥｔ、ＭｅＯＨおよび３ＮのＨＣｌで洗浄する。得られた固体をＡｃＯＥｔ／ＭｅＯＨの混合物で還流下に処理し、濾過する。シリカゲル上のクロマトグラフィー（NH_4OH１０％含有ＤＭＦ）により、所望の化合物１．２ｇを得る（収率：３６％）。

TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 80/20 Rf＝0.30

NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.50 (bs, 1H); 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.4 (m, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.90 (m, 2H) ; 7.25 (m, 2H) ; 7.50 (m, 3H) ; 8.0 (m, 2H); 8.3 (m, 1H); 8.70 (s, 1H); 9.2 (m, 1H).

M.P.＝286 ℃

HPLC : 96.7 %

【０３３４】

実施例１０４：１－メチル－３－［４－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

実施例３４の工程１で得られた化合物および３－（４－クロロメチル－フェニル）－５－メチル－［１，２，４］オキサジアゾール（４－ヒドロキシメチルベンゾニトリルから４工程で得られる）を用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.50

NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$(ppm): 2.60 (s, 3H) ; 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H) ; 4.55 (m, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.60 (s, 1H) ; 6.85 (m, 2H); 7.30 (m, 3H); 7.55 (m, 2H) ; 7.90 (m, 2H) ; 8.3 (m, 1H) ; 8.50 (s, 1H).

M.P.＝235.0 ℃

HPLC: 95.1 %

【０３３５】

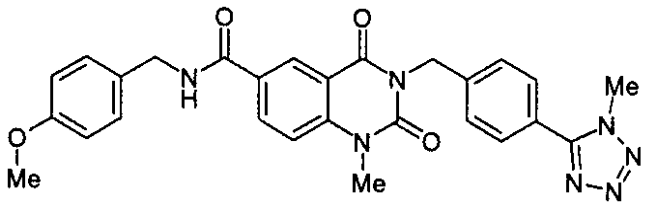
実施例１０５：１－メチル－３－［４－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－ベンジル］－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

４Åのモレキュラーシーブの入った丸底フラスコに、ＤＭＦ５ｍｌ、Ｎ－ヒドロキシ－アセトアミジン７６ｍｇ（１．０２ミリモル）およびＮａＨ２５ｍｇ（１．０２ミリモル）を添加する。混合物を１５分間攪拌し、実施例３４の化合物０．５ｇ（１．０２ミリモル）を添加する。反応混合物を４時間６５℃に加熱し、次にセライトで濾過する。濾液を水１００ｍｌに注ぎ込む。得られた沈殿を濾過し、順次、エタノール、水およびエーテルで洗浄し、乾燥し、所望の化合物０．２１０ｇ（収率：４０％）を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.50

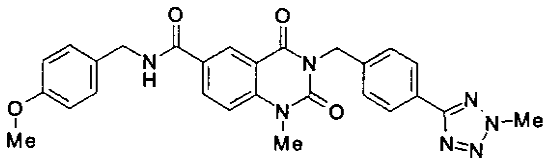
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.3 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (m, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.90 (m, 2H) ; 7.25 (m, 2H); 7.55 (m, 3H); 8.0 (d, 2H) ; 8.3 (m,1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.2 (m, 1H).

M.P.＝226.0 ℃
HPLC: 98.6 %
【０３３６】
実施例１０６：メチル２－クロロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル２－クロロ－４－クロロメチルベンゾエートを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 3H) ; 7.60 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.3 (m, 1H) ; 8.70 (s, 1H); 9.2 (m, 1H).
M.P.＝229.0 ℃
HPLC : 98.8 %
【０３３７】
実施例１０７：２－クロロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
水性メタノールおよびK_2CO_3の溶液を用いた実施例１０６の化合物の加水分解により化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf=0.30
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (m, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.85 (m, 2H); 7.20 (m, 3H); 7.60 (m, 1H) ; 7.70 (m, 1H) ; 7.95 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.2 (m, 1H); 13.2 (s, 1H).
M.P.＝216.0 ℃
HPLC : 96.5 %
【０３３８】
実施例１０８：１－メチル－３－［４－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
【化９５】



【０３３９】
実施例３４の工程１で得られた化合物および５－（４－クロロメチル－フェニル）－１－メチル－１Ｈ－テトラゾールを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MEOH 90/10 Rf＝0.40
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 4.40 (m, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.50 (m, 3H); 7.80 (m, 2H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (s, 1H).
M.P.=143.0 ℃
HPLC: 100 %
【０３４０】
実施例１０９：１－メチル－３－［４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

【化９６】



【０３４１】
実施例３４の工程１で得られた化合物および５－（４－クロロメチル－フェニル）－２－メチル－２Ｈ－テトラゾールを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (m, 5H) ; 5.20 (s, 2H); 6.90 (m, 2H) ; 7.25 (m, 2H) ; 7.50 (m, 3H) ; 8.0 (m, 2H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (m, 1H).
M.P.＝226.0 ℃
HPLC : 98.2 %
【０３４２】
実施例１１０：メチル２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル４－ブロモメチル－２－メトキシベンゾエートを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.85 (s, 3H) ; 3.90 (s, 3H) ; 4.55 (d, 2H); 5.20 (s, 2H) ; 6.45 (m, 1H) ; 6.80 (d, 2H); 7.05 (d, 1H) ; 7.20 (m, 4H); 7.70 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.50 (s, 1H).
M.P.＝170.0 ℃
HPLC : 98.6 %
【０３４３】
実施例１１１：２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
メタノールと水の混合物中のK_2CO_3を試薬として用いながら実施例１００の化合物を加水分解することにより化合物を得る。反応混合物の酸性化の後、得られた沈殿を濾過し、所望の化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H); 4.40 (s, 2H) ; 5.15 (s, 2H) ; 6.90 (m, 3H) ; 7.10 (s, 1H); 7.30 (m, 2H) ; 7.60 (m, 2H); 8.3 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.2 (m, 1H) ; 12.5 (bs, 1H).
M.P.＝189 ℃
HPLC : 100.0 %
【０３４４】
実施例１１２：メチル２－ヒドロキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
０℃に維持したジクロロメタン１５ｍｌ中の実施例１１１の化合物１ｇ（１.９３ミリモル）の攪拌溶液に、ジクロロメタン中１Ｍ／ＬのＢＣｌ$_3$７.７ｍｌ（７.７ミリモル）を不活性雰囲気下で滴加する。０℃で１５分間、そして室温で１時間攪拌した後、反応混合物を氷に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、真空下に濃縮する。得られた沈殿をシリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール：９９／１）

で精製し、所望の生成物０．４６０ｇ（収率：４７％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.10 (s, 2H); 6.85 (m, 4H) ; 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.70 (d, 1H) ; 8.3 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (m, 1H) ; 10.5 (s, 1H).
M.P.＝205.0 C℃
HPLC: 100.0 %
【０３４５】
実施例１１３：２－ヒドロキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
メタノールと水の混合物中のK_2CO_3を試薬として用いながら実施例１１２の化合物を加水分解することにより化合物を得る。反応混合物の酸性化の後、得られた沈殿を濾過し、所望の化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.80 (m, 4H); 7.25 (m, 2H); 7.55 (m, 1H) ; 7.70 (d, 1H); 8.3 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (m, 1H); 11.3 (bs, 1H); 13.8 (s, 1H).
M.P.＝262.0 ℃
HPLC : 98.2 %
【０３４６】
実施例１１４：メチル２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例３４の工程１で得られた化合物およびメチル４－ブロモメチル－２－メチルベンゾエートを用いながら実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR : DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.5 (s, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.70 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H); 4.40 (s, 2H); 5.10 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 4H) ; 7.50 (d, 1H) ; 7.70 (d, 1H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (s, 1H).
M.P.＝167.0 ℃
HPLC : 100.0 %
【０３４７】
実施例１１５：２－メチル－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
先ず試薬としてメタノールと水の混合物中のK_2CO_3を、そして、第２にＬｉＯＨを還流下に２日間用いながら実施例１１４の化合物を加水分解することにより化合物を得る。反応混合物の酸性化の後、得られた沈殿を濾過し、所望の化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.5 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.10 (s, 2H) ; 6.80 (d, 2H) ; 7.25-7.1 (m, 4H) ; 7.55 (m, 1H) ; 7.75 (m, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 12.7 (s, 1H)
M.P.＝179.0 ℃
HPLC : 95.6 %
【０３４８】
実施例１１６：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－メチル）－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１,３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
工程１：メチル２,４－ジオキソ－１－メチル－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１,

２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート
実施例２０の工程２で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って化合物を得る。
【０３４９】
工程２：２，４－ジオキソ－１－メチル－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸
前記工程１で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
【０３５０】
工程３：１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－メチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）アミド
ジクロロメタン７ｍｌ中の前記工程２で得られた化合物０．２ｇ（０．６５ミリモル）の攪拌溶液に、ＥＤＣＩ０．１１３ｇ（０．６５ミリモル）、ＨＯＢＴ０．０８０ｇ（０．６５ミリモル）および３，４－メチレンジオキシ－ベンジルアミン０．０６４ｇ（０．０６０ｍｌ、０．６５ミリモル）を添加する。室温で２０時間攪拌し、通常の処理を行なった後、所望の生成物０．１４０ｇ（収率：４８％）を得る。
TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.60 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 6.0 (s, 2H); 6.80-6.95 (m, 3H); 7.25-7.35 (m, 2H) ; 7.55-7.60 (m, 1H) ; 8.25-8.35 (m, 1H) ; 8.45-8.50 (m, 2H); 8.65 (s, 1H); 9.20 (t, 1H).
IR: 3265,1707,1663,1618,1501,1490,1254,1037,925 cm^{-1}
M.P.＝161.7 ℃
HPLC : 94.6 %
【０３５１】
実施例１１７：１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例１１６の工程２で得られた生成物および４－メトキシ－ベンジルアミンを用いて実施例１１６の工程３の操作法に従って化合物を得る。所望の生成物０．２８０ｇ（収率：２５％）をシリカゲル上のクロマトグラフィーの後に単離する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.60 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.15 (s, 2H); 6.80 (d, 2H) ; 7.2-7.3 (m, 4H); 7.55-7.60 (m, 1H) ; 8.25-8.30 (m, 1H); 8.45 (d, 2H); 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (m, 1H).
IR: 3231,1706,1657,1625,1505,1324,1248,1039,827 cm^{-1}
M.P.=180.7 ℃
HPLC: 94.3 %
【０３５２】
実施例１１８：１－メチル－２，４－ジオキソ－３－（ピリジン－４－イルメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ヒドロキシ－ベンジルアミド
０℃に維持したジクロロメタン２０ｍｌ中の実施例１１７の化合物０．２８０ｇ（０．６７ミリモル）の攪拌溶液に、ジクロロメタン２ｍｌ中の$BBr_3$１．７ｇ（０．６３ｍｌ、６．７ミリモル）を不活性雰囲気下に添加する。室温で２０分間攪拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$の飽和溶液に注ぎ込み、傾瀉し、抽出する。有機層を乾燥し、真空下に濃縮し、所望の生成物０．１５０ｇ（収率：５３．４％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.70 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.55-7.60 (m, 1H) ; 8.30 (d, 1H) ; 8.50 (d, 2H); 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (m, 1H) ; 9.30 (s,1H)
IR: 3388,1701,1656,1639,1615,1508,1251,830,772,751 cm^{-1}

M.P.=137.7 ℃
HPLC : 91.1 %
【０３５３】
実施例１１９：メチル４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
工程１：ベンジル３－（４－メトキシカルボニル－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート
調製Ｂの工程１－５～工程２－５の操作法に従って、工程１－５において、４－アミノ－イソフタル酸１－ベンジルエステル３－メチルエステルおよびメチル４－アミノメチルベンゾエートを用いながら化合物を得る。所望の生成物をメタノール中で還流することにより精製する。
TC : CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.65
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.8 (s, 3H); 5.10 (s, 2H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.20-7.80 (m, 8H) ; 7.80-7.90 (m, 2H) ; 8.20-8.30 (m, 1H) ; 8.50 (s, 1H) ; 11.90 (s, 1H).
HPLC: 97.0 %
【０３５４】
工程２：ベンジル３－（４－メトキシカルボニル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート
前記工程１で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.65
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 5.20 (s, 2H); 5.35 (s, 2H); 7.30-7.60 (m, 8H) ; 7.80-7.90 (m, 2H); 8.20-8.30 (m, 1H); 8.60 (s, 1H).
HPLC : 97.0 %
【０３５５】
工程３：３－（４－メトキシカルボニル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸
ジクロロメタン１２０ｍｌおよびメタノール８０ｍｌ中の前記工程２で得られた化合物１０.８ｇ（２３.６ミリモル）の攪拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ３.２ｇを添加する。室温で１時間水素雰囲気下に反応混合物を攪拌し、その後セライトで濾過する。濾液を真空下に濃縮し、第１の結晶化産物を得る。未溶解の部分をメタノール／水／$NaHCO_3$飽和溶液の混合物で３回抽出する。有機層を収集し、濃塩酸でｐＨ１まで酸性化し、所望の生成物に相当する第２の産物を得る。２回分の産物を合わせ、真空下に乾燥し、所望の生成物６.９ｇを得る（収率：７９％）。
NMR : DMSO ^{1}Hδ(ppm) : 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H) ; 5.20 (s, 2H) ; 7.40 (dd, 2H) ; 7.60 (dd, 1H); 7.90 (dd, 2H) ; 8.30 (dd, 1H); 8.60 (s, 1H) ; 13.20 (bs, 1H).
HPLC: ＞ 97.0 %
【０３５６】
工程４：メチル４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
前記工程３で得られた化合物および３－メトキシ－ベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR : DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.80 (d, 1H) ; 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 1H) ; 7.45 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8 :60 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H).
IR: 3435,2361,1716,1703,1666,1617,1498, 1455,1282,1125,839,749, cm^{-1}
M.P.＝199.0 ℃
HPLC: 98.6 %

【０３５７】
実施例１２０：４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
８時間還流下メタノールと水との混合物中K_2CO_3を試薬として用いながら実施例１１９の化合物を加水分解することにより化合物を得る。反応混合物を酸性化した後、得られた沈殿を濾過し、所望の生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.40
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.80 (d, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (t, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H); 12.85 (bs, 1H)
IR: 3395, 2345,1719,1647,1616,1501,1310, 1238, 1052,839,781,751 cm^{-1}
M.P.＝279.0 ℃
HPLC: 97.4 %
【０３５８】
実施例１２１：メチル４－［１－メチル－６－（４－メチルスルファニル－ベンジルカルバモイル）－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例１１９の工程３で得られた化合物および４－メチルチオ－ベンジルアミンを用いながら実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC : CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 2.45 (s, 3H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.20 (m, 4H) ; 7.45 (d, 2H); 7.55 (s, 1H) ; 7.90 (d, 2H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR: 3395,1708,1656,1641,1508,1479,1330,1280,1254,1117,783,749, cm^{-1}
M.P.＝172 ℃
HPLC : 99.2 %
【０３５９】
実施例１２２：４－［１－メチル－６－（４－メチルスルファニル－ベンジルカルバモイル）－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
４８時間還流下メタノールと水との混合物中K_2CO_3を試薬として用いながら実施例１２１の化合物を加水分解することにより化合物を得る。反応混合物を酸性化した後、得られた沈殿を濾過し、所望の生成物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.35
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 2.45 (s, 3H) ; 3.55 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.25 (m, 4H); 7.40 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 9.25 (t, 1H) ; 12.85 (bs, 1H) ;
IR: 1705,1656,1642,1616,1479,1330,1247,1101,1020,760,751 cm^{-1}
M.P.＝171 ℃
HPLC: 98.0 %
【０３６０】
実施例１２３：メチル４－［１－メチル－２，４－ジオキソ－６－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルカルバモイル）－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例１１９の工程３で得られた化合物および４－トリフルオロメトキシ－ベンジルアミンを用いながら実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.35
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.80 (s, 3H) ; 4.50 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.30 (d, 2H); 7.35-7.50 (m, 4H) ; 7.55 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.30 (t, 1H).

IR: 1712,1656,1639,1506,1274,1156,1104,751 cm^{-1}
M.P.＝212 ℃
HPLC : 99.6 %
【０３６１】
実施例１２４：メチル４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
前記工程３で得られた化合物および４－フルオロベンジルアミンを用いながら実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.45
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.40-7.50 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H).
IR: 1709,1657,1618,1499,1264,768,749,716 cm^{-1}
M.P.＝198 ℃
HPLC: 98.2 %
【０３６２】
実施例１２５：４－［６－（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
実施例１２４で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2CI_2/MeOH 95/5 Rf＝0.25
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 4.45 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.90 (d, 2H); 8.25 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.25 (t, 1H); 12.90 (bs, 1H)
IR : 3661, 2765,1710,1649,1617,1505,1224,829,752 cm^{-1}
M.P.＝272 ℃
HPLC : 98.0 %
【０３６３】
実施例１２６：メチル４－｛６－［（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート
実施例１１９の工程３で得られる化合物、および、第１工程において５－ブロモメチル－ベンゾフラザンを一夜７０℃でアセトニトリル中ナトリウムジホルミルアミドと反応させ、そして第２工程において還流下に２時間処理してエタノール／ＨＣｌ１５％の溶液とすることにより得られるｃ－ベンゾフラザン－５－イル－メチルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.65 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.60 (d, 2H); 7.90 (m, 3H); 8.00 (d, 1H) ; 8.30 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.40 (t, 1H).
IR: 3257,1731,1702,1659,1619,1506,1419,1281,1109,877,769,751 cm^{-1}
M.P.＝234 ℃
HPLC: 98.6 %
【０３６４】
実施例１２７：４－｛６－［（ベンゾフラザン－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸
実施例１２６で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。酸性化の後、沈殿を濾過する。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.35
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 4.60 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.60 (d, 2H); 7.85 (d, 3H); 8.00 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.40 (t, 1H) ; 12.9 (bs, 1H).
IR: 3249,1708,1662,1617,1479,1427,1322,1250,1008,879,790,754 cm^{-1}
M.P.＝276 ℃
HPLC: 97.6 %

【０３６５】

実施例１２８：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート

工程１：４－アミノ－イソフタル酸３－メチルエステル
基質として４－アミノ－イソフタル酸１－ベンジルエステル３－メチルエステルを用いて実施例１１９の工程３の操作法に従って化合物を得る。

【０３６６】

工程２：６－アミノ－Ｎ－（４－メトキシ－ベンジル）－イソフタラミン酸メチルエステル
前記工程１で得られた化合物および４－メトキシ－ベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。

【０３６７】

工程３：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
調製Ｂの工程１－５～２－５の操作法に従って、工程１－５において前記工程２で得られた化合物およびメチル４－アミノメチルベンゾエートを用いながら化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.55
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.70 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.20 (m, 3H); 7.45 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.15 (d, 1H) ; 8.50 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H) ; 11.8 (s, 1H).
IR: 3265, 2935,2553,1719,1665,1637,1514,1459,1275,1105,827,751 cm^{-1}
M.P.＝287.5 ℃
HPLC: 98.3 %

【０３６８】

実施例１２９：メチル４－［１－エチル－６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例１２８で得られた化合物およびＤＭＦ中のヨードメタンをK_2CO_3と共に用いながら実施例１５の工程４の操作法に従って化合物を得る。所望の生成物はジクロロメタン／エーテルの混合物中で結晶化する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.55
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.25 (t, 3H) ; 3.75 (s, 3H); 3.85 (s, 3H) ; 4.20 (d, 2H) ; 4.40 (d, 2H) ; 5.25 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.60 (d, 1H) ; 7.90 (d, 2H); 8.25 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.20 (t, 1H).
IR: 3403,2361,1708,1659,1646,1615,1508,1273,1251,1113,847,758 cm^{-1}
M.P.＝190 ℃
HPLC : 96.9 %

【０３６９】

実施例１３０：４－［１－エチル－６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸
３時間還流下メタノールと水との混合物中K_2CO_3を試薬として用いながら実施例１１２の化合物を加水分解することにより化合物を得る。反応混合物を酸性化した後、得られた沈殿を濾過し、所望の生成物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.45
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.25 (t, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.20 (q, 2H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.60 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 12.85 (bs, 1H)
IR: 2361,1708,1655,1616,1501,1466,1322,1250,1177,1032,823,754 cm^{-1}
M.P.＝160 ℃
HPLC: 98.2 %

【０３７０】

実施例１３１：３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

工程１：メチル３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボキシレート

実施例１６の工程１で得られた化合物を用いて実施例１５の工程４の操作法に従って化合物を得る。

【０３７１】

工程２：３－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸

前記工程１で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。

【０３７２】

工程３：３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

前記工程２で得られた化合物および４－（アミノメチル）ピリジンを用いて実施例１１６の工程３の操作法に従って化合物を得る（０.１６０ｇ、収率：６３％）。

TLC: CH_2CI_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.5 (d, 2H); 5.10 (s, 2H); 6.80-6.90 (m, 2H); 7.30-7.35 (m, 4H); 7.55-7.60 (m, 1H); 8.25-8.30 (m, 1H); 8.38-8.42 (m, 2H); 8.70 (s, 1H); 9.35 (t, 1H).
IR: 3269,1705,1659,1644,1615,1510,1245,1180,842,785 cm^{-1}
M.P.=213.9 ℃
HPLC: 97.8 %

【０３７３】

実施例１３２：３－（４－ヒドロキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

ジクロロメタン５０ｍｌ中の実施例１３１の化合物０.６３０ｇ（１.４６ミリモル）の攪拌溶液に、ジクロロメタン５ｍｌ中の$BBr_3$３.７ｇ（１.３ｍｌ、１４.６ミリモル）を不活性雰囲気下に添加する。室温で１時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、$NaHCO_3$の飽和溶液１００ｍｌに注ぎ込む。得られた沈殿をシリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）により精製し、ジクロロメタン中で固化して所望の化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.45 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.0 (s, 2H) ; 6.60 (d, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.5 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 2H); 8.60 (s, 1H); 9.20 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H).
IR: 3048, 1705,1659,1642,1507,1479,1328,1244,831 cm^{-1}
M.P.＝262.0 ℃
HPLC: 94.8 %

【０３７４】

実施例１３３：３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
工程１：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
同じ基質および４－ピコリルアミンをアミド化工程において用いながら実施例３３の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.25
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.45 (s, 3H); 4.5 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (d, 2H); 8.6 (s, 1H); 9.35 (t, 1H); 11.7 (s, 1H).IR: 3185,1686,1618,1479,1417,1326,782 cm^{-1}
M.P.＝292 ℃
HPLC: 96.4 %
【０３７５】
工程２：：３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
前記工程１で得られた化合物およびα－ブロモ－ｐ－トルオニトリルを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: AcOEt Rf＝0.55
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.60 (d, 2H); 5.30 (s, 2H); 7.3 (m, 3H); 7.60 (s, 4H); 8.40 (m, 1H); 8.45 (m, 2H); 8.65 (m, 1H); 8.80 (s, 1H).
M.P.＝258 ℃
HPLC: 98.9 %
【０３７６】
実施例１３４：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－（３－ピリジン－４－イル－アリル）－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
実施例１３３の工程１で得られた化合物および塩酸４－（３－クロロ－プロペニル）－ピリジンを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.50 (m, 2H); 4.80 (m, 2H); 6.50 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 7.60 (d, 1H); 8.25 (d, 1H) ; 8.50 (m, 4H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.35 (m, 1H).
M.P.=117 ℃
HPLC: 99.5 %
【０３７７】
実施例１３５：メチル４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート
実施例１３３の工程１で得られた化合物およびメチル－４－（ブロモメチル）－ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.45
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.5 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.90 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 8.5 (m, 2H); 8.65 (s, 1H) ; 9.35 (t, 1H).
IR: 3265,1718,1704,1663,1641,1318,1289,1113,751 cm^{-1}
M.P.＝236 ℃
HPLC: 97.5 %
【０３７８】
実施例１３６：４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチ

ル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸
実施例１３５で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。相当する塩酸塩は化合物をイソプロパノール／ＨＣｌ１０.１Ｍの熱溶液中に溶解した後に得られる。所望の化合物をアセトニトリルから結晶化させることにより精製する。
NMR: DMSO ^{1}Hδ (ppm): 2.4-4.40 (m, 1H) ; 3.60 (s, 3H) ; 4.15 (t, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.90 (m, 4H) ; 8.30 (d, 1H); 8.70 (s, 1H) ; 8.80 (d, 1H) ; 9.65 (t, 1H) ; 12.9 (bs, 1H).
IR: 3265,1718,1704,1663,1641,1318,1289,1113,751 cm^{-1}
M.P.＝268 ℃
HPLC: 97.9 %
【０３７９】
実施例１３７：メチル（４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－フェニル）－アセテート
実施例１３３の工程１で得られた化合物およびメチル４－（ブロモメチル－フェニル）アセテートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.45
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.50-3.60 (s, 6H); 3.65 (s, 2H); 4.5 (t, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.20 (m, 2H); 7.20-7.35 (m, 4H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.5 (d, 2H); 8.65 (s, 1H); 9.35 (t, 1H).
IR: 3298,1736,1707,1663,1631,1505,1473,1320,1157,751 cm^{-1}
M.P.＝141 ℃
HPLC: 96.4 %
【０３８０】
実施例１３８：（４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－フェニル）－酢酸
実施例１３７で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。相当する塩酸塩は化合物をイソプロパノール／ＨＣｌ１０.１Ｍの熱溶液中に溶解した後に得られる。所望の化合物をアセトニトリルから結晶化させることにより精製する。
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 2.50-5.50 (bs, HCl+OH) ; 3.45-3.60 (2s, 5H); 4.70 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.25 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 8.30 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 8.75 (d, 2H); 9.55 (t, 1H).
IR: 3298,1736,1707,1663,1631,1505,1473,1320,1157,751 cm^{-1}
M.P.＝241 ℃
HPLC: 97.5 %
【０３８１】
実施例１３９：メチル４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（１－オキシ－ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝ベンゾエート
－２０℃に維持したジクロロメタン２０ｍｌ中の実施例１３５の化合物０.５００ｇ（１.１０ミリモル）の攪拌溶液に、ジクロロメタン５ｍｌ中のｍ－クロロ過安息香酸０.２５０ｇ（１.１０ミリモル）を添加する。室温で一夜攪拌した後、反応混合物を順次、Na_2CO_3の飽和溶液および水で洗浄する。有機層を乾燥し、真空下に濃縮する。シリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの勾配）、次いでジクロロメタン／エーテル中の固化により、所望の生成物０.３００ｇ（収率：５７％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.28
NMR: DMSO ^{1}Hδ(ppm): 3.55 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.45 (d, 2H) ; 7.60 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 8.15 (d, 2H); 8.30 (s, 1H);

8.65 (s, 1H) ; 9.35 (t, 1H).
IR: 1705,1655,1617,1478,1283,750,711 cm^{-1}
M.P.=218 ℃
HPLC: 99.1 %
【０３８２】
実施例１４０：４－｛１－メチル－２,４－ジオキソ－６－［（１－オキシ－ピリジン－４－イルメチル）－カルバモイル］－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸
実施例１３９で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 4.55 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 7.30-7.50 (m, 4H); 7.60 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.25 (d, 2H); 8.30 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.35 (t, 1H) ; 12.9 (bs, 1H).
IR: 1702,1655,1617,1479,1245,753 cm^{-1}
M.P.＝192 ℃
HPLC : 98.4 %
【０３８３】
実施例１４１：メチル｛６－［（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－３－ベンジル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－１－イル｝－アセテート
ＤＭＦ中K_2CO_3およびメチルブロモアセテートを用いて実施例３の化合物をアルキル化することにより化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR: DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 3.70 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.05 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.85 (m, 3H); 7.30 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.20 (t, 1H).
IR: 3282, 2361,1736,1669,1632,1464,1370,1236,1040,833,776,758 cm^{-1}
M.P.＝194.0 ℃
HPLC: 97.6 %
【０３８４】
実施例１４２：｛６－［（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－３－ベンジル－２,４－ジオキソ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－１－イル｝酢酸
実施例１４１で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR: DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 4.35 (d, 2H); 4.90 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.80 (m, 3H); 7.30 (m, 5H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.20 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 13.25 (bs, 1H).
IR: 3346,2935,1709,1668,1612,1499,1467,1305,1250,1117,1036, 873 cm^{-1}
M.P.＝163.0 ℃
HPLC: 99.6 %
【０３８５】
実施例１４３：メチル４－｛６－［（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－ベンゾエート
実施例３７で得られた化合物およびメチル４－（ブロモメチル）－ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR: DMSO $^{1}H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.

0 (s, 2H); 6.80-6.95 (m, 3H); 7.45 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 8.30 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.20 (t,1H).
IR: 3418,1713,1666,1657,1617,1497,1477,1280,1252,1038,770,749 cm^{-1}
M.P.＝233.5 ℃
HPLC: 99.6 %

【０３８６】

実施例１４４：４－｛６－［（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－カルバモイル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル｝－安息香酸

実施例１４３で得られた化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.40
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.60 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.80-6.95 (m, 3H); 7.40 (d, 2H); 7.60 (d, 1H) ; 7.85 (d, 2H); 8.30 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.20 (t, 1H) ; 12.85 (s, 1H).
IR: 3377,3233,1717,1698,1665,1649,1502,1481,1236,751 cm^{-1}
M.P.＝295.7 ℃
HPLC: 97.9 %

【０３８７】

実施例１４５：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－スルファモイル－ベンジルアミド

調製Ｃで得られた化合物および４－（アミノメチル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩水和物を用いて実施例９の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.37
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.55 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.2-7.35 (m, 7H); 7.50 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.80 (d, 2H); 8.30 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.35 (t, 1H)
IR: 3290,1709,1652,1618,1503,1321,1154,702 cm^{-1}
M.P.＝266 ℃
HPLC : 97.5 %

【０３８８】

実施例１４６：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸［３－（ピリジン－４－イルスルファニル）－プロピル］－アミド

調製Ｃで得られた化合物、３－（ピリジン－４－イルスルファニル）－プロピルアミンおよびジクロロメタンを溶媒として用いながら実施例９の操作法に従って化合物を得る。（反応体３－（ピリジン－４－イルスルファニル）－プロピルアミンはBioorg.Med.Chem.,1996,4,557-562に記載の方法に従って得る。）

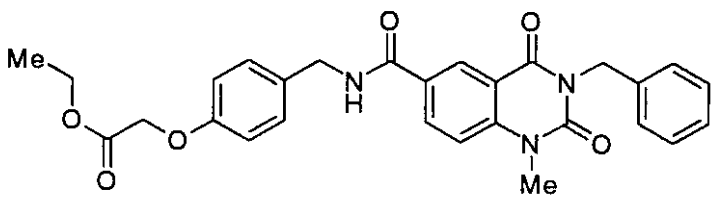
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.8-1.90 (m, 2H); 3.1-3.20 (m, 2H); 3.4-3.50 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 5.20 (s, 2H) ; 7.2- 7.40 (m, 7H); 7.50-7.55 (m, 1H); 8.20 (d, 1H) ; 8.30-8.40 (m, 2H); 8.60 (s, 1H) ; 8.80 (t, 1H).
IR: 3308, 1705,1662,1636,1578,1509,1447,1321,804,712 cm^{-1}
M.P.＝130.7 ℃
HPLC: 99.2 %

【０３８９】

実施例１４７：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（４－モルホリン－４－イル－ブチル）－アミド

調製Ｃで得られた化合物、４－モルホリン－４－イル－ブチルアミンおよびジクロロメタンを溶媒として用いながら実施例１１６の工程３の操作法に従って化合物を得る。（反応

体４－モルホリン－４－イル－ブチルアミンはJ. Me. Chem., 1997, 40, 3915-3925に記載の方法に従って得る。）
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 1.4-1.60 (m, 4H) ; 2.2-2.35 (m, 6H) ; 3.20-3.35 (m, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.5-3.60 (m, 4H); 5.20 (s, 2H) ; 7.2-7.35 (m, 5H) ; 7.50 (d, 1H) ; 8.20-8.25 (m, 1H) ; 8.60 (s, 1H); 8.70 (t, 1H)
IR: 3402,2942,1707,1645,1476,1327,1118,763 cm^{-1}
M.P.＝170.6 ℃
HPLC: 99.3 %
【０３９０】
実施例１４８：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ベンジル－ピペリジン－４－イル）－アミド
調製Ｃで得られた化合物、４－アミノ－１－ベンジルピペリジンおよびジクロロメタンを溶媒として用いながら実施例９の操作法に従って化合物を得る。所望の化合物はジクロロメタンとエーテルの混合物から結晶化させる。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.60 (m, 2H) ; 1.75 (m, 2H) ; 2.0 (t, 2H); 2.8 (d, 2H) ; 3.45 (s, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.75 (m, 1H) ; 5.15 (s, 2H); 7.30 (m, 10H); 7.55 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).
IR: 3257,2943,2749,1709,1656,1633,1511,1332,1242,1077,829,750 cm^{-1}
M.P.＝219.4 ℃
HPLC: 98.6 %
【０３９１】
実施例１４９：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ヒドロキシ－ベンジルアミド
水分から保護され、不活性雰囲気下においた丸底フラスコに、ジクロロメタン２００ｍｌ中の実施例１３の化合物１.９ｇ（４.４ミリモル）を添加する。攪拌溶液にジクロロメタン１７ｍｌ中の$BBr_3$４.２ｍｌ（１１.１ｇ、４４ミリモル）を滴加する。室温で３０分の後、反応混合物を$NaHCO_3$の飽和溶液５００ｍｌに注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、真空下に濃縮する。メタノール／エーテル中で粗生成物を結晶化することにより、所望の化合物１.３５ｇ（収率：７４％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.55
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.7-6.75 (m, 2H) ; 7.10-7.20 (m, 2H); 7.2-7.40 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 9.0-9.3 (bs, 1H).
IR: 3314,1698,1635,1622,1500,1480,1453,1255,826,748 cm^{-1}
M.P.＝191.8 ℃
HPLC: 96.4 %
【０３９２】
実施例１５０：エチル（４－｛［（３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－フェノキシ）－アセテート
【化９７】



【０３９３】

水分から保護され不活性雰囲気下におかれた丸底フラスコに、ＤＭＦ１３．５ｍｌ中の実施例１４９の化合物０．４５ｇ（１．０８ミリモル）を添加する。この攪拌溶液に、$K_2CO_3$０．３ｇ（２．１６ミリモル）およびブロモ酢酸エチル０．２４ｍｌ（２．０１６ミリモル）を添加する。６０分１時間の後、混合物を真空下に濃縮する。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、乾燥し、真空下に濃縮し、所望の化合物０．４１０ｇ（収率：７５．８％）を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.2 (t, 3H); 3.60 (s, 3H) ; 4.15 (q, 2H); 4.45 (d, 2H); 4.80 (s, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.2-7.40 (m, 7H); 7.5 (d, 1H) ; 8.20 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H)

IR: 3407,1755,1705,1642,1508,1324,1210,750 cm^{-1}

M.P.＝172.6 ℃

HPLC: 97.8 %

【０３９４】

実施例１５１：（４－｛［（３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－フェノキシ）－酢酸

実施例１５０の化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 4.65 (s, 2H) ; 5.15 (s, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.2-7.40 (m, 7H); 7.55 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.20 (t, 1H) ; 12.95 (bs, 1H).

IR: 3407,1755,1705,1642,1508,1324,1210,750 cm^{-1}

M.P.＝195.6 ℃

HPLC: 98.3 %

【０３９５】

実施例１５３：３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ジメチルカルバモイルメトキシ－ベンジルアミド

実施例１５１の化合物およびＴＨＦ中ジメチルアミンの２Ｍ溶液を用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 2.80 (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 3.55 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H) ; 4.80 (s, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.2-7.40 (m, 7H); 7.50 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.25 (t, 1H).

IR: 3276,1704,1659,1635,1499,1317,1240,1066,750 cm^{-1}

M.P.＝152.7 ℃

HPLC: 96.5 %

【０３９６】

実施例１５３：３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（３－フェニル－アリル）－アミド

調整Ｃの化合物および３－フェニル－アリルアミン塩酸塩を用いて実施例９の方法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 4.10 (m, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.35 (m, 1H); 6.60 (m, 1H); 7.20-7.35 (m, 8H) ; 7.40 (m, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 8.30 (d, 1H) ; 8.70 (s, 1H) ; 9.00 (m, 1H).

M.P.＝193.0 ℃

HPLC: 99.7 %

【０３９７】

実施例１５４：３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒド

ロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－シアノ－ベンジルアミド
調製Ｃの化合物および４－アミノ－ベンジルベンゾニトリルを用いて実施例９の操作法に従って化合物を得る。所望の生成物はジクロロメタン／エーテルの混合物中で固化させる。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.46
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 4.60 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.20-7.40 (m, 5H) ; 7.45-7.60 (m, 3H); 7.80 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.40 (t, 1H).
IR: 3305,2224,1708,1664,1638,1507,1318,751 cm^{-1}
M.P.＝245.0 ℃
HPLC: 96.2 %

【０３９８】
実施例１５５：４－｛［（３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－安息香酸
実施例１１の化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.30
NMR: DMSO $^1H\delta$(ppm): 3.55 (s, 3H); 4.55 (d, 2H); 5.15 (s, 2H) ; 7.25 (m, 5H) ; 7.40 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.90 (d, 2H); 8.25 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.30 (t, 1H); 12.90 (bs, 1H).
IR: 3395,1707,1698,1642,1618,1501,1431,1291,1242,938,829,759 cm^{-1}
M.P.＝228.5 ℃
HPLC: 96.9 %

【０３９９】
実施例１５６：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－ジメチルカルバモイル－ベンジルアミド
実施例１５５の化合物およびＴＨＦ中ジメチルアミンの２Ｍ溶液を用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.70
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 3.0 (m, 6H); 3.55 (s, 3H) ; 4.55 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.30 (m, 9H); 7.60 (d, 1H) ; 8.30 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H); 9.30 (t, 1H).
IR: 3249,2361,1705,1657,1609,1504,1452,1254,1069,1020,839,750 cm^{-1}
M.P.＝194.7 ℃
HPLC: 96.8 %

【０４００】
実施例１５７：３－（４－ジメチルアミノ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
調製Ｂの工程１－５～３－５に従って、工程１－５において４－ジメチルアミノ－ベンジルイソシアネートを用い、そして次に実施例１の操作法に従って前記工程で得られた化合物および４－メトキシベンジルアミンを用いて、化合物を得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 2.80 (s, 6H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 4.95 (s, 2H); 6.60 (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.15-7.25 (m, 5H) ; 8.10 (dd, 1H) ; 8.50 (s, 1H) ; 9.10 (t, 1H) ; 11.7 (s, 1H).
IR: 3177,1729,1630,1512,1445,1249,765 cm^{-1}
M.P.＝267 ℃
HPLC: 98.5%

【０４０１】
実施例１５８：３－［４－（Ｎ－メチルスルホニルアミノ）－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
基質として実施例９５で得られた化合物およびメタンスルホニルクロリド２.５等量を用いて実施例９７の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.22
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 2.90 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.10 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.30 (d, 2H); 7.55 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H) ; 9.70 (s, 1H)
IR: 1655,1615,1513,1500,1325,1248,1148 cm^{-1}
M.P.＝224 ℃
HPLC: 98.8 %

【０４０２】

実施例１５９：ｔ－ブチル｛５－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ピリジン－２－イル｝－カーバメート

実施例３４の工程１で得られた化合物およびｔ－ブチル（５－ブロモメチル－ピリジン－２－イル）－カーバメートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.45 (s, 9H); 3.55 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.10 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 1H) ; 7.70 m, 2H); 8.25-8.30 (m, 2H); 8.65 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H); 9.70 (s, 1H)
IR: 1711,1654,1614,1508,1478,1302,1243, 1159 cm^{-1}
M.P.＝204 ℃
HPLC: 99.3 %

【０４０３】

実施例１６０：３－（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

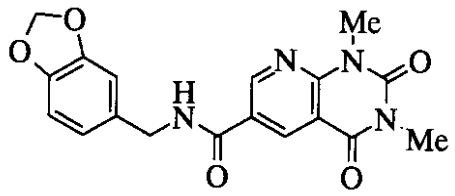
ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を用いて実施例１５９の化合物を脱保護することにより化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.40
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 4.95 (s, 2H); 5.80 (bs, 2H); 6.35 (d, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.40 (dd, 1H) ; 7.50 (d, 1H) ; 7.95 (s, 1H) ; 8.25 (dd, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H)
IR: 1704,1648,1615,1509,1477,1245 cm^{-1}
M.P.=155 ℃
HPLC: 99.5 %

【０４０４】

実施例１６１：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド

【化９８】



【０４０５】

工程１：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸

ＬｉＯＨ存在下のエチル１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート(Heterocycles, 1998, 48(12), 2521-2528)のジオキサン／水混合物中の加水分解により化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.10
R.M.N: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.30 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 8.70 (s, 1H); 9.15 (s, 1H) ; 13.5 (bs, 1H)

【０４０６】

工程２：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド

上記工程１で得られた化合物およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.90
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 3.35 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.75-6.85 (m, 2H); 6.90 (s, 1H) ; 8.80 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 9.30 (t, 1H).
IR: 3227,1705,1663,1632,1608,1498,1299,1250,1040,794 cm^{-1}
M.P.＝218.4 ℃
HPLC: 94.6 %

【０４０７】

実施例１６２：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド

工程１：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸

ＬｉＯＨ存在下のメチル１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－カルボキシレート(Heterocycles, 1994,37(1), 563-570)のジオキサン／水混合物中の加水分解により化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.01
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.30 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 8.40 (s, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 13.3 (bs, 1H)

【０４０８】

工程２：１,３－ジメチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド

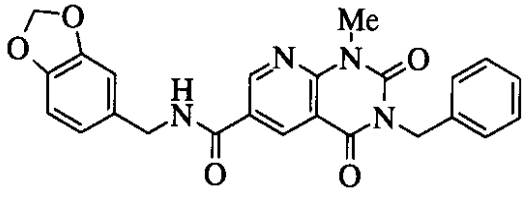
上記工程１で得られた化合物およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.90
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.35 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 4.45 (d, 2H) ; 6.0 (s, 2H); 6.80-6.90 (m, 2H); 6.95 (s, 1H) ; 8.50 (s,1H) ; 8.95 (s, 1H) ; 9.25 (t, 1H).
IR: 3379,1713,1662,1478,1253,1238,924,750 cm^{-1}
M.P.＝288.7 ℃
HPLC : 96.3 %

【０４０９】

実施例１６３：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド

【化９９】



【０４１０】
工程１：Ｎ'－（１－ベンジル－３－メチル－２,６－ジオキソ－１,２,３,６－テトラヒドロ－ピリミジン－４－イル）－Ｎ,Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン
ＤＭＦ２０ｍｌ中の６－アミノ－３－ベンジル－１Ｈ－ピリミジン－２,４－ジオン(Tetrahedron Letters, 1991, 32(45), 6534-6540)０.５６ｇ（２.５ミリモル）を不活性雰囲気下に撹拌する。この溶液にＮ,Ｎ’－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール１ｍｌ（７.５ミリモル）を添加し、混合物を２０分間還流下に加熱する。冷却し、真空下に濃縮した後、残存物をジクロロメタンに溶解し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、少量となるまで真空下に濃縮する。次にエーテルを添加して粗生成物を沈殿させる。濾過後、所望の化合物０.６８０ｇ（収率：７２.６％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.80
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.0 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.30 (s, 3H); 4.90 (s, 2H); 5.20 (s, 1H) ; 7.2-7.35 (m, 5H) ; 8.10 (s, 1H)
【０４１１】
工程２：Ｎ'－（１－ベンジル－５－ヨード－３－メチル－２,６－ジオキソ－１,２,３,６－テトラヒドロ－ピリミジン－４－イル）－Ｎ,Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン
無水ジクロロメタン２４ｍｌ中の前記工程１で得られた化合物０.６８ｇ（２.３８ミリモル）の撹拌溶液にＮ－ヨードスクシンイミド０.６４ｇ（２.８５ミリモル）を添加する。３０分灌流した後、反応混合物を冷却し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、真空下に濃縮する。エーテル中で粗生成物を沈殿させ、所望の化合物０.６８ｇ（収率：６９.３％）を得る。
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.05 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 5.20 (s, 2H) ; 7.2-7.30 (m, 3H); 7.5-7.55 (m, 2H); 7.7 (s, 1H).
M.P.=186.3 ℃
【０４１２】
工程３：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸エチルエステル
無水ＤＭＦ４５ｍｌ中の前記工程２で得られた化合物０.６８ｇ（１.６５ミリモル）の撹拌溶液に、順次、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$１８ｍｇ、ＣｕＩ８ｍｇ、$K_2CO_3$３３０ｍｇ、および、エチルアクリレート０.２２ｍｌを添加する。３０分還流した後、反応混合物を真空下に濃縮する。残存物をジクロロメタンに溶解する。有機層を濾過し、水で２回洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、次に真空下に濃縮する。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール：９７／３）で精製し、次にエーテルから結晶化させて所望の化合物０.３２０ｇ（収率：５７％）を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 97.5/2.5 Rf＝0.50
NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 1.40 (t, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (q, 2H); 5.30 (s, 2H); 7.2-7.30 (m, 3H); 7.5-7.55 (m, 2H); 9.0 (s, 1H); 9.2 (s, 1H)
【０４１３】
工程４：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸
前記工程３で得られた化合物のＬｉＯＨ存在下のジオキサン／水混合物中の加水分解により化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.10
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 5.20 (s, 2H); 7.2-7.40 (m, 5H); 8.75 (s, 1H); 9.2 (s, 1H); 13.5 (bs, 1H)
HPLC＝100%
【０４１４】
工程５：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド

前記工程４で得られた化合物およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.60
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.2 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H); 7.2-7.40 (m, 5H) ; 8.85 (s, 1H); 9.2 (s, 1H); 9.25 (t, 1H).
IR: 3271,1709,1665,1630,1614,1488,1248,1042,937,795 cm^{-1}
M.P.＝174.9 ℃
HPLC: 97.5 %

【０４１５】

実施例１６４：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸

工程１：１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸

ベンゼン４４ｍｌ中の実施例１６３の工程４で得られた化合物１．３ｇ（４．１７ミリモル）およびＡｌＣｌ$_3$３．１ｇ（２３ミリモル）の溶液を室温で２時間攪拌する。水／氷の混合物を添加した後、反応混合物を順次、酢酸エチルおよびジクロロメタンで抽出する。濃塩酸を添加して水層をｐＨ１に酸性化する。得られた沈殿を濾過し、メタＨのール１０ｍｌおよびジクロロメタン１０ｍｌで洗浄し、所望の化合物を得る（収率：６２．９％）。

NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.50 (s, 3H); 8.60 (s, 1H) ; 9.10 (s, 1H) ; 11.9 (bs, 1H) ; 13.5 (bs, 1H)
HPLC＝100%

【０４１６】

工程２：１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

前記工程２で得られた化合物および４－メトキシベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.45
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.50 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 6.85-6.95 (m, 2H); 7.25-7.30 (m, 2H); 8.80 (s, 1H); 9.15 (s, 1H) ; 9.30 (t, 1H) ; 11.85 (bs, 1H)
HPLC＝92%

【０４１７】

工程３：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート

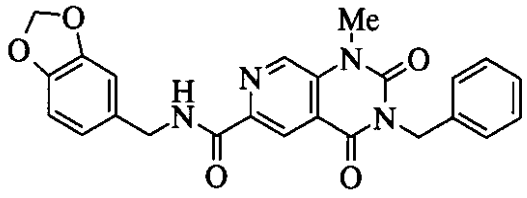
前記工程２で得られた化合物およびメチル－４－（ブロモメチル）ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。エーテル中で固化させた後、所望の化合物０．４１ｇ（収率：７１．１％）を単離する。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.80
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.90 (dd, 2H); 7.30 (dd, 2H); 7.50 (dd, 2H); 7.90 (dd, 2H); 8.90 (s, 1H); 9.20 (s, 1H) ; 9.30 (t, 1H) ;
HPLC＝96.8%

【０４１８】

工程４：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸

前記工程３で得られた化合物を用いて実施例３５の操作法に従って化合物を得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.

90 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.85 s, 1H); 9.20 (s, 1H) ; 9.30 (t, 1H) ; 12.90 (bs, 1H)
IR: 3292,1718,1695,1667,1633,1609,1497,1301,1242,797 cm^{-1}
M.P.＝229.5 ℃
HPLC: 93.6 %
【０４１９】
実施例１６５：３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例１６４の工程２で得られた化合物および４－（ブロモメチル）ベンゾニトリルを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る（０.１１ｇ、収率６８.４％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR : DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.30 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.80 (d, 2H) ; 8.85 (s, 1H) ; 9.20 (s, 1H) ; 9.30 (t, 1H)
IR: 3230,2230,1710,1673,1635,1609,1494,1303,1252,794 cm^{-1}
M.P.＝197 ℃
HPLC: 97.2 %
【０４２０】
実施例１６６：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［２,３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例１６４の工程２で得られた化合物および４－フルオロベンジルブロミドを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.70
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.10 (s, 2H) ; 6.8-6.90 (m, 2H); 7.1-7.2 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 2H); 7.4-7.50 (m, 2H); 8.85 (s, 1H); 9.15 (s, 1H) ; 9.30 (t, 1H).
IR: 3260,1709,1664,1616,1497,1245,1221,1035,796 cm^{-1}
M.P.＝211.5 ℃
HPLC: 98.3 %
【０４２１】
実施例１６７：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド
【化１００】



【０４２２】
工程１：１－ベンジル－２,６－ジオキソ－１,２,３,６－テトラヒドロ－ピリミジン－４－カルボアルデヒド
３－ベンジル－６－メチル－１Ｈ－ピリミジン－２,４－ジオン(Synthetic Communications 1991, 2181-2188)９.５ｇ（４３.９ミリモル）および冷酢酸１２９ｍｌの溶液を５分間攪拌し、$SeO_2$５.７５ｇを添加する。反応混合物を２時間３０分還流下に加熱し、濾過し、真空下に濃縮する。残存物をジクロロメタンに溶解する。不溶性部分を除去し、濾液を真空下に濃縮する。シリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノー

ル：９５／５）により所望の化合物４．０ｇを得る（収率：３９．５％）。
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm) : 5.20 (s, 2H); 6.30 (s, 1H) ; 7.2-7.30 (m, 3H) ; 7.40-7.50 (m, 2H); 9.0 (bs, 1H) ; 9.60 (s, 1H)
【０４２３】
工程２：１－ベンジル－２,６－ジオキソ－１,２,３,６－テトラヒドロ－ピリミジン－４－カルボアルデヒドジメチルヒドラゾン
無水ＤＭＦ８０ｍｌ中の前記工程１で得られた化合物３．６ｇ（１５．６ミリモル）の攪拌溶液にジメチルヒドラジン１．２ｍｌ（０．９４ｇ、１５．６ミリモル）を添加する。室温で１時間攪拌した後、溶媒を真空下に除去し、残存物をジクロロメタンに溶解する。有機層を洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、濃縮する。シリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール：９７／３）により所望の化合物２．５ｇを得る（収率：５９％）。
NMR : $CDCl_3$ $^1H\delta$(ppm) 3.10 (s, 6H); 5.10 (s, 2H); 5.55 (s, 1H); 6.50 (s,1H); 7.2-7.30 (m, 3H); 7.40-7.50 (m, 2H); 8.50 (bs, 1H)
【０４２４】
工程３：１－ベンジル－２,６－ジオキソ－３－メチル－１,２,３,６－テトラヒドロ－ピリミジン－４－カルボアルデヒドジメチルヒドラゾン
無水ＤＭＦ５８ｍｌ中の前記工程２で得られた化合物２．３ｇ（８．４５ミリモル）の攪拌溶液に、Ｎ,Ｎ'－ジメチルホルムアミドアセタール２．３ｍｌ（２．０ｇ、１．６９ミリモル）を添加する。反応混合物を１０分間１００℃に維持し、真空下に濃縮する。残存物をジクロロメタンに溶解し、エーテルを添加して生成物を沈殿させ、所望の化合物１．７５ｇ（収率：７２．３％）を得る。
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm) 3.20 (s, 6H) ; 3.50 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 6.10 (s, 1H); 6.60 (s, 1H) ; 7.2-7.30 (m, 3H); 7.40-7.50 (m, 2H)
【０４２５】
工程４：メチル１－ベンジル－２,６－ジオキソ－３－メチル－１,２,３,６－テトラヒドロ－ピリミジン－４－（カルボアルデヒドジメチルヒドラゾン）－５－カルボキシレート
無水アセトニトリル６１ｍｌ中の前記工程３で得られた化合物１．７ｇ（５．９４ミリモル）の攪拌溶液に、順次、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$１．６８ｇ（７,１ミリモル）およびメチルアクリレート０．６１３ｇ（７．１ミリモル）を添加する。２０分間還流下に攪拌した後、反応混合物を濾過し、真空下に濃縮する。残存物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール：９７／３）に付し、所望の化合物１．４０ｇを得る（収率：６３．６％）。
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.20 (s, 6H); 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 5.20 (s, 2H); 6.70 (s, 1H) ; 7.1-7.70 (m, 7H).
【０４２６】
工程５：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルエステル
前記工程４で得られた化合物１．４ｇ（３．７８ミリモル）、クロロベンゼン１８ｍｌおよび酢酸３．６ｍｌの溶液を３時間還流下に攪拌し、真空下に濃縮して沈殿１．４ｇを得る。酢酸エチル１２０ｍｌ中で粗生成物を再結晶することにより所望の化合物（０．７６ｇ；収率：６２％）を得る。
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.70 (s, 3H) ; 4.0 (s, 3H); 5.30 (s, 2H); 7.2-7.35 (m, 3H); 7.45-7.55 (m, 2H); 8.80 (s, 1H); 8.85 (s, 1H).
【０４２７】
工程６：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸
前記工程５で得られた化合物０．７６ｇ（２．３４ミリモル）、メタノール７．６ｍｌ、水７．６ｍｌおよび$K_2CO_3$０．６４６ｇ（４．６７ミリモル）を室温で一夜攪拌し、次に５分間還流下に加熱する。冷却し、水を添加した後、混合物をｐＨ１の酸性とすることによ

り形成した沈殿をメタノール／ジクロロメタンの混合物に溶解する。有機層を水で洗浄し、乾燥し、真空下に濃縮する。得られた残存物をジクロロメタン／エーテルの混合物中で固化させ、所望の化合物０．５４ｇ（収率：７４％）を得る。
NMR:.DMSO ^{1}Hδ (ppm) 3.60 (s, 3H) ; 5.20 (s, 2H) ; 7.2-7.40 (m, SH) ; 8.50 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H); 13.3 (bs, 1H)
M.P.＝240 ℃
HPLC＝100％
【０４２８】
工程７：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド
前記工程６で得られた化合物およびピペロニルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.60
NMR:.DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.65 (s, 3H) ; 4.40 (d, 2H); 5.15 (s, 2H) ; 5.95 (s, 2H) ; 6.75-6.85 (m, 2H); 6.90 (s, 1H) ; 7.2-7.40 (m, 5H) ; 8.45 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.25 (t, 1H).
IR: 3387, 1716,1662,14875,1442,1250,1239,1040,789 cm^{-1}
M.P.＝197.5 ℃
HPLC: 100 %
【０４２９】
実施例１６８：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート
工程１：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸
実施例１６７の工程６で得られた化合物３．３ｇ（１０．６ミリモル）を実施例１６４の工程１に記載した操作法に従って処理し、所望の化合物２．０ｇ（収率：８５．３％）を得る。
NMR:.DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.60 (s, 3H); 8.40 (s, 1H); 8.95 (s, 1H) ; 12.0 (s, 1H) ; 12.90 (bs, 1H)
HPLC＝100％
【０４３０】
工程２：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
前記工程１で得られた化合物および４－メトキシベンジルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る（収率：７８％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.50
NMR:.DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.60 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H) ; 6.85 (dd, 2H); 7.25 (dd, 2H); 8.40 (s, 1H) ; 8.85 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 12.0 (s, 1H)
HPLC＝99 %
【０４３１】
工程３：メチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート
前記工程２で得られた化合物およびメチル－４－（ブロモメチル）ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る（０．２ｇ；収率：７７％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.80
NMR:.DMSO ^{1}Hδ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.50 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.5 (s, 1H);

8.90 (s, 1H); 9.20 (t, 1H)
IR: 3396,1719,1661,1439,1279,1250,1110,753 cm^{-1}
M.P.＝211.1 ℃
HPLC: 99.5 %
【０４３２】
実施例１６９：ｔ－ブチル４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート
実施例１６８の工程２で得られた化合物およびｔ－ブチル４－ブロモメチルベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る（収率：８０.４％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.80
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.50 (s, 9H); 3.65 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.85 (dd, 2H); 7.25 (dd, 2H); 7.45 (dd, 2H); 7.85 (dd, 2H); 8.50 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.2 (t, 1H);
HPLC＝98 %
【０４３３】
実施例１７０：４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸
工程１：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド
実施例１６８の工程１で得られた化合物および３－メトキシベジルアミンを用いて実施例１の操作法に従って化合物を得る（収率：６２.４％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.50
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.50 (d, 2H); 6.75-6.95 (m, 3H); 7.20-7.30 (m, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.25 (t, 1H); 12.0 (s, 1H)
HPLC＝98 %
【０４３４】
工程２：ｔ－ブチル４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－ベンゾエート
前記工程１で得られた化合物およびｔ－ブチル４－（ブロモメチル）ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る（収率：８０.４％）。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.80
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 1.50 (s, 9H); 3.65 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.50 (d, 2H) ; 5.20 (s, 2H); 6.80-6.95 (m, 3H) ; 7.20-7.30 (m, 1H) ; 7.5 (dd, 2H); 7.85 (dd, 2H); 8.50 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 9.3 (t, 1H);
HPLC＝93.6 %
【０４３５】
工程３：４－［６－（３－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸
前記工程２で得られた化合物を用いて実施例１６９の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.60
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm) : 3.65 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.50 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.75-6.80 (s, 1H); 6.90 (s, 2H); 7.20-7.25 (m, 1H) ; 7.45 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.5 (s, 1H) ; 8.90 (s, lEI) ; 9.30 (t, 1H) ; 12.95 (bs, 1H)
IR: 3378, 1712,1660,1600,1439,1266,1056,790 cm^{-1}
M.P.＝208.1 ℃

HPLC : 96.6 %

【０４３６】

実施例１７１：３－（４－シアノ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

実施例１６８の工程２で得られた化合物および（４－ブロモメチル）－ベンゾニトリルを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.80

NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.65 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 8.5 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 9.20 (t, 1H).

IR: 3391,2228,1716,1662,1443,1331,1251,789 cm^{-1}

M.P.＝230 ℃

HPLC: 98.8 %

【０４３７】

実施例１７２：３－ベンジル－１－メチル－６－（３－フェニル－プロピオニル）－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン

調製Ｃの化合物をＴＨＦ中の$ＳＯＣｌ_2$で処理し、その塩化物誘導体とし、これをＴＨＦの存在下フェネチルマグネシウムブロミドおよびＣｕＩと反応させる。通常の処理の後、所望の化合物が得られる。

NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.0 (m, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 5.25 (s, 2H); 7.10-7.35 (m, 9H); 7.50 (m, 2H); 8.3 (m, 1H); 8.80 (s, 1H)

M.P.＝155 ℃

HPLC: 98.0 %

【０４３８】

実施例１７３：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（Ｅ）－３－ピリジン－４－イルアリルエステル

NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm) 3.60 (s, 3H); 5.0 (d, 2H); 5.30 (s, 2H); 6.5-6.7 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 6H); 7.55 (m, 2H); 8.40 (m, 1H) ; 8.60 (m, 2H); 9.0 (s, 1H)

M.P.＝147℃

HPLC: 97.5 %

【０４３９】

実施例１７４：３－ベンジル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（Ｅ）－３－ピリジン－３－イルアリルエステル

NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 5.0 (d, 2H); 5.30 (s, 2H); 6.5 (m, 1H); 6.8 (d, 1H) ; 7.30 (m, 5H) ; 7.60 (m, 2H); 7.7 (d, 1H) ; 8.40 (d, 1H) ; 8.55 (m, 1H) ; 8.70 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H)

M.P.=184 ℃

HPLC: 99.6 %

【０４４０】

実施例１７５：３－ベンジル－１－メチル－６－［２－（ピリジン－４－イルスルファニル）－アセチル］－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 98/2 Rf＝0.20

NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.65 (s, 3H); 4.45 (s, 2H); 5.25 (s, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.20-7.35 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 8.3 (d, 1H) ; 8.40 (d, 2H); 8.80 (s, 1H).

IR: 1706,1693,1657,1610,1574,1508,1480,1448,1428,1321,1307,1206,1093,831,810,782,703 cm^{-1}

M.P.=187 ℃

HPLC: 98.0 %

【０４４１】

実施例１７６：３－（４－アミノメチル－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
メタノール中のラネーニッケルおよびNH_3を用いて実施例６０の化合物を接触還元することにより化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1 Rf＝0.25
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 1.45-1.70 (m, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (m, 5H) ; 4.55 (d, 2H) ; 5.22 (s, 2H); 6.74 (m, 1H) ; 6.86 (d, 2H) ; 7.2-7.30 (m, 5H) ; 7.44 (d, 2H); 8.28 (d, 1H); 8.48 (s, 1H)
IR : 3370,1702,1655,1640,1617,1542,1508,1477,1324,1303;1247,1173,1032,829,786,756 cm^{-1}
M.P.＝187 ℃
HPLC : 98.4%
【０４４２】
実施例１７７：３－（２’－シアノ－ビフェニル－４－イルメチル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
２－（４－ブロモメチルフェニル）－ベンゾニトリルを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 98.5/1.5 Rf＝0.20
NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm): 3.65 (s, 3H); 3.80 (s, 3H) ; 4.55 (d, 2H); 5.30 (s, 2H); 6.55-6.65 (m, 1H); 6.25 (d, 2H); 7.2-7.30 (m, 3H); 7.35-7.50 (m, 4H); 7.55-7.65 (m, 3H); 7.75 (d, 1H); 8.25-8.35 (m, 1H) ; 8.45 (s, 1H)
IR: 1702,1661,1629,1508,1478,1332,1242,1036,833,766 cm^{-1}
M.P.＝200 ℃
HPLC : 99.8 %
【０４４３】
実施例１７８：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
５－［（４－ブロモメチル）ビフェニル］－テトラゾールを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.50
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.55 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 7.25 (d, 4H); 7.45-7.70 (m, 6H); 8.30 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 9.25 (m, 1H)
IR: 2943,1702,1656,1618,1510,1477,1450,1323,1302,1247,1032,829,814,782,757 cm^{-1}
HPLC: 99.6 %
【０４４４】
実施例１７９：メチル４’－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ビフェニル－２－カルボキシレート
メチル（４－ブロモメチルフェニル）ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 97/3 Rf＝0.30
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.61 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.55 (d, 2H); 5.30 (s, 2H); 6.65 (t, 1H) ; 6.85 (d, 2H); 7.2-7.30 (m, 6H); 7.35-7.40 (m, 1H) ; 7.45-7.55 (m, 3H); 7.80 (d, 1H) ; 8.27 (d, 1H); 8.47 (s, 1H)
IR: 1707,1668,1656,1638,1616,1509,1478,1330,1294,1248,1089,765,754 cm^{-1}
M.P.＝172 ℃

HPLC: 99.7 %

【０４４５】

実施例１８０：４’－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ビフェニル－２－カルボン酸

実施例１７９の化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.40

NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.57 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.42 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25-7.45 (m, 8H); 7.50-7.60 (m, 2 H); 7.70.(d, 1H) ; 8.26 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.17-9.27 (m, 1H) ; 12.5-13.2 (m, 1H)

IR: 1698,1668,1655,1639,1612,1508,1479,1330,1304,1248,765,754 cm^{-1}

M.P.＝175 ℃

HPLC: 100 %

【０４４６】

実施例１８１：エチル２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート

メチル（４－ブロモメチル）－２－フルオロ－ベンゾエートを用いて実施例３４の工程２の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60

NMR: $CDCl_3$ $^1H\delta$(ppm): 1.30 (t, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.35 (q, 2H) ; 4.60 (m, 2H); 5.30 (s, 2H); 6.55 (m, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.30 (m, 5H) ; 7.90 (m, 1H); 8.30 (m, 1H) ; 8.50 (s, 1H);

M.P.＝156 ℃

HPLC : 100 %

【０４４７】

実施例１８２：２－フルオロ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸

実施例１８１の化合物を用いて調製Ｂの工程２－４の操作法に従って化合物を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.20

NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.60 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.40 (m, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.30 (m, 4H); 7.60 (d, 1H); 7.80 (m, 1H) ; 8.30 (m, 1H) ; 8.70 (s, 1H) ; 9.2 (s, 1H); 13.2 (s, 1H)

M.P.＝160 ℃

HPLC: 100 %

【０４４８】

実施例１８３：２－メトキシ－４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ジメチルアミノエチルエステル

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.20

NMR:.$CDCl_3$ $^1H\delta$ (ppm) 2.3 (s, 6H); 2.60 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.75 (s, 3H) ; 3.85 (s, 3H); 4.35 (m, 2H) ; 4.55 (m, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.50 (m, 1H) ; 6.80 (m, 2H); 7.10 (d, 1H) ; 7.25 (m, 4H); 7.70 (d, 1H); 8.25 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

M.P.=130 ℃

HPLC: 97.3 %

【０４４９】

実施例１８４：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ジメチルアミノエチルエステル

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.60
NMR:.$CDCL_3$ $^1H\delta$ (ppm) 2.3 (s, 6H); 2.55 (s, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.40 (m, 2H); 4.60 (m, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.60 (s, 1H); 6.80 (m, 2H); 7.30 (m, 5H) ; 7.80 (m, 1H) ; 8.30 (m,1H) ; 8.5 (s, 1H)
M.P.＝146 ℃
HPLC: 99 %

【０４５０】

実施例１８５：１－メチル－２,４－ジオキソ－３－［４－（５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－ベンジル－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.0.30
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.2 (m, 1H) ; 3.55 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.25 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 7.55 (m, 1H) ; 7.70 (m, 2H); 8.30 (m, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.2 (m, 1H)
M.P.＝305 ℃
HPLC: 100 %

【０４５１】

実施例１８６：｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イル］－フェニル｝－酢酸
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf＝0.35
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm) 3.50 (m, 5H) ; 3.70 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.20 (m, 4H); 7.40 (d, 2H); 7.60 (d, 1H) ; 8.30 (d, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.2 (t, 1H)
IR＝1717, 1645,1619,1501,1298,1240,823,750
HPLC: 100 %

【０４５２】

実施例１８７：１－メチル－３－（１－ナフタレン－１－イル－エチル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－アミド
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.58
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm) 2.0 (d3H); 3.45 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 6.00 (s, 2H); 6.80-6.95 (m, 4H) ; 7.4-7.50 (m, 3H); 7.55 (t, 1H); 7.85-8.0 (m, 4H) ; 8.20 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 9.15 (t, 1H)
IR: 1656,1618,1503,1440,1254,1040,777,754 cm^{-1}
M.P.＝157 ℃
HPLC: 96.2 %

【０４５３】

実施例１８８：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－３－イルメチル］－安息香酸

ジクロロメタン５０ｍｌ中の実施例１６９で得られた化合物０.５ｇ（０.９ミリモル）の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸５ｍｌを添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、エーテル６０ｍｌを添加する。生成物が結晶化し、濾過後、所望の化合物０.４４ｇ（収率：１００％）を得る。

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf＝0.60
NMR:.DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.65 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.45 (d, 2H); 5.25 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.50 (d, 2H) ; 7.90 (d, 2H); 8.5 (s, 1H) ; 8.95 (s, 1H) ; 9.20 (t, 1H) ; 12.85 (bs, 1H)
IR: 3388,1715,1662,1475,1442,1247,791 cm^{-1}
M.P.＝264.4 ℃

HPLC: 98.9 %

【０４５４】

実施例１８９：３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

ジメチルホルムミド（１０ｍｌ）中の調製Ｄの化合物０.５ｇ（１.５ミリモル）にＥＤＡＣ.ＨＣｌ０.３８ｇ（１.９ミリモル）、ＨＯＢＴ０.２７ｇ（１.９ミリモル）、次いで４－ピリジル－ベンジルアミン０.２１ｇ（１.９ミリモル）を添加する。混合物を室温で４８時間攪拌した後、水（２０ｍｌ）を添加し、酢酸エチル（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層をＮａＣｌ飽和水溶液（４×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上に乾燥する。熱酢酸エチルで固体生成物を再結晶させ、所望の化合物０.１３ｇ（収率：２０％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 419.2 $[M]^+$

CHN分析値:

計算値（％）：C, 66.02 ; H, 4.58 ; N, 13.39.

実測値（％）：C, 65.73 ; H, 4.47 ; N, 13.36.

【０４５５】

実施例１９０：３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

２－メトキシ－４－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１０ｇ（収率：１７％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 449.2 $[M]^+$

CHN分析値（$C_{24}H_{21}FN_4O_4 \cdot 0.1H_2O$としての）：

計算値（％）：C, 64.02 ; H, 4.75 ; N, 12.44.

実測値（％）：C, 63.66 ; H, 5.07 ; N, 12.16.

【０４５６】

実施例１９１：３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド

３－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１１ｇ（収率：２６％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 419.1 $[M]^+$

CHN分析値（$C_{23}H_{19}FN_4O_3 \cdot 1.2\ H_2O$としての）：

計算値（％）：C, 62.78 ; H, 4.90 ; N, 12.73.

実測値（％）：C, 62.75 ; H, 4.90 ; N, 12.73.

【０４５７】

実施例１９２：３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド

４－メトキシ－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１２ｇ（収率：３５％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 448.1 $[M]^+$

CHN分析値（$C_{25}H_{22}FN_3O_4 \cdot 0.1\ H_2O$としての）：

計算値（％）：C, 66.84 ; H, 4.98 ; N, 9.35.

実測値（％）：C, 66.57 ; H, 4.83 ; N, 9.03.

【０４５８】

実施例１９３：３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド

３－メトキシ－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.２０ｇ（収率：５９％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 448.1 $[M]^+$
CHN分析値 （$C_{25}H_{22}FN_3O_4$としての）：
計算値（%）：C, 67.11 ; H, 4.96 ; N, 9.39.
実測値（%）：C, 66.82 ; H, 4.87 ; N, 9.11.
【０４５９】
実施例１９４：１－エチル－３－（３－フルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
調製Ｅの化合物および４－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１３ｇ（収率：２０%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 433.2 $[M]^+$
CHN分析値：
計算値（%）：C, 66.66 ; H, 4.89 ; N, 12.96.
実測値（%）：C, 66.26 ; H, 4.71 ; N, 12.78.
【０４６０】
実施例１９５：１－エチル－３－（３－フルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
調製Ｅの化合物および３－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１８ｇ（収率：５１%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 433.1 $[M]^+$
CHN分析値：
計算値（%）：C, 66.66 ; H, 4.89 ; N, 12.96.
実測値（%）：C, 66.43 ; H, 5.03 ; N, 12.84.
【０４６１】
実施例１９６：３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
工程１：メチル３－（４－ブロモベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
４－ブロモベンジルイソシアネートを用い調製Ｄの工程１の操作法に従って所望の化合物４.６ｇ（収率：５９%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 388.9 $[M]^+$
CHN分析値：
計算値（%）：C, 52.46 ; H, 3.37 ; N, 7.20.
実測値（%）：C, 52.16 ; H, 3.30 ; N, 7.30.
【０４６２】
工程２：メチル１－メチル－３－（４－ブロモベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
前記工程１において得られた化合物を用い調製Ｄの工程２の操作法に従って所望の化合物１.４９ｇ（収率：７１%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 404.9 $[M]^+$
CHN分析値：
計算値（%）: C, 53.62 ; H, 3.75 ; N, 6.95.
実測値（%）: C, 53.24 ; H, 3.71 ; N, 6.84.
【０４６３】
工程３：１－メチル－３－（４－ブロモベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程２において得られた化合物を用い調製Ｂの工程２－４の操作法に従って所望の化合物１.３ｇ（収率：８７%）を得る。
MS : m/z(APCI, AP+) 388.9 $[M]^+$

CHN分析値:
計算値（%）：C, 52.46 ; H, 3.37 ; N, 7.20.
実測値（%）：C, 52.12 ; H, 3.30 ; N, 7.11.
【０４６４】
工程４：３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
前記工程３で得られた化合物および４－メトキシ－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.２４ｇ（収率：７６%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 508 $[M]^+$
CHN分析値（$C_{25}H_{22}BrN_3O_4 \cdot 0.2\ H_2O$としての）:
計算値（%）：C, 58.65 ; H, 4.41 ; N, 8.21.
実測値（%）：C, 58.32 ; H, 4.32 ; N, 8.12.
【０４６５】
実施例１９７：３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
前記工程３で得られた化合物および２－メトキシ－４－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.２２ｇ（収率：３３%）を得る。
NMR: DMSO $^1H\delta$ (ppm): 3.52 (3H, s); 3.79 (3H, s); 4.43 (2H, d); 5.09 (2H, s); 6.66 (1H, s); 6.89 (1H, d); 7.26-7.56 (5H, m); 8.06 (1H, d); 8.24-8.26 (1H, m) ; 8.61 (1H, m); 9.31 (1H, t).
MS: m/z(APCI, AP+) 509 $[M]^+$
【０４６６】
実施例１９８：３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
工程１：メチル３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
基質として調製Ａの化合物および３,４－ジフルオロベンジルアミンを用いながら調製Ｂの工程１－５～工程２－５操作法に従って収率５１%で化合物を得る。
NMR: DMSO ^1H (ppm): 3.86 (3H, s); 5.05 (2H, s); 6.66 (1H, s); 7.18-7.43 (4H, m); 8.18 (1H, dd); 8.47 (1H, s).
MS: m/z(APCI, AP+) 347.1 $[M]^+$
【０４６７】
工程２：メチル１－メチル－３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
前記工程１で得られた化合物を用いるが調製Ｄの工程２の操作法に従って所望の化合物１.５ｇ（収率：７２%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 361.0 $[M]^+$
CHN分析値:
計算値（%）：C, 60.00 ; H, 3.92 ; N, 7.77.
実測値（%）：C, 60.05 ; H, 3.85 ; N, 7.72.
【０４６８】
工程３：１－メチル－３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程２で得られた化合物を用い調製Ｂの工程２－４の操作法に従って所望の化合物１.１ｇ（収率：８２%）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 437.0 $[M]^+$
CHN分析値:
計算値（%）：C, 58.96 ; H, 3.49 ; N, 8.09.

実測値（％）：C, 58.67 ; H, 3.99 ; N, 7.27.
【０４６９】
工程４：３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
前記工程３で得られた化合物および３－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.４８ｇ（収率：７９％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 437.1 $[M]^+$
CHN分析値　（$C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$・0.2 H_2Oとしての）：
計算値（％）：C, 62.78 ; H, 4.21 ; N, 12.73.
実測値（％）：C, 62.50 ; H, 4.13 ; N, 12.82.
【０４７０】
実施例１９９：３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
実施例１９８の工程３で得られた化合物および４－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.２３ｇ（収率：３８％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 437.1 $[M]^+$
CHN分析値　（$C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$としての）：
計算値（％）：C, 63.30 ; H, 4.16 ; N, 12.84.
実測値（％）：C, 63.19 ; H, 4.07 ; N, 12.81
【０４７１】
実施例２００：３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例１９８の工程３で得られた化合物および４－メトキシ－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１１ｇ（収率：３９％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 466.2 $[M]^+$
CHN分析値　（$C_{25}H_{21}F_2N_3O_4$としての）：
計算値（％）：C, 64.51 ; H, 4.55 ; N, 9.03.
実測値（％）：C, 64.41 ; H, 4.53 ; N, 8.87.
【０４７２】
実施例２０１：３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
工程１：メチル３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
基質として調製Ａの化合物および３－クロロ－４－フルオロベンジルアミンを用いながら調製Ｂの工程１－５～工程２－５操作法に従って収率１８.１％で化合物を得る。
MS: m/z(APCI, AP^-) 361.0 $[M]^+$
【０４７３】
工程２：メチル１－メチル－３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボキシレート
前記工程１で得られた化合物を用い調製Ｄの工程２の操作法に従って所望の化合物０.５ｇ（収率：７２％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 377.0 $[M]^+$
CHN分析値:
計算値（％）：C, 57.38 ; H, 3.75 ; N, 7.44.
実測値（％）：C, 57.34 ; H, 3.73 ; N, 7.27.
【０４７４】

工程３：１－メチル－３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸
前記工程２で得られた化合物を用い調製Ｂの工程２－４の操作法に従って所望の化合物０.４５ｇ（収率：９２％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 363.0 $[M]^+$
CHN分析値:
計算値（％）：C, 56.29 ; H, 3.33 ; N, 7.72.
実測値（％）：C, 56.24 ; H, 3.21 ; N, 7.64.
【０４７５】
工程４：３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
前記工程３で得られた化合物および４－ピリジル－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.１７ｇ（収率：６９％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 453.1 $[M]^+$
CHN分析値（$C_{23}H_{18}F_2N_4O_3 \cdot 1.1H_2O$としての）：
計算値（％）：C, 58.44 ; H, 4.31 ; N, 11.85.
実測値（％）：C, 58.23 ; H, 4.23 ; N, 11.75.
【０４７６】
実施例２０２：３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸４－メトキシ－ベンジルアミド
実施例２０１の工程３で得られた化合物および４－メトキシ－ベンジルアミンを用い実施例１８９の操作法に従って所望の化合物０.２１ｇ（収率：８０％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 482.1 $[M]^+$
CHN分析値（$C_{25}H_{21}ClFN_3O_4$としての）：
計算値（％）：C, 62.31 ; H, 4.39 ; N, 8.72.
実測値（％）：C, 62.12 ; H, 4.37 ; N, 8.51.
【０４７７】
実施例２０３：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－ベンゾエート（２－ヒドロキシ－エチル）－トリメチルアンモニウム
熱メタノール中の実施例３４の化合物０.５ｇ（１.０５ミリモル）の懸濁液に重炭酸コリン０.２２ｇ（１.０３ミリモル）を添加する。混合物を１時間還流下に加熱する。冷却し濃縮する。得られた固体をエタノールから再結晶させ、所望の化合物０.４１ｇ（収率：６８％）を得る。
CHN分析値（$C_{31}H_{36}N_4O_7 \cdot 0.5\ H_2O$としての）
計算値（％）：C, 63.58 ; H, 6.37 ; N, 9.57.
実測値（％）：C, 63.32 ; H, 6.58 ; N, 9.57.
【０４７８】
実施例２０４：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半カルシウム塩
温テトラヒドロフラン中の実施例３４の化合物０.５ｇ（１.０５ミリモル）の懸濁液に１.００ＮのＮａＯＨを１.０５ｍｌ添加する。混合物を０.５時間攪拌し、$CaCl_2$０.０５８ｇ（０.５２５ミリモル）を１回で添加する。混合物を２時間攪拌し、次に濃縮する。エタノールを添加し、濾過する。７２時間かけて真空下に８８℃で乾燥し、所望の化合物０.４９ｇ（収率：９４％）を得る。
CHN分析値: $C_{52}H_{44}CaN_6O_{12} \cdot 1.0\ H_2O$としての）：
計算値（％）：C, 62.27 ; H, 4.62 ; N, 8.38.

実測値（％）：C, 61.95 ; H, 4.70 ; N, 8.34.

【０４７９】

実施例２０５：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸半マグネシウム塩

温テトラヒドロフラン中の実施例３４の化合物０．５ｇ（１．０５ミリモル）の懸濁液に１．００ＮのＮａＯＨを１．０５ｍｌ添加する。混合物を０．５時間攪拌し、$MgCl_2$０．０５２ｇ（０．５２５ミリモル）を１回で添加する。混合物を２時間攪拌し、次に濃縮する。エタノールを添加し、濾過する。７２時間かけて真空下に８８℃で乾燥し、所望の化合物０．４９ｇ（収率：９６％）を得る。

CHN分析値 （$C_{52}H_{44}MgN_6O_{12}$・1.0 H_2Oとしての）：

計算値（％）：C, 63.26 ; H, 4.70 ; N, 8.51.

実測値（％）：C, 63.07 ; H, 4.89 ; N, 8.50.

【０４８０】

実施例２０６：３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

工程１：１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

ＤＭＦ２０ｍｌ中の実施例３３の工程１の化合物（１．００ｇ、４．５４ミリモル））、ＥＤＡＣ（１．１３ｇ、５．９０ミリモル）、ＨＯＢＴ（０．６７５ｇ、５．００ミリモル）の懸濁液に４－アミノメチル－ピリジンの溶液（０．５０７ｍｌ、５．００ミリモル）を添加する。明橙色の懸濁液を一夜室温で攪拌する。２４時間後、反応混合物を濃縮し、オフホワイトの固体を得る。その後固体を酢酸エチル１０ｍｌ、飽和Na_2CO_3およびH_2O１０ｍｌで洗浄し、生成物１．２０ｇ（収率：８５．７％）を得る。

MP: 141-145 ℃

MS (APCI+): m/z309.1 (MH).

【０４８１】

工程２：３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

ＤＭＦ６ｍｌ中の前記工程１で得られた化合物（０．２００ｇ、０．６４５ミリモル）の懸濁液に、Cs_2CO_2（０．６３０ｇ、１．９３ミリモル）を添加する。３０分間室温で攪拌した後、ＤＭＦ２ｍｌ中の４－クロロベンジル－ブロミド（０．１３２ｇ、０．６４５ミリモル）の溶液を反応混合物に滴加し、一夜攪拌する。白色固体（セシウム塩）を濾過し、溶液を濃縮した。得られた懸濁液を酢酸エチル１０ｍｌで希釈し、再度濾過する。濾液を濃縮し、酢酸エチル１０ｍｌで磨砕し、所望の化合物に相当する白色固体０．２６ｇ（収率：９２．９％）を得た。

MP: 228-230 ℃

CHN分析値 （$C_{23}H_{19}N_4O_3Cl_1$としての）：

計算値（％）：C, 63.52 ; H, 4.40 ; N, 12.88.

実測値（％）：C, 63.40 ; H, 4.41 ; N, 12.84.

【０４８２】

実施例２０７：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド

実施例２０６の工程１～２の操作法に従ったが工程２において４－フルオロベンジルブロミドを用いて所望の化合物０．２ｇ（収率：７４．１％）を得る。

mp: 210-212 ℃

CHN分析値 （$C_{23}H_{19}N_4O_3F_1$としての）：

計算値（％）：C, 66.02 ; H, 4.58 ; N, 13.39

実測値（％）：C, 65.74 ; H, 4.60 ; N, 13.03.

【０４８３】

実施例２０８：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド

工程１：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド

実施例２０６の工程１の操作法に従ったが３－アミノメチルピリジンを用いて所望の化合物１.１８ｇ（収率：８３.７％）を得る。

MS (APCI+): m/z309.1 (MH^-) ;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.43 (s, 3H, NCH_3), 4.47 (d, J=5.86 Hz, 2H, NCH_2Ar), 7.31-7.34 (m, 1H, ArH), 7.48 (d, J=8.79 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J=7.82 Hz, 1H, ArH), 8.20 (dd, J=8.79,1.95 Hz, 1H, ArH), 8.42-8.43 (m, 1H, ArH), 8.53 (d, J=2.20 Hz, 2H, ArH), 9.30 (t, J=5.62,1H, ArH), 11.65 (s, 1H, NH) ;

【０４８４】

工程２：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド

前記工程１で得られた化合物および４－フルオロベンジルブロミドを用い実施例２０６の工程２の操作法に従って所望の化合物０.２５ｇ（収率：８２.６％）を得る。

MP: 166-168 ℃

分析値（$C_{23}H_{19}N_4O_3F_1$としての）：

計算値: C, 65.79 ; H, 4.60 ; N, 13.34.

実測値: C, 65.40 ; H, 4.40 ; N, 13.18.

【０４８５】

実施例２０９：３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド

実施例２０８の工程１で得られた化合物および４－クロロベンジルブロミドを用い実施例２０６の工程２の操作法に従って所望の化合物０.２５ｇ（収率：８９.３％）を得る。MP: 173-175 ℃

分析値(％)（$C_{23}H_{19}N_4O_3Cl_1$としての）：

計算値: C, 62.77 ; H, 4.48 ; N, 12.73.

実測値: C, 62.39 ; H, 4.46 ; N, 12.71.

【０４８６】

実施例２１０：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド

工程１：１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド

３－メトキシベンジルアミンを用い実施例２０６の工程１の操作法に従って所望の化合物１.２９ｇ（収率：８３.８％）を得る。融点：２３５～２３８℃

工程２：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド

前記工程１で得られた化合物および４－フルオロベンジルブロミドを用い実施例２０６の工程２の操作法に従って所望の化合物０.２５ｇ（収率：９５％）を得る。

MP: 176-178 ℃

分析値(％)（$C_{25}H_{22}N_3O_4F_1$としての）：

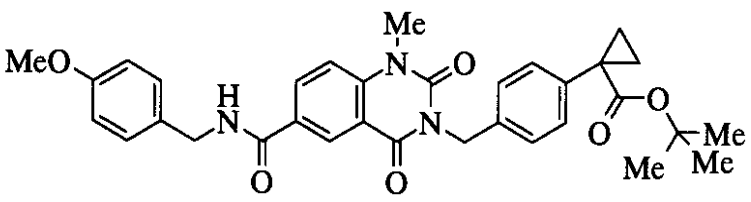
計算値: C, 67.11 ; H, 4.96 ; N, 9.39.

実測値: C, 66.99 ; H, 4.99 ; N, 9.18.

【０４８７】

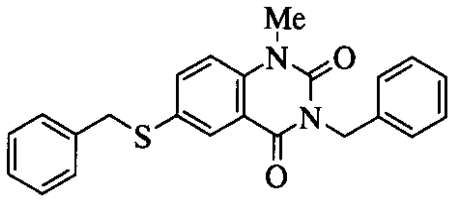
実施例２１１：３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,

３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸３－メトキシ－ベンジルアミド
実施例２１０の工程１で得られた化合物および４－クロロベンジルブロミドを用い実施例２０６の工程２の操作法に従って所望の化合物０．２５ｇ（収率：９２％）を得る。
MP: 178-180 ℃
分析値(％)（$C_{25}H_{22}N_3O_4Cl_1$としての）：
計算値：C, 64.60；H, 4.79；N, 9.04.
実測値：C, 64.22；H, 4.72；N, 8.84.
【０４８８】
実施例２１２：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
工程１：１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
（２－メトキシ－ピリジン－４－イル）－メチルアミンを用い実施例２０６の工程１の操作法に従って所望の化合物１．００ｇ（収率：７６．９％）を得る。
MP: 215-218 ℃
MS (APCI+): m/z339.1 (MH^-).
【０４８９】
工程２：３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
前記工程１で得られた化合物および４－フルオロベンジルブロミドを用い実施例２０６の工程２の操作法に従って所望の化合物０．０７ｇ（収率：２６．５％）を得る。
MP: 174-175 ℃
分析値(％)（$C_{24}H_{21}N_4O_4F_1$としての）：
計算値：C, 64.20；H, 4.73；N, 12.48.
実測値：C, 63.88；H, 4.73；N, 12.08.
【０４９０】
実施例２１３：３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
実施例２１２の工程１で得られた化合物および４－クロロベンジルブロミドを用い実施例２０６の工程２の操作法に従って所望の化合物０．０９ｇ（収率：３３％）を得る。
MP: 169-170 ℃
分析値(％)（$C_{24}H_{21}N_4O_4Cl_1$としての）：
計算値：C, 62.02；H, 4.61；N, 11.98.
実測値：C, 62.01；H, 5.01；N, 11.70.
【０４９１】
実施例２１４：ｔ－ブチル１－｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－シクロプロパンカルボキシレート
【化１０１】



【０４９２】
実施例２０６の工程１～２の操作法に従ったが工程１において４－メトキシ－ベンジルア

ミノを、そして工程２においてｔ－ブチル１－（４－ブロモメチル－フェニル）－シクロプロパンカルボキシレートを用いて所望の化合物０．３５ｇ（収率：６７％）を得る。
MP: 148-149 ℃
分析値(％)（$C_{33}H_{35}N_3O_6$としての）：
計算値: C, 68.88 ; H, 6.24 ; N, 7.30.
実測値: C, 68.49 ; H, 6.29 ; N, 7.21.
【０４９３】
実施例２１５：１－｛４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－フェニル｝－シクロプロパンカルボン酸
$CH_2Cl_2$２ｍｌ中の実施例２１４の化合物（０．３５ｇ、０．６１ミリモル）の溶液に、ＴＦＡ２ｍｌを添加する。黄色の溶液を４時間室温で攪拌する。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕し、所望の化合物に相当する白色固体０．２５ｇ（収率：７９％）を得る。
MP: 179-181 ℃
分析値(％)（$C_{29}H_{27}N_3O_6$としての）：
計算値: C, 66.22 ; H, 5.35 ; N, 7.77.
実測値: C, 66.61 ; H, 5.40 ; N, 8.04.
【０４９４】
実施例２１６：３－ベンジル－６－ベンジルスルファニル－１－メチル－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン
【化１０２】



【０４９５】
工程１：５－ヨード－２－メチルアミノ－安息香酸
酢酸３０ｍｌ中のＮ－メチルアントラニル酸（５．００ｇ、３．１１ミリモル）の溶液にH_2O６０ｍｌを添加し、そして、I_2（８．３９ｇ、３．３１ミリモル）を５分間かけて少しづつ添加する。反応混合物を２日間室温で攪拌する。４８時間後、生成物を濾過し、H_2O３０ｍｌで洗浄する。母液を濃縮して更に生成物を得る。
重量: 7.3ｇ; 収率＝80%
MP: 170-172 ℃
MS (APCI+): m/z276.0 (MH^-).
【０４９６】
工程２：３－ベンジル－６－ヨード－１－メチル－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン
前記工程１で得られた化合物（０．５０ｇ、１．９ミリモル）、イソチオシアネート（０．２３６ｇ、１．５８ミリモル）、およびCF_3CO_2Ag（０．８３８ｇ、３．８０ミリモル）の混合物にEt_3Nをゆっくり添加する。反応混合物を１．５時間還流下に加熱する。室温に冷却後、硫化銀を濾過し、濾液を濃縮して茶色油状物を得る。生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン：２０／８０）により精製し、白色固体０．３００ｇ（４８．０％）を得る。
MP: 149-150 ℃
MS (APCI+) : m/z391.0 (MH^-).
【０４９７】
工程３：３－ベンジル－６－ベンジルスルファニル－１－メチル－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン

$KHCO_3$（０．００９ｇ、０．０８９ミリモル）、PPh_3（０．００７ｇ、０．０２７ミリモル）、ｎ－Bu_4NI（０．０３３ｇ、０．０８９ミリモル）、$Pd(OAc)_2$（０．００２ｇ、０．００９ミリモル）の混合物に、５分間N_2でパージした後、室温でジオキサン５ｍｌ中の前記工程２の化合物（０．０３５ｇ、０．０８９ミリモル）およびブチル－チオカルバミン酸Ｓ－ベンジルエステル（０．０２０ｇ、０．０８９ミリモル）の溶液を添加する。茶色溶液を一夜１００℃で加熱する。２４時間後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル２０ｍｌで希釈し、セライトのシートを通して濾過し、H_2O（２×５ｍｌ）で洗浄し、濃縮し黄色油状物を得る。ジエチルで磨砕し、所望の化合物に相当する黄色固体０．０２５ｇ（収率：７２％）を得る。

MP: 117-118 ℃

分析値(%)（$C_{23}H_{20}N_2O_2S_1$としての）：

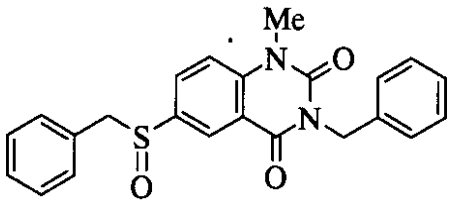
計算値: C, 69.66 ; H, 5.31 ; N, 7.06.

実測値: C, 69.26 ; H, 5.04 ; N, 6.93.

【０４９８】

実施例２１７：３－ベンジル－１－メチル－６－フェニルメタンスルフィニル－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン

【化１０３】



【０４９９】

無水$CH_2Cl_2$９ｍｌ中の実施例２１６の化合物（０．０５０ｇ、０．１２９ミリモル）の溶液に－５℃でｍ－クロロ過安息香酸（０．０２９ｇ、０．１２７ミリモル）を添加する。３時間－５℃で攪拌後、反応混合物をアイスバス中に$NaHCO_3$２０ｍｌでクエンチングする。有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、黄色油状物を得る。生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン：３０／７０）により精製し、所望の化合物に相当する白色固体０．０７０ｇ（収率：３３．７％）を得る。

MP: 182-183 ℃

分析値(%)（$C_{23}H_{20}N_2O_3S_1$としての）：

計算値: C, 67.84 ; H, 5.03 ; N, 6.88.

実測値: C, 68.13 ; H, 4.86 ; N, 6.48.

【０５００】

実施例２１８：３－ベンジル－１－メチル－６－フェニルメタンスルホニル－１Ｈ－キナゾリン－２,４－ジオン

無水$CH_2Cl_2$２５ｍｌ中の実施例２１６の化合物（０．１３３ｇ、０．３４２ミリモル）の溶液に－５℃でｍ－クロロ－過安息香酸（０．１５３ｇ、０．６８５ミリモル）を添加する。５分間－５℃で攪拌後、アイスバスを除去し、反応混合物を３時間室温で攪拌する。反応を完了し、飽和$NaHCO_3$５ｍｌでクエンチングする。有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、黄色油状物を得る。酢酸エチルで磨砕し、所望の化合物に相当する明黄色固体０．８０ｇ（収率：５６％）を得る。

MP: 173-175 ℃

分析値(%)（$C_{23}H_{20}N_2O_4S_1$としての）：

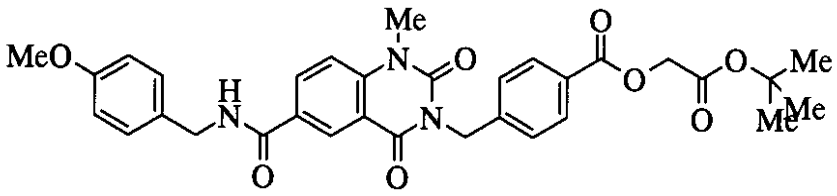
計算値: C, 64.73 ; H, 4.89 ; N, 6.56.

実測値: C, 64.34 ; H, 4.72 ; N, 6.18.

【０５０１】

実施例２１９：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸ｔ－ブトキシカルボニルメチルエステル

【化１０４】



【０５０２】

ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）中の実施例３５の化合物０．４０ｇ（０．８４ミリモル）にジ－イソプロピルエチルアミン０．１３ｇ（１．０ミリモル）、次いでｔ－ブチルアセチルクロリド０．１８ｇ（１．１８ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、真空下に濃縮し、次に酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈する。有機層をＮａＣｌ飽和水溶液（２×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡＣ／ヘキサン溶離）により精製し、所望の化合物０．１１ｇ（収率：２３％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 588.4 $[M]^+$

CHN分析値（％）（$C_{32}H_{33}N_3O_8$・1.8 H_2Oとしての）：

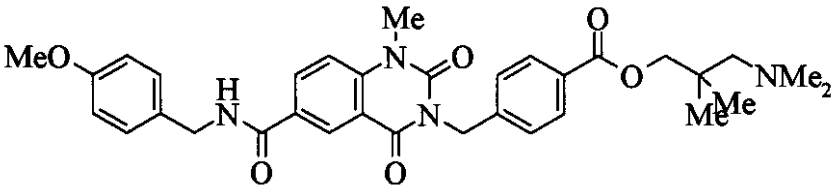
計算値：C, 61.97 ; H, 5.61 ; N, 6.70.

実測値：C, 61.58 ; H, 5.61 ; N, 6.70.

【０５０３】

実施例２２０：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸ジメチルアミノ－ジメチル－プロピルエステル

【化１０５】



【０５０４】

ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）中の実施例３５の化合物０．５０ｇ（１．６ミリモル）にＥＤＡＣ　ＨＣｌ０．３９ｇ（２．１ミリモル）、ＨＯＢＴ０．２８ｇ（２．１ミリモル）、次いでジメチルアミノ－ジメチル－プロパン－１－オール０．２７ｇ（２．１ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、水（２０ｍｌ）を添加し、酢酸エチル（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層をＮａＣｌ飽和水溶液（４×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨに溶解し、飽和エーテル性ＨＣｌを添加する。ＥｔＯＡｃ中に濃縮固化後、所望の化合物０．４９ｇ（収率：４３％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 587.0 $[M]^+$

CHN分析値(％)（C33H38N4O_6・1.0 HCl・1.2 H_2Oとしての）：

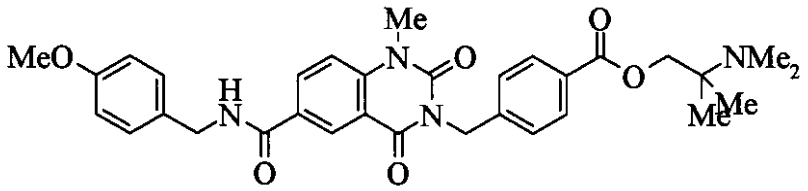
計算値：C, 61.40 ; H, 6.48 ; N, 8.68.

実測値：C, 61.01 ; H, 6.31 ; N, 8.99.

【０５０５】

実施例２２１：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸ジメチルアミノ－メチル－プロピルエステル

【化１０６】



【０５０６】

ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）中の実施例３５の化合物０．５０ｇ（１．６ミリモル）にＥＤＡＣ　ＨＣｌ０．３９ｇ（２．１ミリモル）、ＨＯＢＴ０．２８ｇ（２．１ミリモル）、次いでジメチルアミノ－メチル－プロパン－１－オール０．２４ｇ（２．１ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、水（２０ｍｌ）を添加し、酢酸エチル（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層をＮａＣｌ飽和水溶液（４×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨに溶解し、飽和エーテル性ＨＣｌを添加する。ＥｔＯＡｃ中に濃縮固化後、所望の化合物０．２１ｇ（収率：２１％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 573.2 $[M]^+$

CHN分析値(%)（$C_{32}H_{36}N_4O_6 \cdot 1.0\ HCl \cdot 0.48\ H_2O$ としての）：

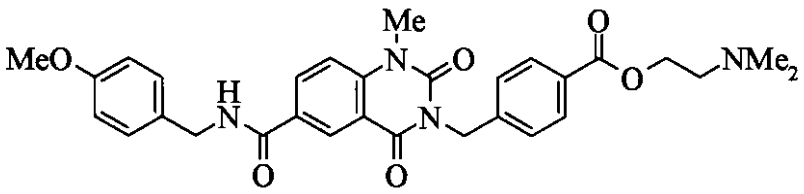
計算値: C, 62.22 ; H, 6.19 ; N, 9.07.

実測値: C, 61.82 ; H, 6.00 ; N, 9.16.

【０５０７】

実施例２２２：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ジメチルアミノ－エチルエステル

【化１０７】



【０５０８】

ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）中の実施例３５の化合物０．７３ｇ（１．５ミリモル）にＥＤＡＣ　ＨＣｌ０．３８ｇ（２．０ミリモル）、ＨＯＢＴ０．２７ｇ（２．０ミリモル）、次いでジメチルアミノ－プロパン－１－オール０．１８ｇ（２．０ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、水（２０ｍｌ）を添加し、酢酸エチル（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層をＮａＣｌ飽和水溶液（２×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。粗生成物をＥｔＯＡｃ中に固化させ、所望の化合物０．４９ｇ（収率：６０％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 545.3 $[M]^+$

CHN分析値(%)（$C_{30}H_{32}N_4O_6 \cdot 0.25\ H_2O$としての）：

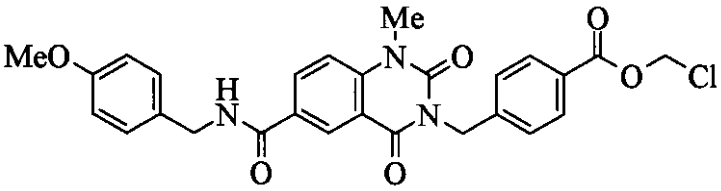
計算値: C, 65.62 ; H, 5.97 ; N, 10.20.

実測値: C, 65.62 ; H, 5.92 ; N, 10.23.

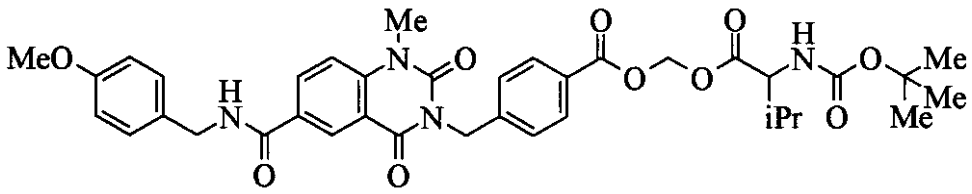
【０５０９】

実施例２２３：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸クロロメチルエステル

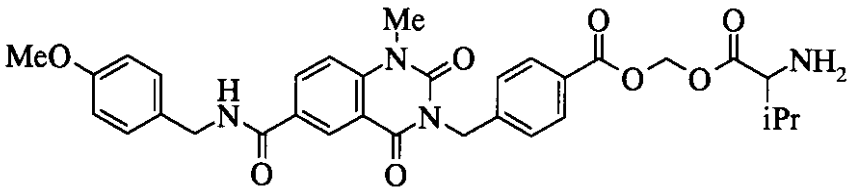
【化１０８】



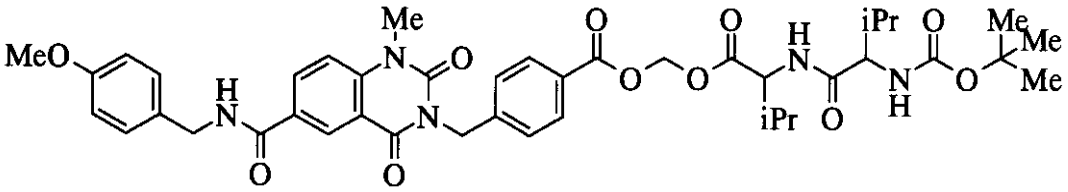
【０５１０】
ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）中の実施例３５の化合物１．０ｇ（２．１ミリモル）にジイソプロピルエチルアミン０．４７ｇ（３．６ミリモル）、次いでクロロ－ヨードメタン１．８６ｇ（１０．５ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜攪拌し、酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈する。有機層を水（１×１０ｍｌ）、ＮａＣｌ飽和水溶液（２×１０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。エーテル中に固化後、所望の化合物０．２９ｇ（収率：２６％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 522.2 $[M]^+$
CHN分析値（％）（$C_{27}H_{24}ClN_3O_6$としての）：
計算値: C, 62.13 ; H, 4.63 ; N, 8.05.
実測値: C, 62.08 ; H, 4.61 ; N, 7.95.
【０５１１】
実施例２２４：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－１－ブタノイルオキシメチルエステル
【化１０９】



【０５１２】
ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）中の実施例２２３の化合物０．３９ｇ（０．７５ミリモル）にジ－イソプロピルエチルアミン０．１２ｇ（０．９６ミリモル）、次いでｔ－ブトキシカルボニル－ロイシン０．２１ｇ（０．９６ミリモル）を添加する。混合物を１２時間６０～７０℃で一夜攪拌し、冷却し、酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈する。有機層を水（１×１０ｍｌ）、$NaHCO_3$５％水溶液（１×１０ｍｌ）、ＮａＣｌ飽和水溶液（１×１０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン溶離）により精製し、所望の化合物０．１４ｇ（収率：２５％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 701.3 $[M-Boc]^-$
CHN分析値（％）（$C_{37}H_{42}N_4O_{10}$としての）：
計算値: C, 61.97 ; H, 5.61 ; N, 6.70.
実測値: C, 61.58 ; H, 5.61 ; N, 6.70.
【０５１３】
実施例２２５：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－アミノ－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル塩酸塩
【化１１０】

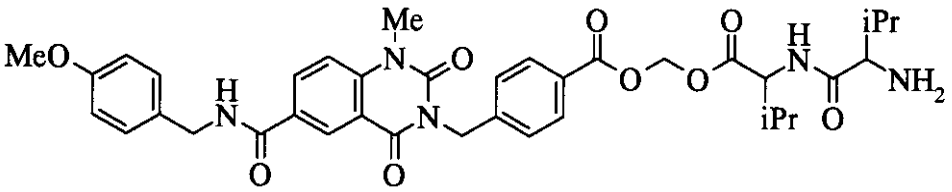


【０５１４】
ジオキサン（１０ｍｌ）中の実施例２２４の化合物０．１４ｇ（０．１９ミリモル）にエーテル（１０ｍｌ）中の１．０Ｍ　ＨＣｌを添加する。ＨＣｌガスを２分間バブリングし、次に混合物を室温で９０分間撹拌する。濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に磨砕した後、所望の化合物０．０３９ｇ（収率：３０％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 603.2 [M]$^+$
CHN分析値(％)（$C_{37}H_{42}N_4O_{10}$としての）：
計算値: C, 61.97 ; H, 5.61 ; N, 6.70.
実測値: C, 61.58 ; H, 5.61 ; N, 6.70.
【０５１５】
実施例２２６：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル
【化１１１】



【０５１６】
工程１：２－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－酪酸メチルエステル
ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）中のｔ－ブトキシカルボニル－ロイシン１．３ｇ（５．９ミリモル）にＥＤＡＣ　ＨＣｌ１．４ｇ（７．１ミリモル）、ＨＯＢＴ０．９５ｇ（７．１ミリモル）、次いでNH_2－Ｌｅｕ－ＯＭｅ１．０ｇ（５．９ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜撹拌し、水（２０ｍｌ）を添加し、酢酸エチル（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を$Na_2CO_3$１０％水溶液（１×１０ｍｌ）、ＮａＣｌ飽和水溶液（２×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。エーテル中に固化させ、所望の化合物１．０５ｇ（収率：５３％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 331.2 [M]$^+$
CHN分析値（％）（$C_{16}H_{30}N_2O_5$としての）：
計算値: C, 58.16 ; H, 9.15 ; N, 8.48.
実測値: C, 58.32 ; H, 9.24 ; N, 8.51.
【０５１７】
工程２：２－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－酪酸
メタノール／水／ＴＨＦ　３：１：１（１０ｍｌ）中の前記工程１で得られた化合物０．４ｇ（１．２ミリモル）にＬｉＯＨ　H_2O０．０６ｇ（１．４４ミリモル）を添加する。混合物を室温で一夜撹拌した。水（２０ｍｌ）と酢酸エチル（３０ｍｌ）間に分配する。層を分離し、水層を２Ｍ　ＨＣｌで酸性化する。生成物をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍｌ）で抽出し、ＮａＣｌ飽和水溶液（１×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。エーテル中に固化させ、所望の化合物０．２２ｇ（収率：５８％）を得る。

MS: m/z(APCI, AP+) 317.2 $[M]^+$
CHN分析値（%）（$C_{15}H_{28}N_2O_5$としての）：
計算値: C, 56.94 ; H, 8.92 ; N, 8.85.
実測値: C, 56.72 ; H, 8.89 ; N; 8.64.
【０５１８】
工程３：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル
ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）中の実施例２２３で得られた化合物０.２９ｇ（０.５６ミリモル）にジ－イソプロピルエチルアミン０.０９２ｇ（０.７２ミリモル）、次いで前記工程２で得られた化合物０.２３ｇ（０.７２ミリモル）、次にＮａＩ（触媒）を添加する。混合物を１８時間５０℃で一夜攪拌する。冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を$NaHCO_3$飽和水溶液（１×１０ｍｌ）、ＮａＣｌ飽和水溶液（３×１０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの混合物中に固化させ、所望の化合物０.２７ｇ（収率：６３％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 800.4 $[M-Boc]^-$
CHN分析値（%）（$C_{37}H_{42}N_4O_{10}$としての）：
計算値: C, 62.91 ; H, 6.41 ; N, 8.73.
実測値: C, 62.59 ; H, 6.44 ; N, 8.39.
【０５１９】
実施例２２７：４－［６－（４－メトキシ－ベンジルカルバモイル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル］－安息香酸２－（２－アミノ－３－メチル－ブタノイルアミノ）－３－メチル－ブタノイルオキシメチルエステル
【化１１２】



【０５２０】
ジオキサン（１０ｍｌ）中の実施例２２６の化合物０.２５ｇ（０.３１ミリモル）にエーテル（１０ｍｌ）中の１.０Ｍ　ＨＣｌを添加する。ＨＣｌガスを２分間バブリングし、次に混合物を室温で９０分間攪拌する。濃縮しＥｔＯＡｃ中に磨砕後、所望の化合物０.１２ｇ（収率：５５％）を得る。
MS: m/z(APCI, AP+) 702.0 $[M]^+$
CHN分析値（%）（$C_{37}H_{43}N_5O_9$としての）：
計算値: C, 63.33 ; H, 6.18 ; N, 9.98.
実測値: C, 62.99 ; H, 6.06 ; N; 9.72.
【０５２１】
実施例２２８～３４５：
これらの化合物は実施例１６８に記載した操作法、次いで実施例１６９の操作法を行なうことによって得られた。
【０５２２】
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－

１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

【０５２３】

３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－

４－イルメチル）－アミド
【０５２４】
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
【０５２５】
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］

ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
【０５２６】
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
【０５２７】
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３,４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－ピリド［３,４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４

－イルメチル）－アミド
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
【０５２８】
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
【０５２９】
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－メトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エ

トキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
【０５３０】
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－エトキシ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
【０５３１】
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）

－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ピリジン－３－イルメチル）－アミド
【０５３２】
３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－フルオロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド

３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド

【０５３３】

３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド

３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド

３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド

３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（６－アミノ－ピリジン－３－イルメチル）－アミド

３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－［２－（４－クロロ－フェノキシ）－エチル］－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

【０５３４】

３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

３－（３－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド および
３－（４－メトキシ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

【０５３５】

実施例３４５～４６１

これらの化合物は実施例１３１に記載した操作法によって得られた。

３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド

【０５３６】

３－（３－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メトキシ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）

－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５３７】
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５３８】
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル

）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸　（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５３９】
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４０】
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）

－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－ヒドロキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４１】
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４２】
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－ア

ミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４３】
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４４】
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチルアミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）

－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸　（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４５】
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸　（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（１－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４６】
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－ア

ミド
３－（４－ヨード－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－エトキシ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４７】
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸　（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－アミノ－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
【０５４８】
３－（３，４－ジフルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３，４－ジクロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（３－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミ

ド
３－（４－フルオロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド
３－（４－クロロ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド および
３－（４－ブロモ－ベンジル）－１－メチル－２,４－ジオキソ－１,２,３,４－テトラヒドロ－キナゾリン－６－カルボン酸（２－メチル－ピリダジン－４－イルメチル）－アミド

【０５４９】
実施例４６２
本発明の式（Ｉ）の化合物のインビトロ活性の評価
本発明の式（Ｉ）の化合物がマトリックスメタロプロテアーゼ１３を阻害する能力を、以下に記載するプロトコルに従ってそのIC_{50}値（酵素活性を５０％阻害するのに必要な濃度）を測定することにより評価した。
ＭＭＰ１３ＣＤチオペプトリド試験：チオペプトリド基質Ａｃ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－チオエステル－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＥｔの蛋白分解を一次スクリーンとして用いながらＭＭＰ１３阻害剤のIC_{50}値を測定した。１００μＬの反応混合物は、２.０％ＤＭＳＯ中、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１０ｍＭ$CaCl_2$、ｐＨ７.０（ＲＴ）、１ｍＭ５,５’－ジチオビス（２－ニトロ安息香酸）（ＤＴＮＢ）、１００μＭ基質、阻害剤、および、２.５ｎＭヒトコラゲナーゼ－３触媒ドメイン酵素を含有する。阻害剤は１００μＭ～０.５ｎＭでスクリーニングした。４０５ｎｍにおける吸光度の変化を１０～１５分間連続して室温でマイクロプレートリーダー上でモニタリングする。阻害された処理における対照の速度の比率を阻害剤濃度に対してプロットし、IC_{50}値を計算する。

【０５５０】
【表１】

表１

実施例	IC_{50} (μM)	実施例	IC_{50} (μM)
5	0.193	30	0.009
6	0.183	31	1.7
7	0.021	32	0.017
8	1.87	33	0.003
9	0.366	34	0.026
10	0.049	35	0.157
11	0.167	36	0.6
12	1.32	37	0.75
13	0.005	38b	0.004
14	0.057	39	0.001
15	2.25	40	0.028
16	0.042	41	0.029
17	0.012	42	0.031
18	0.051	43	0.011
19d	0.7	44	0.004
20	0.015	45	0.007
21	0.009	46	0.0025
22b	0.01	47	1.21
24	0.051	48	0.016
25	0.3	49	0.007
26	0.096	50	0.096
27	0.029	51	0.062
28	0.009	52	0.014
29	0.028		

【０５５１】
表１の結果を検討した結果、試験した本発明の生成物は効果的にマトリックスメタロプロテアーゼ１３を阻害することがわかった。
【０５５２】
上記したプロトコルを用いてＭＭＰ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ７、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１２およびＭＭＰ１４に対する本発明の化合物の活性も測定した。これらのＭＭＰに対して得られたIC_{50}値は１００μＭより高値であることが多かった。これらの結果は本発明の化合物が選択的なＭＭＰ１３阻害剤である事を示している。
【０５５３】
参考文献

MONTANA J. and BAXTER A., Current opinion in drug discovery and development, 2000, 3 (4), 353-361.
CLARK IM et al., Current opinion in anti-inflammatory and immunomodulatory investigational drugs, 2000, 2 (1), 16-25.

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064572 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 239/96, 401/12, 405/12, 409/12, 405/14, 409/14, 471/04, 403/12, 403/10, 410/10, 413/10, 401/06, A61K 31/5025, 31/505

(21) International Application Number: PCT/EP02/01979

(22) International Filing Date: 11 February 2002 (11.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/268,661 14 February 2001 (14.02.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: ANDRIANJARA, Charles [FR/FR]; 3, rue Auguste Daix, F-94260 Fresnes (FR). CHANTEL-BARVIAN, Nicole [US/US]; 1225 Olivia Avenue, Ann Arbor, MI 48104 (US). GAUDILLIERE, Bernard [FR/FR]; 28, rue de Zilina, F-92000 Nanterre (FR). JACOBELLI, Henri [FR/FR]; 65, avenue du Général de Gaulle, F-91550 Paray Vieille Poste (FR). ORTWINE, Daniel, Fred [/]; 3594 Oak Park Drive, Saline, MI 48176 (US). PATT, William, Chester [US/US]; 160 East Summit, Chelsea, MI 48118 (US). PHAM, Ly [US/US]; 1609 Buchanana SW, Grand Rapids, MI 49507 (US). KOSTLAN, Catherine, Rose [US/US]; 9876 Moon Road, Saline, MI 48176 (US). WILSON, Michael, William [US/US]; 3520 Charter Place, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(74) Agents: HIRSCH, Denise et al.; Pfizer Global Research and Development, Fresnes Laboratories, 3-9, rue de la Loge, B.P. 100, F-94265 Fresnes Cedex (FR).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,*

[Continued on next page]

WO 02/064572 A1

(54) Title: QUINAZOLINES AS MMP-13 INHIBITORS

(57) Abstract: A compound selected from those of formula (I): in which: R_1 represents a group selected from hydrogen, amino, alkyl, alkenyl, aminoalkyl, aryl, arylalkyl, heterocycle, and cycloalkylalkyl, optionally substituted, W represents oxygen, sulphur, or =N-R', in which R' is as defined in the description, X_1, X_2 and X_3 represent nitrogen or -C-R_6 in which R_6 is as defined in the description, Y represents oxygen, sulphur, -NH, or -N(C_1-C_6)alkyl, Z represents oxygen, sulphur, -NR_7- in which R_7 is as defined in the description, and optionally carbon atom, n is an integer from 1 to 8 inclusive, Z_1 represents -CR_8R_9 wherein R_8 and R_9 are as defined in the description, A represents aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic ring system, m is an integer from 0 to 7 inclusive, the group(s) R_3 is (are) is as defined in the description, R_5 represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, or a group of formula: in which Z_2, B, R_5, P and q are as defined in the description, optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, and medicinal products containing the same are useful as specific inhibitors of type-13 matrix metalloprotease.

WO 02/064572 A1

GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

QUINAZOLINES AS MMP-13 INHIBITORS

Field of the invention.

The present invention relates to novel substituted quinazolines which are useful for preparing medicinal products for treating complaints involving a therapy with a matrix metalloprotease-13 (MMP-13) inhibitor. These medicinal products are useful in particular for treating certain inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis or osteoarthritis, as well as certain proliferative conditions such as cancers.

Technological background of the invention.

Matrix metalloproteases (MMPs) are enzymes which are involved in the renewal of extracellular matrix tissue, such as cartilage, tendons and joints. MMPs bring about the destruction of the extracellular matrix tissue, which is compensated for, in a non-pathological physiological state, by its simultaneous regeneration.

Under normal physiological conditions, the activity of these extremely aggressive peptidases is controlled by specialized proteins which inhibit MMPs, such as the tissue inhibitors of metalloprotease (TIMPs).

Local equilibrium of the activities of MMPs and of TIMPs is critical for the renewal of the extracellular matrix. Modifications of this equilibrium which result in an excess of active MMPs, relative to their inhibitor, induce a pathological destruction of cartilage, which is observed in particular in rheumatoid arthritis and in osteoarthritis.

In pathological situations, an irreversible degradation of articular cartilage takes place, as is the case in rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis or osteoarthritis. In these pathologies, the cartilage degradation process predominates, leading to a destruction of the tissue and resulting in a loss of function.

At least twenty different matrix metalloproteases have been identified to date and are subdivided into four groups, the collagenases, the gelatinases, the stromelysins and the membrane-type MMPs (MT-MMPs), respectively.

Matrix metalloprotease-13 (MMP-13) is a collagenase-type MMP which constitutes the predominant collagenase observed during osteoarthritis, in the course of which pathology the chondrocyte directs the destruction of cartilage.

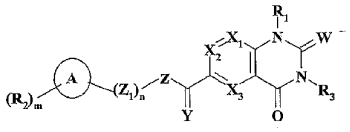
There is a need in the prior art for novel MMP inhibitors, more particularly for MMP-13 inhibitors, in order to prevent and/or correct the imbalance in the renewal of extracellular matrix tissue, such as arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, periodontal diseases, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, asthma, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), age-related macular degeneration (ARMD) and cancer.

MMP-inhibitor compounds are known. Most of these MMP-inhibitors are not selective for a single MMP, such as those described by Montana and Baxter (2000) or by Clark et al. (2000).

There is also a need in the prior art for novel inhibitors that are active on matrix metalloprotease-13, in order to enrich the therapeutic arsenal that can be used for treating pathologies associated with the destruction of the extracellular matrix and with cancer.

Summary of the invention

The invention relates to a substituted quinazoline of formula (I):



(I)

in which:

R_1 represents a group selected from :

- hydrogen, amino,
- (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, heterocycle, and 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from amino, (C_1-C_6)alkyl, cyano, halo(C_1-C_6)alkyl, $C(=O)OR_4$, OR_4 and SR_4, in which R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom, a sulphur atom, or a group =N-R', in which R' represents (C_1-C_6)alkyl, hydroxyl, or cyano,

X_1, **X_2** and **X_3** represent, independently of each other, a nitrogen atom or a group -C-R_6 in which R_6 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, and halogen,
with the proviso that not more than two of the groups X_1, X_2 and X_3 simultaneously represent a nitrogen atom,

Y represents a group selected from oxygen atom, sulphur atom, -NH, and -N(C_1-C_6)alkyl,

Z represents:

- an oxygen atom, a sulphur atom,
- or a group –NR_7 in which R_7 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl, and heteroaryl, and
- when Y is an oxygen atom, a sulphur atom, or a group -N(C_1-C_6)alkyl, Z optionally represents a carbon atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl, an aryl, an aryl(C_1-C_6)alkyl, an aromatic or non-aromatic heterocycle or a cycloalkyl,

n is an integer from 1 to 8 inclusive,

Z_1 represents –CR_8R_9 wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halogen, amino, OR_4, SR_4 or C(=O)OR_4 in which R_4 represents a hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one or more multiple bonds,
- and/or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,

- and when one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 is replaced with a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, then the group –C(=Y)-Z- optionally may be absent in the general formula (I),

A represents a group selected from :

- aromatic or non-aromatic, 5- or 6-membered monocycle comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and
- bicycle, composed of two aromatic or non-aromatic, 5- or 6-membered rings, which may be identical or different, comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

m is an integer from 0 to 7 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, NO_2, SCF_3, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:

- X_5 represents a group selected from oxygen, sulphur optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen substituted by hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,

- k is an integer from 0 to 3 inclusive,

- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

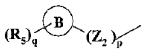
- X_4 represents a group selected from single bond, $-CH_2-$, oxygen atom, sulphur atom optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen atom substituted by hydrogen atom or (C_1-C_6)alkyl group,

- R_{12} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which

may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl and amino, and when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R_3 represents a group selected from:

- hydrogen,
- (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from amino, cyano, halo(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, -C(=O)$NR_{10}R_{11}$, -C(=O)OR_{10}, OR_{10}, and SR_{10}, in which R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, represent hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,
- and the group of formula :



✓ in which p is an integer from 0 to 8 inclusive,

✓ Z_2 represents -$CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, phenyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halogen, amino, OR_4, SR_4 and -C(=O)OR_4 in which R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, and

- when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one or more multiple bonds,
- and/or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl, or a carbonyl group,

✓ B represents a group selected from:

- an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered monocycle comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and

- a bicycle, composed of two aromatic or non-aromatic, 5- or 6-membered rings, which may be identical or different, comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

✓ q is an integer from 0 to 7 inclusive,

✓ the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-C(=O)OR_{18}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-R_{19}-C(=O)OR_{15}$, $-X_6-R_{20}$, and $-C(=O)-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ in which :

- X_7 represents a group selected from oxygen atom, sulphur atom optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen atom substituted by a hydrogen atom or a $(C_1$-$C_6)$alkyl group,

- k is an integer from 0 to 3 inclusive,

- k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,

- k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,

- R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and $(C_1$-$C_6)$alkyl,

- R_{18} represents a group selected from $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-R_{21}-NR_{15}R_{16}$, $-R_{21}-NR_{15}-C(=O)-R_{21}-NR_{16}R_{17}$, and $-C(=O)O-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ in which R_{21} represents a linear or branched $(C_1$-$C_6)$alkylene group, and R_{15}, R_{16} and R_{17} are as defined hereinbefore,

- R_{19} represents a $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl group,

- X_6 represents a group selected from single bond, $-CH_2-$, oxygen atom, sulphur atom optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen atom substituted by hydrogen atom or $(C_1$-$C_6)$alkyl group,

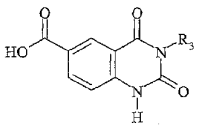
- R_{20} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring, which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, hydroxyl, oxo, cyano, tetrazole, amino, and $-C(=O)OR_4$ wherein R_4 represents hydrogen or $(C_1$-$C_6)$alkyl, and, when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

with the proviso that when X_1 represents a nitrogen atom, X_2 cannot represent a carbon atom substituted with a methyl group or with NH-CH_3,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention are useful as inhibitors, in particular as selective inhibitors, of the enzyme matrix metalloprotease-13 (MMP-13).

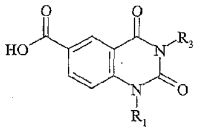
The invention also relates to compounds used mainly as intermediates for the synthesis of the compounds of formula (I). These intermediate compounds have the general formula (III) below:



(III)

in which R_3 has the same meaning as defined for the compound of formula (I).

The invention also relates to compounds used mainly as intermediates for the synthesis of the compound of formula (I), which have the general formula (IV) below:



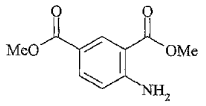
(IV)

in which R_1 et R_3 have the same meaning as for a compound of formula (I).

The invention also relates to a process for manufacturing the compound of formula (I) in which:

- R_2, R_3, Z_1, A, n and m are as defined in the compound of general formula (I),
- X_1, X_2, X_3 are each a group -C-R_6 in which R_6 represents a hydrogen atom,
- Y is O,
- Z is -N-R_7 in which R_7 is as defined in the compound of general formula (I),
- and W is O.

This process is characterized in that it comprises the reaction of a compound of formula (II):



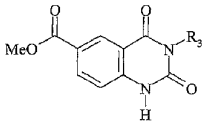
(II)

with pyridine and the compound of general formula (V):

O=C=N-R_3 (V)

in which R_3 is as defined above for the compound of formula (I),

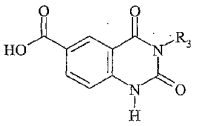
to give the compound of general formula (VI):



(VI)

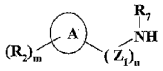
in which R_3 is as defined hereinbefore,

followed by reacting the compound of general formula (VI) in the presence of LiOH to give the compound of general formula (III) in which R_3 is as defined above.



(III)

In a subsequent step of the synthetic process, the compound of general formula (III) obtained above is reacted, in the presence of an acid activator such as O-[(ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU) with the compound of general formula (VII):

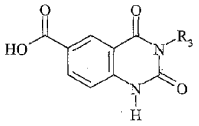


(VII)

in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, n and m are as defined above for the compound of formula (I), to give the compound of general formula (I) in which R_1 represents hydrogen, X_1, X_2 and X_3 are each -C-R_6 in which R_6 represents hydrogen atom, Y is O, Z is N-R_7, W is O, , and A, R_2, Z_1, n and m are as defined hereinbefore.

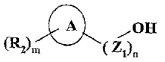
In particular, when W is O, Y is O and Z is O, the compounds of formula (I) corresponding to this definition may be obtained by reacting a compound of general formula (III):

10



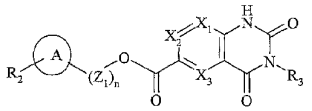
(III)

in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I),
with a compound of general formula (XVI):



(XVI)

in which Z_1, A, R_2, n and m are as defined in the compound of general formula (I),
to give a compound of general formula (XVII):

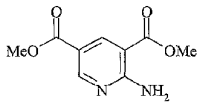


(XVII)

in which A, R_2, R_3, Z_1 m and n are as defined for the compound of general formula (I), and X_1, X_2, and X_3 are each -C-R_6 in which R_6 represents hydrogen atom,

followed by reacting the compound of formula (XVII), in presence of a base, with the compound of general formula (VIII), X-R_1, in which R_1 is as defined for the compound of formula (I) and X is a leaving group such as halogen,
to give the compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are each –C-R_6 in which R_6 is as defined hereinbefore, W is O, Y is O, Z is O, and R_1, R_2, R_3, Z_1, A, n and m are as defined hereinbefore.

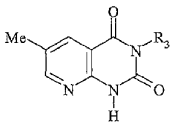
In particular, when X_2 and X_3 are each –C-R_6 in which R_6 represents hydrogen atom , X_1 is N, Z is O and Y is O, the compounds of formula (I) corresponding to this definition may be obtained by reacting a compound of general formula (XIX):



(XIX)

with pyridine and a compound of general formula O=C=N-R_3 (V) in which R_3 is as defined in the compound of formula (I),

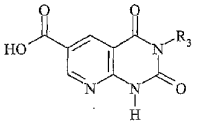
to give a compound of general formula (XX):



(XX)

in which R_3 is as defined hereinbefore,

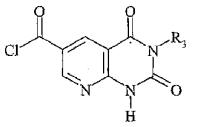
followed by reacting the compound of general formula (XX) in the presence of $KMnO_4$ to give the compound of general formula (XXI):



(XXI)

in which R_3 is as defined hereinbefore,

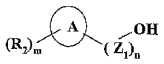
followed by reacting a compound of general formula (XXI) in the presence of $SOCl_2$ and $CHCl_3$ to give the compound of general formula (XXII):



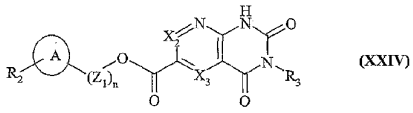
(XXII)

in which R_3 is as defined hereinbefore,

followed by reacting the compound of formula (XXII) with the compound of general formula (XVI):


(XVI)

in which A, R_2, Z_1, n and m are as defined in the compound of formula (I),
to give the compound of general formula (I):


(XXIV)

in which A, R_2, R_3, Z_1 m and n are as defined hereinbefore, X_2 and X_3 are each -C-R_6 in which R_6 is as defined hereinbefore, and R_3 are as defined for the compound of general formula (I).

The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable excipient.

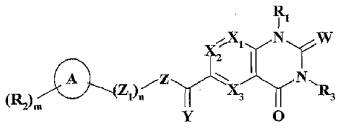
The invention also relates to the use of a compound of formula (I) for the preparation of a medicinal product intended for treating a disease or complaint involving therapy by inhibition of matrix metalloprotease, and more particularly of type-13 matrix metalloprotease (MMP-13).

The invention also relates to a method for treating a disease or complaint involving a therapy by inhibition of matrix metalloprotease, and more particularly MMP-13, the said method comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a patient.

Detailed description of the invention

The Applicant has identified according to the invention novel compounds that are matrix metalloprotease inhibitors, and more specifically novel compounds that are MMP-13 inhibitors.

One subject of the invention is thus a substituted quinazoline of formula (I):



(I)

in which R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, X_3, W, Y, Z, Z_1, n and m are as defined hereinbefore in the compound of general formula (I),

optionally the racemic fo rms thereof, isomers forms thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention relates particularly to the compounds of general formula (I) in which:

- R_1 represents hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl or 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,
- W represents an oxygen atom or a sulphur atom,
- X_1 represents a nitrogen atom or -C-R_6 in which R_6 represents a hydrogen atom,
- X_2 and X_3 represent each -C-R_6 in which R_6 represents a hydrogen atom,
- Y represents an oxygen atom,
- Z represents an oxygen atom or -NR_7 in which R_7 represents a hydrogen atom.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which:

- n is an integer from 1 to 6 inclusive,

- Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 represents a hydrogen atom and R_9 represents a hydrogen atom or a methyl group, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains a double bond,

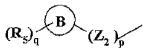
- or, one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, or a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygens,

- A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, piperidyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, benzofurazanyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, and indolyl,

- m is an integer from 0 to 7 inclusive,

- the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:
  - ✓ X_5 represents O, S or NH,
  - ✓ k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - ✓ R_{10} and R_{11}, identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
  - ✓ X_4 represents $-CH_2-$, or an oxygen atom,
  - ✓ R_{12} represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl and amino.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which R_3 represents hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or the group of formula:



- ✓ in which p is an integer from 0 to 3 inclusive,
- ✓ Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, methyl, or phenyl, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one double bond,

- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl, or a carbonyl group,

✓ B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl and indolyl,

✓ q is an integer from 0 to 3 inclusive,

✓ the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$ in which :

- X_7 is S, O or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
- k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
- R_{15}, R_{16} and R_{17}, identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

The invention relates more particularly to the compounds of general formula (I) in which:
R_1 represents a group selected from:

- hydrogen, amino,
- (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, heterocycle, and 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from amino, (C_1-

C_6)alkyl, cyano, halo(C_1-C_6)alkyl, C(=O)OR_4, OR_4 and SR_4, in which R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom, a sulphur atom, or a group =N-R', in which R' represents (C_1-C_6)alkyl, hydroxyl, or cyano,

X_1 represents a nitrogen atom or a group -C-R_6 in which R_6 represents hydrogen atom, X_2 and X_3 represent, independently of each other, a group -C-R_6 in which R_6 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, amino, hydroxyl and halogen,

Y represents an oxygen atom,

Z represents an oxygen atom, or a group $-NR_7$ in which R_7 represents a group selected from hydrogen, and (C_1-C_6)alkyl,

n is an integer from 1 to 6 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl and hydroxyl, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one or more multiple bonds,
- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,

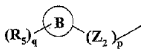
A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, benzofurazanyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, and indolyl,

m is an integer from 0 to 3 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:

- X_5 represents O, S or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
- X_4 represents $-CH_2-$, or an oxygen atom,
- R_{12} represents phenyl which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, and hydroxyl,

R_3 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, and the group of formula :



- ✓ in which p is an integer from 0 to 6 inclusive,
- ✓ Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, and hydroxy, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one or more multiple bonds,
  - or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,
- ✓ B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl and indolyl,
- ✓ q is an integer from 0 to 3 inclusive,

- ✓ the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-X_6-R_{20}$ in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
  - R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
  - X_6 represents a single bond, $-CH_2-$, an oxygen atom or a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atom,
  - R_{20} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring, which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl, and amino, and, when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which:

R_1 represents a group selected from hydrogen, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, and 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom, or a sulphur atom,

X_1 represents a nitrogen atom or a –CH group,

X_2 and X_3 represent a-CH group,

Y represents a group selected from oxygen atom, sulphur atom, -NH, and -N(C_1-C_6)alkyl,

Z represents an oxygen atom or a -NH group,

n is an integer from 1 to 3 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl and hydroxy, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one double bond,
- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a –NH group,

A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl and indolyl,

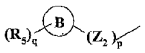
m is an integer from 0 to 3 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4$-R_{12} in which:

- X_5 represents O, S or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
- X_4 represents $-CH_2-$, or an oxygen atom,

- R_{12} represents phenyl which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, and hydroxyl,

R_3 represents a group selected from methyl and the group of formula :



- ✓ in which p is an integer from 0 to 3 inclusive,
- ✓ Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, and hydroxy, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one double bond,
  - or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,
- ✓ B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl and indolyl,
- ✓ q is an integer from 0 to 3 inclusive,
- ✓ the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-X_6-R_{20}$ in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,

- R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
- X_6 represents a single bond, $-CH_2-$, an oxygen atom or a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atom,
- R_{20} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring, which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl, and amino, and, when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which:
R_1 represents hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom,

X^1 represents -CH group or nitrogen atom ,and X^2 and X^3 represent each -CH group;

Y represents an oxygen atom,

Z represents an oxygen atom or a -NH group,

n is an integer from 1 to 3 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen and methyl, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one double bond,
- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a –NH group,

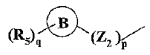
A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, and 1,3-benzodioxolyl,

m is an integer from 0 to 3 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, in which:

- X_5 represents O, S or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

R_3 represents the group of formula :



- ✓ in which p is an integer from 0 to 3 inclusive,
- ✓ Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, and methyl, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one double bond,
  - or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,
- ✓ B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, and 1,3-benzodioxolyl,
- ✓ q is an integer from 0 to 3 inclusive,

- ✓ the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
  - R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which R_1 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_6)alkyl group.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which W represents an oxygen atom, Y represents an oxygen atom, Z represents a NH group, Z_1 represents a methylene group, and n is equal to one.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which X_1 represents a –CH group or a nitrogen atom, and X_2 and X_3 represent each a-CH group.

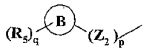
The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which X_1 and X_3 represent each a –CH group, and X_2 represents a –CH group or a nitrogen atom.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which X_1 and X_3 represent each a -CH group, and X_2 represents a nitrogen atom.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which A represents a group selected from phenyl, pyridyl, 1,3-benzodioxolyl and benzofurazanyl, m is equal to

0 or 1, and R_2 represents a group selected from (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, halogen, and (C_1-C_6)thioalkoxy.

The invention also relates to the compounds of general formula (I) in which R_3 represents a group of formula :



in which:

p is equal to one,

Z_2 represents a methylen group,

B represents a group selected from phenyl, pyridyl, 1,3-benzodioxolyl, and benzofurazanyl,

q is an integer from 0 and 2 inclusive,

and R_5 represents a group selected from halogen, CN, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-X_6-R_{20}$ and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, in which :

k is an integer from 0 to 1 inclusive,

k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,

R_{15} and R_{16}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

X_6 represents a single bond,

R_{20} represents a 5-menbered heterocyclic ring comprising from 3 to 4 heteroatoms selected from oxygen and nitrogen and optionally substituted by a methyl group or an oxo group.

Among the groups defined above, the following substituents are particularly preferred:

- halogen: F, Cl, Br, I, preferably F, Br and Cl;
- (C_1-C_6)alkyl: linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms;
- (C_1-C_6)alkoxy: linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms;

- (C_3-C_6)alkenyl: containing from 3 to 6 and preferably 3 or 4 carbon atoms, more particularly allyl;
- (C_3-C_6)alkynyl: containing from 3 to 6 and preferably 3 or 4 carbon atoms, more particularly propargyl;
- aryl: containing from 5 to 10 and preferably 5 or 6 carbon atoms;
- heteroaryl: aryl group interrupted with one or several hetero atom selected from nitrogen, oxygen and sulphur. The term "interrupted" means that the hetero atom can replace a carbon atom of the ring. Examples of such groups containing a heteroatom are, inter alia, thienyl, pyridyl, benzofurazanyl;
- heterocycle: an aromatic or non-aromatic, 5-or 6-membered monocycle comprising from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur.
- aryl(C_1-C_6)alkyl in which the alkyl contains from 1 to 6 and preferably from 1 to 4 carbon atoms;
- cycloalkyl: containing from 3 to 8 and preferably from 3 to 6 carbon atoms,
- cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl in which the alkyl contains from 1 to 6-and preferably from 1 to 3 carbon atoms and the cycloalkyl contains from 3 to 6 carbon atoms.
- multiple bond represent a double bond or a triple bond.

Among the compounds of the present invention that are preferred are the compounds described below in Examples 1 to Example 227.

More particularly, the preferred compounds of the present invention are compound of formula (I) which are:

- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide
- 4-[6-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemicalcium salt
- Methyl 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate
- 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- Methyl 2-hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate
- 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide
- 4-{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid
- 2-Hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- Methyl 4-[6-(3-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate
- Methyl 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate
- 1-Methyl-3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 1-Methyl-3-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H]-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

- 1-{4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(4-Dimethylcarbamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 1-Methyl-3-[4-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide
- Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide
- 1-Methyl-3-(4-methylcarbamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 4-[6-(4-Hydroxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- Methyl 4-[6-(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate
- 3-(4-Chlorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide
- 1-Methyl-3-[4-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

- 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide
- 4-Pyridylmethyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate
- Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(4-Amino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 1-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 2-Methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoyl-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide
- 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide
- 2-Methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid
- 3-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy benzylamine

- 4-[1-Ethyl-6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide
- 3-(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 4-[1-Methyl-6-(4-methylsulfanyl-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 4-{6-[(Benzofurazan-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid
- Methyl 2-methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate
- 3-(4-Acetylamino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide
- 3-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate
- {4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetic acid
- (4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-phenyl)-acetic acid
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide
- Methyl {4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetate
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide
- 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

- 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- Methyl 4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate
- 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemimagnesium salt
- Example 164: 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid
- 3-[4-(N-methylsulfonylamino)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- Ethyl 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate
- 3-(4-Dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- and 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide.

The invention also relates to the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I). A review of the pharmaceutically acceptable salts will be found in J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66:1-19. However, the expression "pharmacologically acceptable salts of a compound of formula (I) with a basic function" means the addition salts of the compounds of formula (I) formed from non-toxic mineral or organic acids such as, for example, hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, nitric acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, citric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, benzoic acid, fumaric acid, toluenesulphonic acid, isethionic acid and the like. The various quaternary ammonium salts of the compounds of formula (I) are also included in this category of

compounds of the invention. In addition, the expression "pharmacologically acceptable salts of a compound of formula (I) with an acid function" means the usual salts of the compounds of formula (I) formed from non-toxic mineral or organic bases such as, for example, the hydroxides of alkali metals and of alkaline-earth metals (sodium, potassium, magnesium and calcium), amines (dibenzylethylenediamine, trimethylamine, piperidine, pyrrolidine, benzylamine and the like) or quaternary ammonium hydroxides such as tetramethylammonium hydroxide.

As mentioned above, the compounds of formula (I) of the present invention are matrix metalloprotease inhibitors, and more particularly inhibitors of the enzyme MMP-13.

In this respect, their use is recommended in the treatment of diseases or complaints involving a therapy by MMP-13 inhibition. By way of example, the use of the compounds of the present invention may be recommended during the treatment of any pathology in which a destruction of extracellular matrix tissue is involved, and most particularly pathologies such as arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, periodontal diseases, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), age-related macular degeneration (ARMD) and certain cancers.

Selectivity of the compounds of formula (I) for the enzyme MMP-13

Most of the matrix metalloprotease inhibitors described in the prior art are non-selective inhibitors, capable of simultaneously inhibiting several matrix metalloproteases. For example, compounds such as CGS-27.023A and AG-3340 (Montana and Baxter (2000)) inhibit both MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-13, i.e. these compounds of the prior art inhibit MMPs of both collagenase, gelatinase and stromelysin type.

It has been shown according to the invention that compounds of general formula (I) are selective inhibitors of MMP-13. "Selective inhibitors of MMP-13" refers to a compound of formula (I) which have an IC_{50} for MMP-13 at least 5 time lower than the IC_{50} for a MMP distinct from MMP-13, and preferably at least 10 times, 15 times, 20 times, 30 times, 40 times, 50 times, 100 times or 1000 times lower than the IC_{50} value for a MMP distinct from MMP-13.

A MMP distinct from MMP-13 refers preferably to a matrix metalloprotease selected from MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 and MMP-14.

In particular, it has been shown according to the invention that the compounds of general formula (I), and more particularly the family of compounds given as examples in the present description, have an IC_{50} value for the enzyme MMP-13 which is often 1 000 times lower than the value of their IC_{50} for other matrix metalloproteases, in particular MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 and MMP-14.

The result of this is that the compounds of general formula (I) according to the invention are particularly useful in the treatment of complaints mainly associated with a physiological imbalance between the MMP-13 enzymes and their natural tissue inhibitors.

PHARMACEUTICAL FORMULATION OF THE COMPOUNDS OF THE INVENTION

A subject of the present invention is also a pharmaceutical composition comprising a compound of general formula (I) as defined above and a pharmaceutically acceptable excipient.

The invention also relates to the use of a compound of general formula (I) as defined above for the preparation of a medicinal product intended for treating a disease or complaint involving therapy by inhibition of matrix metalloprotease, and more particularly a disease or complaint involving therapy by inhibition of type-13 matrix metalloprotease (MMP-13) such as arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, periodontal diseases, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), age-related macular degeneration (ARMD) and cancers.

The invention also relates to a method for treating a pathology associated with an imbalance in the activity of MMPs, and more specifically of MMP-13, the said method comprising a step during which a pharmaceutically effective amount of an MMP-inhibitor compound according to the invention, or a pharmaceutical composition containing this compound, is administered to a patient requiring such a treatment.

Among the various pathologies associated with an imbalance in MMP activity, an MMP-13-inhibitor compound of general formula (I) according to the invention is particularly useful for treating all pathologies brought about by a degradation of extracellular matrix tissue, and more particularly for treating rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, periodontal diseases, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), age-related macular degeneration (ARMD) and cancer.
In an entirely preferred manner, a compound of general formula (I) as defined according to the invention will be used, preferably to treat arthritis, osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

The compounds of the invention are administered in the form of compositions that are suitable for the nature and gravity of the complaint to be treated. The daily dosage in man is usually between 2 mg and 1 g of product which may be absorbed in one or more dosage intakes. The compositions are prepared by methods that are common to those skilled in the art and generally comprise 0.5% to 60% by weight of active principle (compound of formula I) and 40% to 99.5% by weight of pharmaceutically acceptable vehicle.

The compositions of the present invention are thus prepared in forms that are compatible with the desired route of administration. By way of example, the following pharmaceutical forms may be envisaged, although the list given below is not limiting:

1) Forms for oral administration:

Drinkable solutions, suspensions, sachets of powder for drinkable solution, sachets of powder for drinkable suspension, gastro-resistant gel capsules, sustained-release forms, emulsions, HPMR capsules or gel capsules, lyophilizates to be melted under the tongue.

2) Forms for parenteral administration:

Intravenous route:

Aqueous solutions, water/cosolvent solutions, solutions using one or more solubilizing agents, colloidal suspensions, emulsions, nanoparticulate suspensions which can be used for the injection of sustained-release forms, dispersed forms and liposomes.

Subcutaneous/intramuscular route:

In addition to the forms which can be used intravenously and which can also be used for the subcutaneous and intramuscular routes, other types of forms such as suspensions, dispersed forms, sustained-release gels and sustained-release implants may also be used.

3) Forms for topical administration:

Among the most common topical forms that are distinguished are creams, gels (aqueous phases gelled with polymers), patches, which are dressings to be stuck directly onto the skin and which can be used to treat dermatosis without percutaneous penetration of the active substance, sprays, emulsions and solutions.

4) Forms for pulmonary administration

Forms such as solutions for aerosols, powders for inhalers and other suitable forms are distinguished in this category.

5) Forms for nasal administration:

This especially relates herein to solutions for drops.

6) Forms for rectal administration:

Suppositories and gels will be selected, inter alia.

It is also possible to envisage using forms allowing the administration of ophthalmic solutions or allowing the vaginal administration of the active principle.

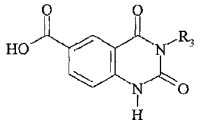
Another important category of pharmaceutical form which may be used in the context of the present invention relates to forms for improving the solubility of the active principle. By way of example, it may be envisaged to use aqueous solutions of cyclodextrin, and more particularly forms comprising hydroxypropyl-β-cyclodextrin. A detailed review of this type of pharmaceutical form is presented in the article published under the reference

Journal of Pharmaceutical Sciences, 85 (11), 1142-1169 (1996), and incorporated into the present patent application by reference.

The various pharmaceutical forms recommended above are described in detail in the book "Pharmacie galénique" by A. Lehir (published by Masson, 1992 (6th edition)), which is incorporated into the present patent application by reference.

INTERMEDIATE COMPOUNDS

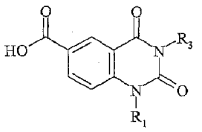
The present invention also relates to an intermediate compound of general formula (III)



(III)

in which R^3 has the same meaning as for the compound of general formula (I).

According to another aspect, the present invention also relates to an intermediate compound of general formula (IV):



(IV)

in which R_1 and R_3 have the same meaning as that defined above for the compound of general formula (I).

PROCESSES FOR SYNTHESIZING THE COMPOUNDS OF GENERAL FORMULA (I)

Throughout this application the following abbreviations have the meanings listed below:

DEAD: Diethyl azodicarboxylate

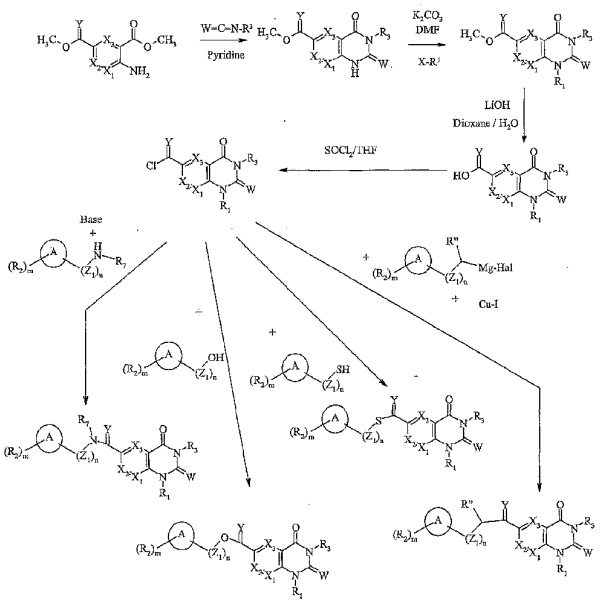
DIPEA: *N,N*-diisopropylethylamine

DMF: *N,N*-dimethylformamide
NMP: 1-methyl-2-pyrrolidinone
THF: tetrahydrofuran
TOTU: O-[(ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
EDCI: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
HOBT: 1-hydroxybenzotriazole hydrate

The compounds according to the present invention can be obtained by carrying out several synthetic processes. Some of these synthetic processes are described below:

A) General process:

A general process for the synthesis of the compounds of general formula (I) is described in the following scheme:

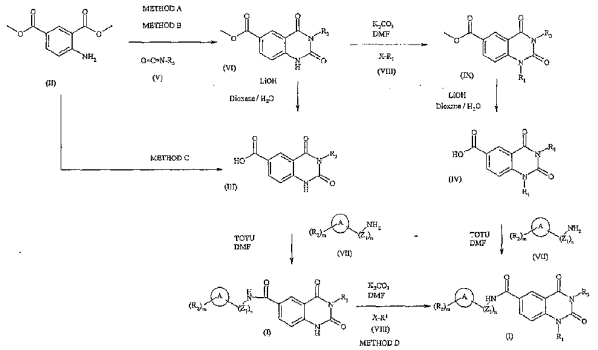


in which R_7 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, R'' is (C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aromatic or non-aromatic heterocycle or cycloalkyl, and R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, X_3, A, W, Y, Z_1, n and m have the same meaning as that defined above for the compound of formula (I).

B) Synthetic process No. 1

The compounds of the present invention may be obtained firstly by the method represented in Scheme 1 below.

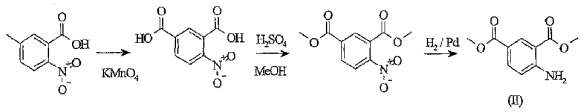
Scheme 1



in which each of the generic substituents is as defined for the compound of general formula (I).

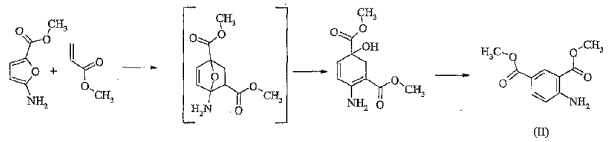
The intermediate compound of formula (II) which constitutes the starting material for the synthetic process illustrated by Scheme 1 above may be prepared in accordance with Scheme 2 below:

Scheme 2



The intermediate compound of formula (II) which constitutes the starting material in the process to synthesize the compounds of general formula (I) according to the invention as illustrated in Scheme 1 above may also be prepared according to the process illustrated in Scheme 3 below.

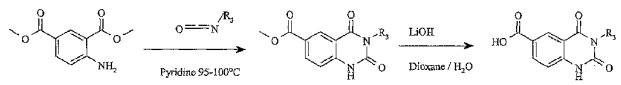
Scheme 3



(II)

The compound of general formula (III) may be prepared, in accordance with the process described in Scheme 1 above, from the compound of formula (II), according to the synthetic Scheme 4 (Method A) below:

Scheme 4 / Method A

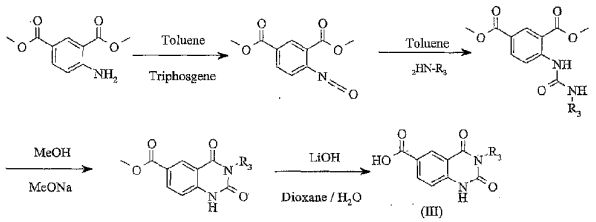


(III)

in which R_3 is as defined above for the compound of general formula (I).

According to another aspect, the intermediate compound of formula (III) may be prepared, in accordance with the synthetic process illustrated in Scheme 1 above, according to Method B, as illustrated in Synthetic Scheme 5 below:

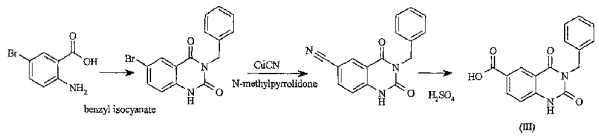
Scheme 5 / Method B



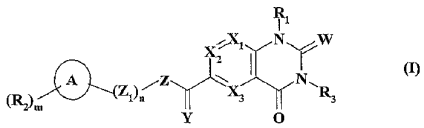
in which R_3 is as defined for the compound of general formula (I).

According to yet another aspect, an intermediate compound of general formula (III), in which R_3 is a benzyl radical, may be obtained, in accordance with the synthetic process illustrated in Scheme 1 above, according to Method C illustrated in Synthetic Scheme 6 below:

Scheme 6 / Method C



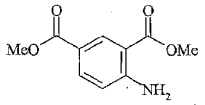
Consequently, a subject of the invention is also a process for manufacturing a compound of general formula (I):



(I)

in which R_1, R_2, R_3, Z_1, A, n and m are as defined in the summary of the invention, X_1, X_2 and X_3 are CH, Y is O, Z is N-R_7 and W is O,

the said process being characterized in that it comprises the reaction of a compound of formula (II):

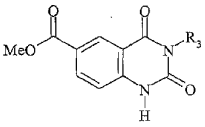


(II)

with pyridine and the compound of general formula (V):

$$O=C=N-R_3, \qquad (V)$$

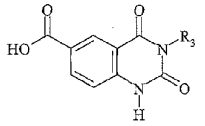
in which R_3 is as defined in the summary of the invention, to give the compound of general formula (VI):



(VI)

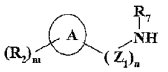
in which R_3 is as defined hereinbefore,

followed by reacting the compound of general formula (VI) in the presence of LiOH to give the compound of general formula (III) in which R_3 is as defined in the summary of the invention.



(III)

The above process is also characterized in that the compound of general formula (III) in which R_3 is as defined for the compound of general formula (I), is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of general formula (VII):

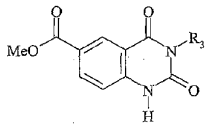


(VII)

in which R_7 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, aryl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined for the compound of general formula (I),

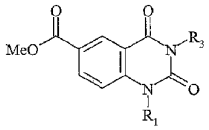
to give the compound of general formula (I) in which R_1 represents H, X_1, X_2 and X_3 are CH, Y is O, Z is N-R_7, W is O, and A, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined hereinbefore.

The present invention also relates to a process for manufacturing a compound of general formula (I) in which R_1, R_2, R_3, A, Z_1, m and n are as defined for the compound of general formula (I), X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is N-R_7,
the said process being characterized in that a compound of general formula (VI):



(VI)

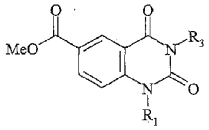
in which R_3 is as defined in the summary of the invention,
is reacted, in the presence of a base, with compound (VIII) of general formula X-R_1, in which R_1 is as defined in the summary of the invention and X is a leaving group such as halogen, to give the compound of general formula (IX):



(IX)

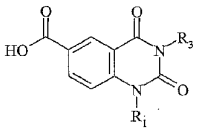
in which R_1 and R_3 are as defined hereinbefore.

The above process is also characterized in that the compound of general formula (IX):



(IX)

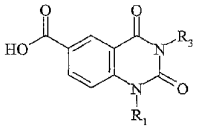
is reacted in the presence of LiOH to give the compound of general formula (IV):



(IV)

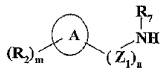
in which R_1 and R_3 are as defined hereinbefore.

The above process is also characterized in that the compound of general formula (IV):



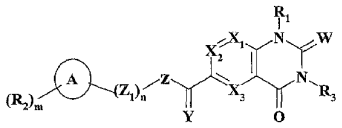
(IV)

in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I),
is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of general formula (VII)



(VII)

in which R_7 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, aryl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention, to give the compound of general formula (I):

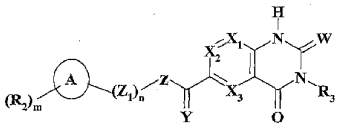


(I)

in which R_1, R_2, R_3, A, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention, X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is N-R_7.

Another subject of the present invention is a process for manufacturing the compound of general formula (I) in which R_1, R_2, R_3, W, X_1, X_2, X_3, A, Z_1, m and n are as defined for

the compound of general formula (I), Y is O and Z is N-R_7, characterized in that a compound of general formula (I) in which R_1 is H,

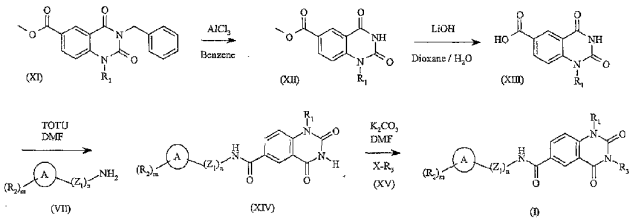


is reacted, in the presence of a base, with a compound (VIII) of general formula X-R_1, in which R_1 is as defined in the summary of the invention and X is a leaving group such as halogen, to give the compound of general formula (I) in which R_1 is as defined in the summary of the invention.

C. Synthetic process No. 2

The compounds of the present invention can also be obtained by the method represented in Scheme 7 below:

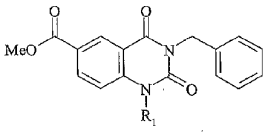
Scheme 7



in which each of the generic substituents is as defined for the compound of general formula (I).

The present invention also relates to a process for manufacturing a compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, Z is N-R_7, R_1, R_3, A, R_2, Z_1, m

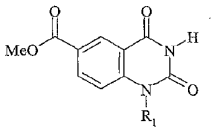
and n are as defined for the compound of general formula (I) characterized in that a compound of general formula (XI):



(XI)

in which R_1 is as defined hereinbefore,

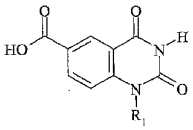
is reacted with $AlCl_3$ in a solvent such as benzene, to give the compound of general formula (XII):



(XII)

in which R_1 is as defined hereinbefore.

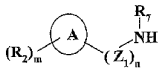
The process for manufacturing a compound of general formula (I) above is also characterized in that it comprises a step in which the compound of general formula (XII) is reacted in the presence of LiOH and a mixture of dioxane/H_2O to give the compound of general formula (XIII):



(XIII)

in which R_1 is as defined hereinbefore.

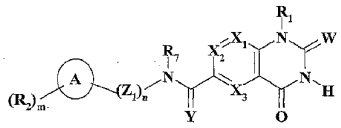
The process for manufacturing a compound of general formula (I) above is also characterized in that it comprises a step in which the compound of general formula (XIII) is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU with the compound of general formula (VII):



(VII)

in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,

to give the compound of general formula (XIV) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, and R_7, R_1, A, R_2, Z_1, m and n are as defined hereinbefore:



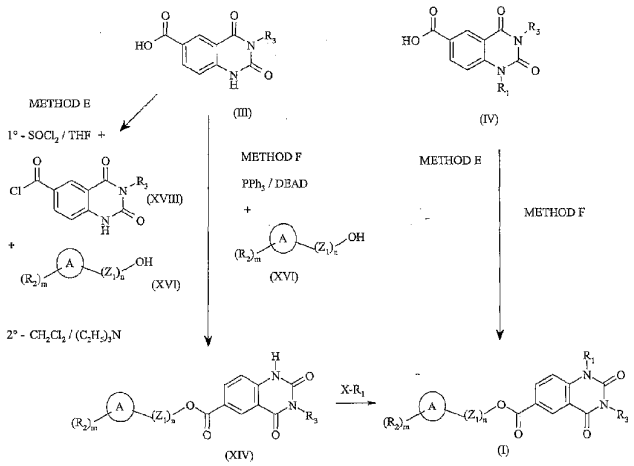
(XIV)

The process for manufacturing a compound of general formula (I) above is also characterized in that it comprises a step in which the compound of general formula (XIV) is reacted with compound (XV) of general formula X-R_3, in which R_3 is as defined in the summary of the invention and X is a leaving group such as halogen, to give the compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, Z is N-R_7, and R_7, R_1, A, R_2, Z_1, m and n are as in the compound of genral formula (I).

D. Preparation process No. 3

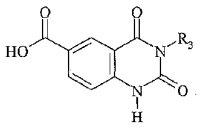
The compounds of general formula (I) of the present invention may also be obtained by the method represented in Scheme 8 below:

Scheme 8



In this scheme, each generic substituent is as defined for the compound of general formula (I) above.

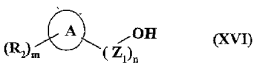
Thus, the present invention also relates to a process for manufacturing a compound of general formula (I) as defined above in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is O, characterized in that a compound of general formula (III):



(III)

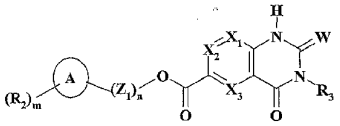
in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I),

is reacted with a compound of general formula (XVI):



(XVI)

in which and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the compound of general formula (I), to give a compound of general formula (XVII):



(XVII)

in which A, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention, X_1, X_2 and X_3 are CH, and W is O.

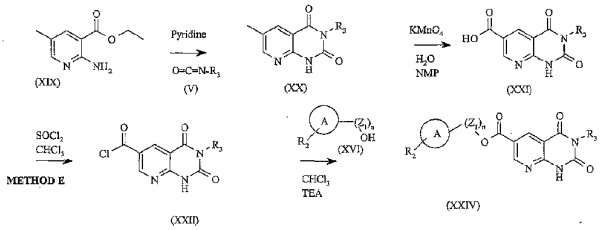
According to the process for manufacturing a compound of general formula (I) above, the said process also comprises a step in which the compound of formula (XVII) is reacted, in the presence of a base, with compound (VIII) of general formula X-R_1, in which R_1 is as defined in the summary of the invention and X is a leaving group such as halogen, to give the compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, Z is O, and A, R_2, R_3, R_1, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention

The present invention also relates to a process for manufacturing a compound of general formula (I) as defined above, characterized in that it comprises a step in which a compound of general formula (IV) is reacted with a compound of general formula (XVI) to give a compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is O.

E. Preparation process No. 4

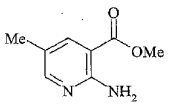
The compounds of the present invention, and most particularly the compounds of the invention which constitute pyridine esters, may be obtained by the method represented in Scheme 9 below:

Scheme 9



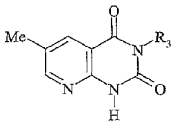
in which each of the generic substituents on the intermediate compounds has the same meaning as for the compound of general formula (I) as defined in the summary of the invention.

Consequently, a subject of the present invention is also a process for manufacturing a compound of general formula (I) in which X_2 and X_3 are CH, X_1 is N, Z is O and Y is O, characterized in that the said process comprises a step in which a compound of general formula (XIX):



(XIX)

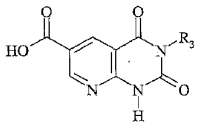
is reacted with pyridine and a compound (V) of general formula O=C=N-R_3 in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I),
to give a compound of general formula (XX):



(XX)

in which R_3 is as defined hereinbefore.

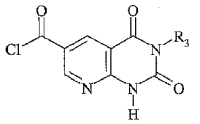
The process for manufacturing a compound of general formula (I) above is also characterized in that it comprises a step in which the compound of general formula (XX) is reacted in the presence of $KMnO_4$ to give the compound of general formula (XXI):



(XXI)

in which R_3 is as defined hereinbefore.

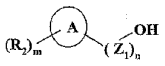
The above process is also characterized in that it comprises a step in which a compound of general formula (XXI) is reacted in the presence of $SOCl_2$ and $CHCl_3$ to give the compound of general formula (XXII):



(XXII)

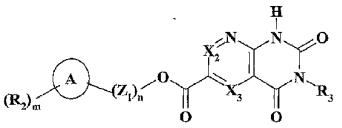
in which R_3 is as defined hereinbefore.

The process for manufacturing a compound of general formula (I) according to the invention is also characterized in that it comprises a step in which the compound of formula (XXII) is reacted with the compound of general formula (XVI):



(XVI)

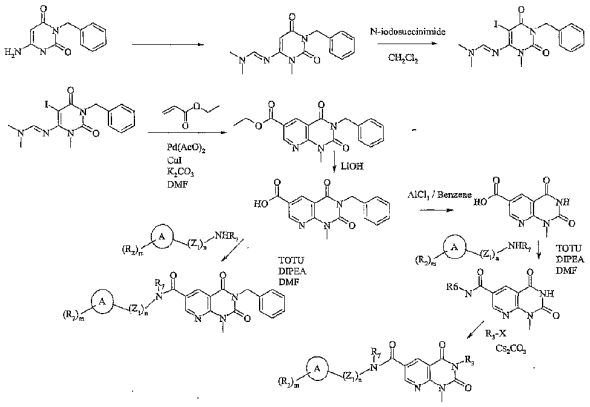
in which A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the compound of general formula (I), to give the compound of general formula (XXIV) in which X_2 and X_3 are CH and A, n, m, Z_1, R_2 and R_3 are as defined in the summary of the invention/



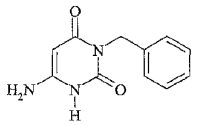
(XXIV)

The compounds of the present invention which constitute pyridine amide can also be obtained by the method represented in scheme 10 below:

Scheme 10

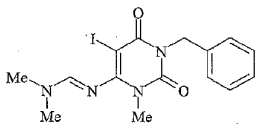


Consequently, a subject of the present invention is also a process for manufacturing a compound of genral formaula (I) in which X_2 and X_3 are CH, X_1 is N, Z is $-NR_7$ in which R_7 is as defined in the compound of formual (I), W is O, and Y is O, characterized in that the said process comprises a step in which a compound of general (XXV):



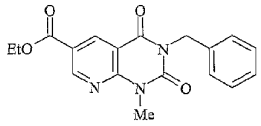
(XXV)

is reacted in a first step with N,N'-dimethylformamide dimethyl acetal under reflux of DMF , and in a second step with N-iodosuccinimide, to give a compound of formula (XXVI):



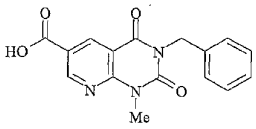
(XXVI)

followed by reacting th compound of formula (XXVI) whith ethyl acrylate in the presence of palladium diacetate, CuI and a base, to give the compound of general formula (XXVII):



(XXVII)

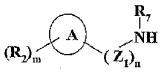
followed by reacting the compound of formula (XXVII) in the presence of LiOH to give the compound of general formula (XXVIII):



(XXVIII)

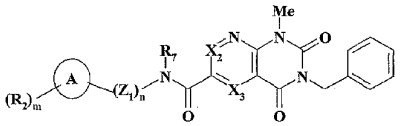
the said compound of formula (XXVIII) :

- either is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

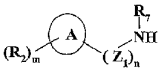
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXIX):



(XXIX)

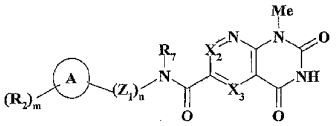
in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_2 and X_3 represents each -CH group,

- or is reacted in a first step with $AlCl_3$ in the presence of benzene, and in a second step in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

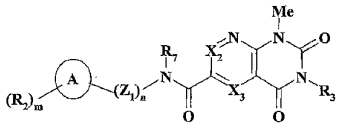
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXX):



(XXX)

in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_2 and X_3 represents each -CH group,

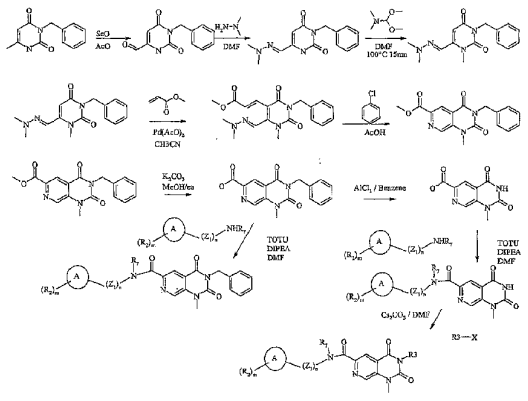
followed by reacting the compound of formula (XXX) with a compound of formula R_3-X in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I), in the presence of a base, to give the compound of formula (XXXI):



(XXXI)

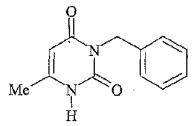
The compounds of the present invention which constitute pyridine amide, and particularly pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives, can also be obtained by the method represented in scheme 11 below:

Scheme 11



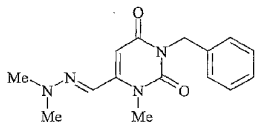
Consequently, a subject of the present invention is also a process for manufacturing a compound of genral formaula (I) in which X_1 and X_3 are CH, X_2 is N, Z is -NR_7 in which

R_7 is as defined in the compound of formual (I), W is O, and Y is O, characterized in that the said process comprises a step in which a compound of general (XXXII):



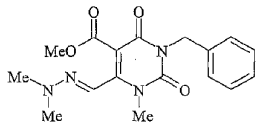
(XXXII)

is reacted in a first step with selenium dioxide in the presence of acetic acid, in a second step with dimethylhydrazine, and in a third step with N,N'-dimethylformamide dimethylacetal under reflux of DMF, to give a compound of formula (XXXIII):



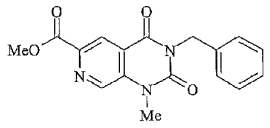
(XXXIII)

followed by reacting th compound of formula (XXXIII) whith methyl acrylate in the presence of palladium diacetate, to give the compound of general formula (XXXIV):



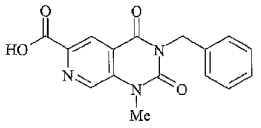
(XXXIV)

followed by reacting the compound of formula (XXXIV) whith chlorobenzene and acetic acid to give the compound of formula (XXXV):



(XXXV)

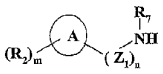
followed by reacting the compound of formula (XXXV) in the presence of a base to give the compound of general formula (XXXVI):



(XXXVI)

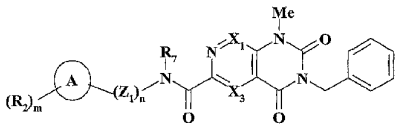
the said compound of formula (XXXVI) :

- either is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

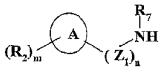
in which R_7 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, aryl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXXVII):



(XXXVII)

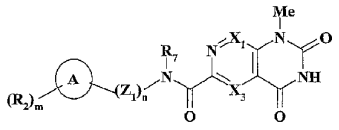
in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_1 and X_3 represents each -CH group,

- or is reacted in a first step with $AlCl_3$ in the presence of benzene, and in a second step in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

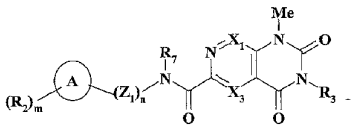
in which R_7 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, aryl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXXVIII):



(XXXVIII)

in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_1 and X_3 represents each -CH group,

followed by reacting the compound of formula (XXXVIII) with a compound of formula R_3-X in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I), in the presence of a base, to give the compound of formula (XXXIX):



(XXXIX)

The present invention is also illustrated, without being limited thereby, in the examples which follow.

EXAMPLES:

Preparation A : Dimethyl 4-aminoisophthalate

Preparation according to Scheme 2:

Step 1-2 : 4-Nitroisophthalic acid

25 g (138 mmol) of 5-methyl-2-nitrobenzoic acid are suspended in 300 ml of water. 5 g (89.1 mmol) of KOH are added for dissolution. The medium is heated to 90°C and 158 g of $KMnO_4$ (414 mmol) are added portionwise, rinsing with H_2O. After 3 hours, the reaction medium is filtered through Celite and the filtrate is acidified to pH 1 with concentrated HCl. The precipitate obtained is filtered off and dried under vacuum.

Weight = 15.3 g ; **Yield** = 53%

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 5.62-5.70 (d,1H); 7.88 (d,1H); 8.16 (s,1H)

Step 2-2 : Dimethyl 4-nitroisophthalate

12.75 g (60.4 mmol) of 4-nitroisophthalic acid from the above stage and 13 ml of H_2SO_4 and 100 ml of methanol are maintained at reflux overnight. After cooling, the methanol is removed under vacuum. The residue is dissolved in 400 ml of EtOAc. The organic phase is washed with 50 ml of H_2O and then with 50 ml of 5% $NaHCO_3$ solution.

Drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum gives a crystalline residue.

Weight = 12.17 g **Yield** = 84%

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.86 (s,3H); 3.91 (s,3H); 8.16 (d,1H); 8.29-8.34 (m,2H)

Step 3-2: Dimethyl 4-aminoisophthalate

The compound from the above stage is reduced with hydrogen in the presence of palladium as catalyst.

Filtration through Celite and concentration gives:

Weight = 5.12 g **Yield** = 70%

m.p. = 127-128°C

NMR: $CDCl_3$ ^{1}H δ (ppm) 3.87 (s,3H); 3.88 (s,3H); 6.30 (brs,2H); 6.65 (d,1H); 7.89 (dd,1H); 8.57 (d,1H)

Preparation according to Scheme 3 - J. Org. Chem., 1997, 62 (12), 4088-4096

Step 1-3: Dimethyl 4-amino-1-hydroxycyclohexa-3,5-diene-1,3-dicarboxylate

526 ml of benzene and 250 ml of methyl acrylate are introduced into a 1-litre three-necked flask fitted with a reflux condenser, placed under inert atmosphere and protected from moisture, followed by 10 g (70.8 mmol) of methyl 5-amino-2-furan carboxylate. The mixture is brought to reflux and maintained for 24 hours. The reaction medium is concentrated to dryness on a rotavapor at 50°C under a vacuum of 20 mm Hg. The residue obtained is purified by flash chromatography using dichloromethane progressively enriched with ethyl acetate as solvent. The product is obtained as follows:

Weight = 15 g of a yellow precipitate **Yield** = 93%

TLC: CH_2Cl_2/EtOAc 70/30 v/v Rf = 0.35

m.p. = 101.3°C

NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 2.87 (d,1h); 2.93 (d,1H); 3.20 (s,1H); 3.71 (s,3H); 3.82 (s,3H); 6.02 (d,1H); 5.60-6.40 (brs,2H); 6.17 (d,1H)

Step 2-3 : Dimethyl 4-aminoisophthalate

15 g (66 mmol) of compound obtained in Step 1-3 and 600 ml of benzene are introduced into a 1-litre three-necked flask fitted with a reflux condenser, placed under an inert atmosphere and protected from moisture. 13.8 g (12 ml, 98 mmol) of BF_3 etherate are added with stirring. The mixture is refluxed for 2 minutes and then cooled to room temperature and, after addition of saturated $NaHCO_3$ solution (pH 9), the phases are separated by settling. The aqueous phase is re-extracted twice with dichloromethane. The organic phases are combined and dried over Na_2SO_4. After removal of the solvents under vacuum, the 13.8 g of residue are purified by chromatography using dichloromethane as elution solvent. The product is obtained as follows:

Weight = 8.5 g of a crystallyne residue **Yield** = 62%

TLC: CH_2Cl_2. Rf = 0.30

m.p. = 130.1°C

NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 3.87 (s,3H); 3.88 (s,3H); 6.30 (brs,2H); 6.65 (d,1H); 7.89 (dd,1H); 8.57 (d,1H)

Preparation B : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

Preparation according to Scheme 4:

Step 1-4 : Methyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate

4 g (19.1 mmol) of compound of preparation A and 40 ml of pyridine are successively introduced into a 50 ml three-necked flask fitted with a reflux condenser and protected from moisture, followed by addition of 3.2 g (24 mmol) of benzyl isocyanate. The colourless solution is stirred and heated at 95-100°C. After 6 hours at this temperature, 1 ml of benzyl isocyanate is added and stirring is then continued at 100°C overnight. The

next day, the reaction medium is cooled and poured into 400 ml of a water + ice mixture, it is left stirring for about 30 minutes and the precipitate obtained is then filtered off. The product is re-slurried at reflux in 150 ml of ethanol. After cooling, the product is filtered off. The product is obtained as follows:

Weight = 3.7 g **Yield** = 62%

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.75 (s,3H); 4.95 (s,2H); 7.1-7.2 (m,6H); 8.05 (d,1H); 8.35 (s,1H); 11.8 (bs,1H)

Step 2-4 : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

1.5 g (4.84 mmol) of methyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate, 14 ml of dioxane and 48 ml of H_2O are introduced into a 100 ml round-bottomed flask fitted with a reflux condenser. 0.41 g (9.68 mmol) of hydrated lithium hydroxide is added to the suspension with stirring. The mixture is brought to reflux and maintained for about 1 hour (solution). After cooling in an ice bath, the medium is acidified to pH 1 with concentrated hydrochloric acid. The very fine precipitate obtained is filtered off, to give:

Weight: 1.3 g **Yield** = 96%

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 5.1 (s,2H); 7.2-7.35 (m,6H); 8.15 (d,1H); 8.48 (s,1H); 11.85 (s,1H); 13.1 (bs,1H)

Preparation according to Scheme 5:

Step 1-5 : Dimethyl 4-(3-benzylureido)isophthalate

10 g (48 mmol) of compound of Preparation A, 200 ml of anhydrous toluene, about 100 mg of animal charcoal and then 12 g (40 mmol) of triphosgene are introduced into a 1-litre one-necked flask fitted with a reflux condenser and protected from moisture. The suspension is stirred and maintained at the reflux point of the toluene for 2 hours. The reaction medium is filtered through infusorial earth and then concentrated to dryness at 50°C under a vacuum of about 20 mm Hg. The residue obtained is dissolved in 200 ml of anhydrous toluene and stirred.

4.7 ml (43 mmol) of benzylamine are added to this solution over a few minutes. A precipitate is immediately formed. 200 ml of toluene are added to facilitate stirring, and the mixture is maintained at room temperature overnight. The next day, the precipitate is

filtered off and washed successively with toluene and ether. After drying under vacuum, the product is obtained as follows:

Weight 13.9 g **Yield** = 84.6%

TLC: CH_2Cl_2/acetone 98/2 Rf = 0.35

m.p. = 181.9°C

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.8 (s,3H); 3.9 (s,3H); 4.3 (s,2H); 7.2-7.4 (m,5H); 8.0 (d,1H); 8.3 (s,1H); 8.5 (s,1H); 8.55 (d,1H); 10.2 (s,1H)

Step 2-5 : Methyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate

13.7 g (40 mmol) of compound obtained in Step 1-5, 300 ml of methanol and then 1.3 g (24 mmol) of sodium methoxide are introduced into a 1-litre one-necked flask fitted with a reflux condenser and protected from moisture. The white suspension is maintained at reflux for 3 hours (the suspension changes form). Half of the methanol is removed on a rotavapor at 50°C under vacuum. The mixture is cooled and acidified to pH 4 with 2 ml of concentrated hydrochloric acid. It is left stirring for 15 minutes while cold and the crystalline residue obtained is then filtered off.

Weight = 12 g **Yield** = 96.7%

TLC: CH_2Cl_2/acetone 98/2

Rf = 0.05-0.2

m.p. = 248.1°C

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.9 (s,3H); 5.1 (s,2H); 7.2-7.4 (m,6H); 8.15 (d,1H); 8.45 (s,1H); 11.9 (bs,1H)

Step 3-5 : 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The product is obtained according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in preceding Step 2-5.

Preparation according to Scheme 6:

Step 1-6 : 3-Benzyl-6-bromo-1*H*-quinazoline-2,4-dione

10 g (46.3 mmol) of 2-amino-5-bromobenzoic acid, 100 ml of anhydrous pyridine and 6.16 g (46.3 mmol) of benzyl isocyanate are introduced into a 250 ml one-necked flask

fitted with a reflux condenser and protected from moisture. The solution is maintained at reflux with stirring for 36 hours. The reaction mixture is cooled and H_2O is added until the start of precipitation. The mixture is left to crystallize for about 1 hour and the precipitate obtained is then filtered off and washed. The 8 g of crude product are purified by reslurrying in refluxing ethanol.

Weight: 3.4 g

NMR: = DMSO ^1H δ (ppm): 4.9 (s,2H); 7.0 (d,1H); 7.03-7.2 (m,5H); 7.65 (d,1H); 7.85 (s,1H); 11.5 (s,1H)

Step 2-6 : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carbonitrile

2.5 g (7.5 mmol) of compound of Step 1-6, 1.215 g (13.6 mmol) of copper cyanide and 22.5 ml of 1-methyl-2-pyrrolidinone are introduced into a 50 ml three-necked flask fitted with a reflux condenser and protected from moisture. The beige-coloured solution obtained is refluxed at an internal temperature of 200°C for 1 h 30 min.

The reaction medium is concentrated to dryness at 80°C under a vacuum < 1 mm Hg. The residue is taken up in 300 ml of 2N NH_4OH and extracted 3 times with dichloromethane. The presence of an insoluble material is noted, this material being taken up twice in 20 ml of a 50/50 v/v MeOH/CH_2Cl_2 mixture. The organic phases are combined and washed with H_2O. After drying over Na_2SO_4 and concentration under vacuum, the black residue obtained is crystallized from 10 ml of CH_2Cl_2. The product is obtained as follows:

Weight: 1.2 g **Yield** = 60%

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.82 (s,2H); 6.97-7.12 (m,6H); 7.80 (d,1h); 8.1 (s,1H); 11.75 (bs,1H)

Step 3-6 : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

1.4 g (5.05 mmol) of compound of Step 2-6 and 35 ml of H_2O are introduced into a 100 ml one-necked flask fitted with a reflux condenser, followed by cautious addition of 35 ml of H_2SO_4. The suspension is maintained at reflux with stirring for 3 hours.After cooling, the beige-coloured precipitate is filtered off and washed to neutrality with H_2O and then with methanol.

Weight: 1.5 g **Yield** = 100%

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.10

m.p. = 360°C

Preparation C : 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid

Step 1: Methyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate

11.8 g (38.0 mmol) of Preparation B, 120 ml of dimethylformamide and 7.9 g (57 mmol) of K_2CO_3 are introduced into a 250 ml three-necked flask. The suspension is stirred for 15 minutes at room temperature. 27 g (12 ml, 190 mmol) of iodomethane are added over 2 minutes. The suspension is stirred at room temperature for 30 to 45 minutes. The solvent is removed under vacuum and the residue is taken up in 500 ml of dichloromethane and washed with 3 times 300 ml of water. The organic phase is dried and the solvent is removed. The product is obtained as follows:

Weight: 12 g **Yield** = 97.4%

TLC: CH_2Cl_2/acetone 98/2 Rf = 0.60

m.p. = 179.3°C

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.6 (s,3H); 3.90 (s,3H); 5.1 (s,2H); 7.2-7.4 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H)

Step 2: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The product is obtained with a yield of 100% (10 g) according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B using 9.5 g (29.3 mmol) of compound obtained in Step 1.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.50

m.p. = 227.2°C

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.55 (s,3H); 5.15 (s,2H); 7.2-7.4 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H); 13.2 (bs,1H)

Preparation D: 1-Methyl-3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

Step 1: Methyl 3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

5.5 g (26.3 mmol) of compound of the Preparation A and 50 ml of pyridine are introduced into a round-bottomed flask. 5.0g (33.1 mmol) of 3-fluorobenzyl isocyanate are added. The mixture is maintained at reflux for 6 hours and 0.8 g (5.3 mmol) of 3-fluorobenzyl isocyanate is added in one portion. The mixture is heated overnight at reflux. The mixture is cooled and the product is precipitated with the addition of water and filtered. The product is reslurryed in hot ethanol and filtered to provide 6.7 g (yield:78%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 329.1 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 62.20; H, 3.99; N, 8.53.
Found (%) : C, 62.09; H, 3.85; N, 8.42.

Step 2: Methyl 1-methyl-3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

1.8 g (5.5 mmol) of the product from the preceding Step 1 is dissolved in 30 ml of dimethylformamide and 1.8 g (8.1 mmol) of cesium carbonate is added. The mixture is stirred 10 minutes before adding iodomethane 1.1 g (8.1 mmol). Stirring is continued overnight at room temperature. Water (60 ml) is added and the product is extracted with ethyl acetate (2 x 30 ml). The organic extracts are combined and washed with saturated aqueous NaCl solution (4 x 20 ml), and dried $MgSO_4$. Slurried solid product in hot ethyl acetate and filtered to obtain 1.7 g (yield : 90%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 343.1 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 63.16; H, 4.42; N, 8.18.
Found (%) : C, 63.02; H, 4.26; N, 8.06.

Step 3: 1-Methyl-3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

0.71 g of the compound (yield:76%) is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in the preceding Step 2.

MS: m/z (APCI, AP+) 329.0 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 62.20; H, 3.99; N, 8.53.
Found (%) : C, 61.94; H, 3.78; N, 8.57.

Preparation E: 1-Ethyl-3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

Step 1: Methyl 1-ethyl-3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

2.0 g (6.1 mmol) of the compound of Step 1 of Preparation D are dissolved in 30 ml of dimethylformamide and 1.96 g (9.2 mmol) of cesium carbonate is added. The mixture is stirred 10 minutes before adding 1.4 g (9.2 mmol) of iodoethane. Stirring is continued overnight at room temperature. Water (60 ml) is added and the product is extracted with ethyl acetate (2 x 30 ml). The organic extracts are combined and washed with saturated aqueous NaCl solution (4 x 20 ml), and dried $MgSO_4$. Slurried solid product in hot ethyl acetate and filtered to obtain 1.4 g (yield: 67%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 357.1 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 64.04; H, 4.81; N, 7.86.
Found (%) : C, 63.72; H, 4.68; N, 7.75.

Step 2: 1-Ethyl-3-(3-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

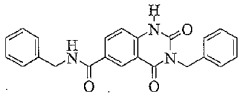
1.1 g of the compound (yield: 71%) is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in the preceding Step 1.

MS: m/z (APCI, AP+) 343.0 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 63.16; H, 4.42; N, 8.18.
Found (%) : C, 63.06; H, 4.41; N, 8.03.

Examples 1 to 461 illustrate, without limiting it, the synthesis of particularly active compounds of formula (I) according to the invention.

Example 1: 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide



0.150 g (0.51 mmol) of compound of Preparation B and 8.0 ml of anhydrous dimethylformamide are introduced into a stirred 25 ml one-necked flask protected from moisture. 0.054 g (56 µl, 0.51 mmol) of benzylamine and 0.17 g (0.51 mmol) of TOTU are added to this solution. The solution is cooled in a bath to 0°C. 0.132 g (0.18 ml, 1.02 mmol) of N,N-diisopropylethylamine is then added. The mixture is warmed to room temperature and stirred overnight. After monitoring by TLC (90/10 CH_2Cl_2/MeOH), the DMF is removed under vacuum. The crystalline residue obtained is taken up in dichloromethane with the amount of methanol required for total dissolution. The organic phase is washed successively with 40 ml of 1N HCl, 40 ml of H_2O, 40 ml of saturated $NaHCO_3$ solution and finally 40 ml of H_2O. The organic phase is dried over Na_2SO_4 and the solvents are removed under vacuum. 0.140 g of product is obtained, which is recrystallized from 30 ml of acetonitrile:

Weight: 0.110 g **Yield** = 56%

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.65

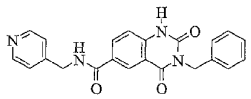
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.45 (d,2H); 5.1 (s,2H); 7.1-7.4 (m,11H); 8.1 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.15 (m,1H); 11.75 (bs,1H)

IR: 3425,2364,1722,1640,1509,1442,1304,1261,1078,927,845 cm^{-1}

m.p. = 241.2°C

HPLC: 98.3%

Example 2 : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (4-pyridylmethyl)amide



The product is obtained with a yield of 46% (0.090 g) according to the procedure of Example 1 using 4-picolylamine, and after recrystallization from a 50/50 EtOAc/EtOH mixture.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.60

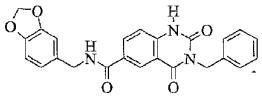
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.5 (d,2H); 5.1 (s,2H); 7.2-7.4 (m,8H); 8.15 (d,1H); 8.5 (d,2H); 8.55 (s,1H); 9.25 (t,1H); 11.75 (s,1H)

IR: 3250,1725,1669, 1642,1623,1450,1345,1301,1075,1006, 830 cm^{-1}

m.p. = 305.2°C

HPLC: 95.1%

Example 3 : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide



The product is obtained with a yield of 64% (0.140 g) according to the procedure of Example 1 using piperonylamine, and after crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.65

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.35 (d,2H); 5.1 (s,2H); 5.95 (s,2H);6.7-6.95 (m,3H); 7.15-7.4 (m,6H); 8.15 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.1 (t,1H); 11.7 (bs,1H)

IR: 3200,1727,1636, 1493,1444,1299,1261,1041,938,841,763,726 cm^{-1}

m.p. = 256°C

HPLC: 99%

Example 4: 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-thienylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 40% (0.080 g) according to the procedure of Example 1, but using 2-thienylmethylamine, and after a crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.65

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 4.35 (d,2H); 4.85 (s,2H); 6.7-6.85 (m,2H); 6.95-7.2 (m,7H); 7.9 (d,1H); 8.3 (s,1H); 9.05 (t,1H); 11.55 (bs,1H)

IR: 1729,1637,1511,1444,1346,1298,1261,1072,845,763 cm^{-1}

m.p. = 236.3°C

HPLC: 98.7%

Example 5 : 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (3-pyridylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 66% (0.130 g) according to the procedure of Example 1, but using 3-(aminomethyl)-pyridine, and after a crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 4.5 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.15-7.4 (m,7H); 7.7 (d,1H); 8.15 (d,1H); 8.45 (d,1H); 8.55 (d,2H); 9.25 (t,1H); 11.8 (s,1H)

IR: 3345,1716,1670,1638,1621,1450,1433,1348,1298,1068,829,774 cm^{-1}

m.p. = 252.3°C

HPLC: 97.4%

Example 6: 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide

The product is obtained with a yield of 47.2% (0.100 g) according to the procedure of Example 1, but using 4-methoxybenzylamine, and after a crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.45

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.7 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.1 (s,2H); 6.9 (d,2H); 7.2-7.4 (m,8H); 8.15 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.15 (t,1H); 11.8 (bs,1H)

IR: 3400,3210,1727,1638,1513,1441,1300,1253,1173,1040,843, 760 cm^{-1}

m.p. = 269°C

HPLC: 100%

Example 7: 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-chlorobenzylamide

The product is obtained with a yield of 19% (0.040 g) according to the procedure of Example 1, but using 4-chlorobenzylamine, and after a crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.45

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.5 (d,2H); 5.1 (s,2H); 7.2-7.45 (m,10 H); 8.15 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.25 (t,1H); 11.8 (bs,1H)

IR: 3365,3200,1726,1638,1551,1512,1444,1305,1263,1012,844, 763 cm^{-1}

m.p. = 280.6°C

HPLC: 98.1%

Example 8: 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methylbenzylamide

The product is obtained with a yield of 19% (0.040 g) according to the procedure of Example 1, but using 4-methylbenzylamine, and after a crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.3 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.1 (s,2H); 7.0-7.4 (m,10H); 8.15 (d,1H); 8.55 (s,1H); 9.1 (t,1H); 11.8 (bs,1H)

IR: 3280,1720,1671,1640,1623,1550,1278,848,774,744 cm^{-1}

m.p. = 267.8°C

HPLC: 98.7

Example 9: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

0.500 g (1.61 mmol) of compound of Preparation C in 25 ml of anhydrous dimethylformamide are introduced into a stirred 50 ml one-necked flask protected from moisture. 0.244 g (0.201 ml, 1.61 mmol) of piperonylamine and 0.531 g (1.61 mmol) of TOTU are added to this solution. The solution is cooled in a cold bath to 0°C. 0.415 g

(0.564 ml, 3.22 mmol) of N,N-diisopropylethylamine is then added. The mixture is warmed to room temperature and stirred overnight.

After monitoring by TLC (90/10 CH_2Cl_2/MeOH), DMF is removed under vacuum. The crystalline residue obtained is taken up in dichloromethane. The organic phase is washed successively with 1N HCl, H_2O, saturated $NaHCO_3$ and finally H_2O. The organic phase is dried over Na_2SO_4 and the solvent is removed under vacuum. 0.540 g of product, recrystallized from 30 ml of acetonitrile, is obtained as follows:

Weight: 0.390 g **Yield** = 54.6%

TLC: CH_2Cl_2/acetone 90/10 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.35 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.2-7.4 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR: 3303,1703,1656,1637,1498,1444,1322,1254,1040,932,845 cm^{-1}

m.p. = 215.1°C

HPLC: 99.5%

Example 10: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide

The product is obtained with a yield of 56.8% (0.110 g) according to the procedure of Example 9, but using benzylamine, and after a crystallization from acetonitrile.

TLC: CH_2Cl_2/acetone 90/10 Rf = 0.55

NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 3.65 (s,3H); 4.65 (d,2H); 5.3 (s,2H); 6.55 (m,1H); 7.2-7.6 (m,11H); 8.3 (d,1H); 8.5 (s,1H);

IR: 1708,1655,1641,1616,1507,1478,1326,1246,930,750 cm^{-1}

m.p. = 198.9°C

HPLC: 100%

Example 11: Methyl 4-({[1-(3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl)methanoyl]amino}methyl)benzoate

The product is obtained with a yield of 61.5% (0.135 g) according to the procedure of Example 9, but using methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride and 3.5 equivalents

of N,N-diisopropylethylamine. The crude product is purified by chromatography on silica, using a 95/5 CH_2Cl_2/MeOH gradient, followed by a solidification in ether.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.36

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.2-7.35 (m,5H); 7.45 (d,2H); 7.6 (d,1H); 7.95 (d,2H); 8.3 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H)

IR:1723,1706,1657,1642,1617,1506,1477,1284,1109,749 cm^{-1}

m.p. = 196°C

HPLC: 100%

Example 12: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-hydroxy-3-methoxybenzylamide

The product is obtained with a yield of 42% (0.090 g) according to the procedure of Example 9, but using 4-hydroxy-3-methoxybenzylamine hydrochloride and 3.5 equivalents of N,N-diisopropylethylamine. The crude product is purified by chromatography on silica, using a 95/5 CH_2Cl_2/MeOH gradient, followed by a solidification in ether.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.59

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.75 (s,2H); 6.95 (s,1H); 7.2-7.40 (m,6H); 7.55 (d,1H); 8.3 (d,1H); 8.65 (s,1H); 8.8 (s,1H); 9.15 (t,1H)

IR: 1707,1655,1618,1502,1477,1277,704 cm^{-1}

m.p. = 183°C

HPLC: 87.1%

Example 13: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide

The product is obtained with a yield of 77.7% (0.320 g) according to the procedure of Example 9, but using 4-methoxybenzylamine. The crude product is purified by chromatography on silica, using 97/3 CH_2Cl_2/MeOH as eluent. The desired fractions are combined and concentrated. The product is solidified in ether and then filtered off

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.8

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.2 (s,2H); 6.9 (d,2H); 7.2-7.4 (m,7H); 7.6 (d,1H); 8.3 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR: 1705,1660,1636,1505,1251,750 cm^{-1}

m.p. = 191°C

HPLC: 97.3%

Example 14: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (4-pyridylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 67.7% (0.130 g) according to the procedure of Example 9, but using 4-picolylamine.

The crude product is purified by chromatography on silica, using 95/5 CH_2Cl_2/MeOH as eluent. The desired fractions are combined and concentrated. The product is solidified in ether and then filtered off.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.18

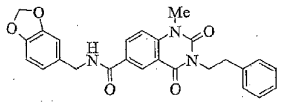
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.2-7.4 (m,7H); 7.6 (d,1H); 8.3 (d,1H); 8.5 (d,2H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H)

IR: 1705,1658,1634,1508,1332,831,749,705 cm^{-1}

m.p. = 172°C

HPLC: 98.8%

Example 15: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide



Step 1: Methyl 2,4-dioxo-3-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

0.750 g (3.6 mmol) of compound of Preparation A and 7.5 ml of pyridine are introduced into a round-bottomed flask. 0.530 g (0.5 ml; 3.6 mmol) of phenethyl isocyanate is added.

The mixture is maintained at 100°C overnight. Since the reaction is incomplete, a second addition of phenethyl isocyanate, i.e. 2 equivalents, is carried out. After precipitation with H_2O, filtration and purification by reslurrying in hot ethanol, the product is obtained as follows:

Weight:0.640 g **Yield** = 54.9%

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.85-2.95 (m,2H); 4.90 (s,3H); 4.05-4.15 (m,2H); 7.15-7.3 (m,6H); 8.15 (d,1H); 8.45 (s,1H); 11.8 (bs,1H)

Step 2: 2,4-Dioxo-3-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The product from the preceding step is hydrolysed to the acid according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B to provide 0.500 g of the desired compound (yield :80%).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 2.85-2.95 (m,2H); 4.05-4.15 (m,2H); 7.15-7.3 (m,6H); 8.15 (d,1H); 8.45 (s,1H); 11.75 (s,1H); 13.05 (bs,1H)

Step 3: 2,4-Dioxo-3-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 57.8% (0.205g) according to the procedure of Example 1, using 250 mg (0.8 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 2 and piperonylamine.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.9 (t,2H); 4.1 (t,2H); 4.4 (d,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.15-7.35 (m,6H); 8.1 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.1 (t,1H); 11.65 (bs,1H)

IR: 3249,1704,1658,1636,1488,1251,810,753 cm^{-1}

m.p. = 296°C

HPLC: 99.5%

Step 4: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

0.190 g (0.46 mmol) of the product from the preceding Step 3, 2 ml of dimethylformamide and 0.095 g (0.68 mmol) of K_2CO_3 are introduced into a 25 ml round-bottomed flask. The mixture is stirred for 15 min at room temperature and 0.325 g (0.15 ml, 2.29 mmol) of iodomethane is then added. Stirring is continued for 30 to 45 minutes. The solvent is

removed under vacuum. The residue is taken up in dichloromethane and washed with H_2O. The organic phase is separated out after settling and dried over Na_2SO_4. After concentration under vacuum, the product is purified by chromatography on silica, using a 98/2 CH_2Cl_2/MeOH gradient, and then solidified in ether to provide 0.080g of the desired compound (yield : 76%).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.9 (t,2H); 3.55 (s,3H); 4.15 (t,2H); 4.4 (d,2H); 5.95 (s,2H); 6.8-6.95 (m,3H); 7.15-7.35 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H); 9.15 (t,1H)

IR: 3272,1705,1664,1635,1501,1254,1041,751,698 cm^{-1}

m.p. = 183°C

HPLC: 99.7%

Example 16: 3-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

Step 1: Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

The product is obtained with a yield of 61.3% (0.750g) according to the procedure of Step 1 of Example 15, but using 4-methoxybenzyl isocyanate:

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.7 (s,3H); 3.8 (s,3H); 5.0 (s,2H); 6.8-6.85 (m,2H); 7.2-7.3 (m,3H); 8.1-8.2 (m,1H); 8.5 (s,1H); 11.9 (bs,1H)

Step 2: 3-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The product from the preceding Step 1 is hydrolysed to the acid according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B to provide 0.680 g of the desired compound (yield :94.8%).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.7 (s,3H); 5.0 (s,2H); 6.8-7.9 (m,2H); 7.2-7.3 (m,3H); 8.1-8.2 (m,1H); 8.5 (s,1H); 11.8 (s,1H); 13.1 (bs,1H)

Step 3: 3-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 79.9% (0.220g) according to the procedure of Example 9, using 200 mg (0.6 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 2 and piperonylamine. The crude product is solidified in dichloromethane.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.7 (s,3H); 4.35 (d,2H); 5.0 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.9 (m,5H); 7.2-7.3 (m,3H); 8.1 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.1 (t,1H); 11.75 (s,1H)

IR: 1720,1648,1634,1504,1442,1300,1250,1036,766 cm^{-1}

m.p. = 252°C

HPLC: 96.2%

Example 17: 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The alkylation with methyl iodide of the product obtained in Example 16 is carried out using the procedure described in Example 15, Step 4. After crystallization from ether, 0.080 g of the product is obtained (yield : 70.4%).

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.05 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.8-6.95 (m,5H); 7.3 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR: 3265,1704,1662,1634,1504,1443,1320,1248,1040,771 cm^{-1}

m.p. = 178°C

HPLC: 99.2%

Example 18: 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide

Step 1: 3-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (4-methoxybenzyl)amide

The product is obtained with a yield of 82% (0.270g) according to the procedure of Example 9, using 240 mg (0.74 mmol) of the compound obtained in Step 2 of Example 16 and 4-methoxybenzylamine

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.7 (2s,6H); 4.4 (d,2H); 5.0 (s,2H); 6.8-6.95 (m,4H); 7.2-7.35 (m,5H); 8.15 (d,2H); 8.5 (s,1H); 9.15 (t,1H); 11.75 (bs,1H)

Step 2: 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide

The product is obtained with a yield of 94.4% (0.260g) according to the procedure of Example 15 Step 4, using the compound obtained in the preceding in Step 1.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.6 (s,3H); 3.7 (dd,6H); 4.45 (d,2H); 5.1 (s,2H); 6.8-6.95 (m,4H); 7.25-7.40 (m,4H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR: 1705,1655,1641,1614,1510,1247,1175,1033 cm^{-1}

m.p. = 195°C

HPLC: 99.5%

Example 19: 3-(1-Naphth-1-ylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained according to the procedure of Example 16, Step 1 to 3, using 1-(1-naphthyl)ethyl isocyanate in the Step 1.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 1.95 (d,3H); 4.35 (d,2H); 6.0 (s,2H); 6.7-6.8 (m,2H); 6.8-6.9 (m,2H); 7.2 (d,1H); 7.4-7.5 (m,2H); 7.6 (t,1H); 7.85-8.0 (m,5H); 8.10 (d,1H); 8.45 (s,1H); 9.10 (t,1H); 11.6 (bs,1H)

Example 20: 2,4-Dioxo-3-(pyrid-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

Step 1: Dimethyl 4-(3-pyrid-4-ylmethylureido)isophthalate

The product is obtained with a yield of 94.2% according to the procedure of Step 1-5 of Preparation B, using the compound obtained in the Preparation A and 4-pyridine methylamine.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.8 (s,3H); 3.9 (s,3H); 4.3 (d,2H); 7.30-7.35 (m,2H); 8.0-8.1 (m,1H); 8.4 (t,1H); 8.5-8.6 (m,4H); 10.3 (s,1H)

Step 2: Methyl 2,4-dioxo-3-(pyrid-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-

carboxylate

The product is obtained according to the procedure of Step 2-5 of Preparation B, using the compound obtained in the preceding Step 1.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.85 (s,3H); 5.1 (s,2H); 7.20-7.30 (m,3H); 8.2 (d,1H); 8.4-8.5 (m,3H); 11.95 (bs,1H)

Step 3: 2,4-Dioxo-3-(pyrid-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The product is obtained according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B, using the compound obtained in the preceding Step 2.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 5.1 (s,2H); 7.20-7.30 (m,3H); 8.2 (d,1H); 8.4-8.5 (m,3H); 11.9 (s,1H); 13.1 (bs,1H)

Step 4: 2,4-Dioxo-3-(pyrid-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 26.7% (0.850 g) according to the procedure of Example 1, using the compound obtained in the preceding Step 3 and piperonylamine. After filtering off an insoluble material, the dimethylformamide is removed under vacuum. The residue is solidified in dichloromethane.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 4.40 (d,2H); 5.0 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.80-6.9 (m,3H); 7.20-7.30 (m,3H); 8.1-8.2 (m,1H); 8.4-8.5 (m,3H); 9.1 (t,1H); 11.8 (s,1H)

IR: 3267,1713,1645,1626,1444,1313,1040,920,769 cm^{-1}

m.p. = 291.2°C

HPLC: 87.7%

Example 21: 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide

Step 1: Methyl N-benzyl-6-(3-thien-2-ylmethylureido)isophthalate

The product is obtained according to the procedure of Step 1-5 of Preparation B, using the compound obtained in the Preparation A and 2-thiophene methylamine.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.8 (s,3H); 3.9 (s,3H); 4.5 (d,2H); 6.9-7.0 (m,2H); 7.4 (m,1H); 8.0-8.05 (m,1H); 8.4 (t,1H); 8.5 (s,1H); 8.6-8.65 (m,1H); 10.15 (s,1H)

Step 2: Methyl 2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

The product is obtained according to the procedure of Step 2-5 of Preparation B, using the compound obtained in the preceding Step 1.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.8 (s,3H); 5.25 (s,2H); 6.9 (d,1H); 7.1 (s,1H); 7.25 (d,1H); 7.4 (d,1H); 8.1-8.15 (m,1H); 8.5 (s,1H); 11.9 (bs,1H)

Step 3: 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The product is obtained according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B, using the compound obtained in the preceding Step 2.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.25 (s,2H); 6.95 (d,1H); 7.15 (d,1H); 7.2-7.3 (m,1H); 7.4 (d,1H); 8.1-8.2 (m,1H); 8.5 (s,1H); 11.9 (s,1H); 13.1 (bs,1H)

Step 4: 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide

The product is obtained with a yield of 61.9% (0.160 g) according to the procedure of Example 1, using the compound obtained in the preceding Step 3 and benzylamine.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.8

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.50 (d,2H); 5.2 (s,2H); 6.90-7.4 (m,9H); 8.15 (d,1H); 8.6 (s,1H); 9.2 (t,1H); 11.8 (s,1H)

IR: 3185,1730,1646,1633,1512,1446,1292,1260,845,763 cm^{-1}

m.p. = 264.8°C

HPLC: 99.5%

Example 22: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid benzylamide

The product is obtained with a yield of 87% (0.090 g) according to the procedure of Step 4 of Example 15, using the compound obtained in the Example 21.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.8

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.6 (s,3H); 4.50 (d,2H); 5.3 (s,2H); 6.90-7.0 (m,1H); 7.2-7.5 (m,7H); 7.55 (d,1H); 8.3 (d,1H); 8.7 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR: 3257,1704,1657,1637,1513,1480,1325,1251,829,787 cm^{-1}

m.p. = 223.7°C

HPLC: 99.9%

Example 23: 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 59% (0.170 g) according to the procedure of Example 1, using the compound obtained in Step 3 of Example 21 and piperonylamine. The crude product is solidified in dichloromethane:

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.4

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.75–7.0 (m,4H); 7.1 (s,1H); 7.25 (d,1H); 7.40 (d,1H); 8.2 (d,1H); 8.55 (s,1H); 9.20 (t,1H); 11.8 (s,1H)

IR: 3185,1727,1632,1502,1445,1300,1259,1040,936,846,765 cm^{-1}

m.p. = 270.1°C

HPLC: 95.2%

Example 24: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 79.7% (0.085 g) according to the procedure of Step 4 of Example 15, using the compound obtained in the Example 23.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.8

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.6 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.30 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.8–7.0 (m,4H); 7.2 (d,1H); 7.40 (d,1H); 7.5-7.6 (m,1H); 8.2-8.30 (m,1H); 8.6 (s,1H); 9.20 (t,1H)
IR: 3251,1705,1659,1635,1501,1446,1328,1253,1041,926,784 cm^{-1}
m.p. = 224.2°C
HPLC: 99.8%

Example 25: 3-(4-Chlorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 67.8% (0.170 g) according to the procedure of Example 15 Steps 1 to 3, using in the first step the compound obtained in the Preparation A and 4-chlorobenzyl isocyanate. The product is obtained after solidification in dichloromethane.
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 4.35 (t,2H); 5.1 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.9 (m,3H); 7.25 (d,1H); 7.35 (s,4H); 8.15 (d,1H); 8.5 (s,1H); 9.15 (t,1H); 11.8 (bs,1H)
IR: 3265,1734,1653,1633,1504,1440,1254,1041,811,761 cm^{-1}
m.p. = 290°C
HPLC: 99.2%

Example 26: 3-(4-Chlorobenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 88.9% (0.085 g) according to the procedure of Example 15 Step 4, using the compound obtained in Example 25. The product is isolated after crystallization in ether.
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.40 (t,2H); 5.15 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.9 (m,3H); 7.35 (s,4H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H)
IR: 3249,1704,1658,1636,1488,1251,810,753 cm^{-1}
m.p. = 231°C
HPLC: 99.6%

Example 27: 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained (0.035 g) according to the procedure of Example 20 Steps 1 to 4, using in the first step the compound obtained in the Preparation A and monomethylamine, and in Step 4, piperonylamine for the amidation.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.35 (s,3H); 3.55 (s,3H); 4.40 (d,2H); 6.0 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR: 1703,1649,1501,1486,1256,1037,923 cm^{-1}

m.p. = 279°C

HPLC: 97.3%

Example 28: 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 36% (0.040 g) according to the procedure of Example 20 Steps 1 to 4, using in the first step the compound obtained in the Preparation A and piperonylamine, and in Step 4, piperonylamine for the amidation.

Step 1: Dimethyl 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylureido)isophthalate

NMR: CDCl3 ^1H δ (ppm): 3.9 (s,6H); 4.4 (s,2H); 5.1 (t,1H); 6.70–6.85 (m,3H); 6.95 (s,2H); 8.1-8.2 (m,1H); 8.6-8.7 (m,2H); 10.6 (bs,1H)

Step 2: Methyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.8 (s,3H); 5.0 (s,2H); 5.9 (s,2H); 6.8 (s,2H); 6.9 (s,1H); 7.25 (d,1H); 8.15 (d,1H); 8.5 (s,1H); 11.8 (bs,1H)

Step 3: 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 5.0 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.8 (s,2H); 6.9 (s,1H); 7.3 (d,1H); 8.2 (d,1H); 8.5 (s,1H); 11.85 (s,1H); 13.05 (bs,1H)

Step 4: 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5

Rf = 0.70

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 4.40 (s,2H); 5.0 (s,2H); 5.9 (s,4H); 6.75-6.95 (m,6H); 7.20-7.30 (m,1H); 8.05-8.15 (m,1H); 8.45-8.55 (m,1H); 9.1 (m,1H); 10.3 (m,1H)

IR: 3271,1739,1649,1630,1503,1440,1250,1041,926,759 cm^{-1}

m.p. = 245.2°C

HPLC: 81.5%

Example 29: 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 40.5% (0.050 g) according to the procedure of Example 15 Step 4, using the compound obtained in the Example 28.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.35 (s,2H); 5.0 (s,2H); 6.0 (s,4H); 6.80-7.0 (m,6H); 7.5 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H); 9.15-9.2 (m,1H)

IR: 3302,1703,1663,1630,1490,1247,1041,929,807,785 cm^{-1}

m.p. = 197.5°C

HPLC: 100%

Example 30: 3-Benzyl-1-ethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

0.150 g (0.35 mmol) of compound of Example 2, and then 3 ml of anhydrous DMF are introduced into a stirred round-bottomed flask protected from moisture. 0.075 g

(0.525 mmol) of K_2CO_3 is added to the stirred solution. The mixture is stirred for 15 minutes and 0.273 g (0.14 ml, 1.75 mmol) of iodoethane is then added. Stirring is continued for about 1 hour. After removing the solvent under vacuum, the residue is dissolved in 50 ml of dichloromethane and washed with 2x 50 ml of H_2O. After drying over Na_2SO_4 and concentration under vacuum, the product is crystallized from 8 ml of acetonitrile. The product is obtained as follows:

Weight: 0.070 g **Yield** = 43.7%

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.25 (t,3H); 4.2 (q,2H); 4.4 (d,2H); 5.15 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.2-7.4 (m,5H); 7.65 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.15 (t,1H)

IR: 1701,1658,1633,1506,1488,1458,1246,1217,1038,926,803 cm^{-1}

m.p. = 176.5°C

HPLC: 99%

Example 31: 3-Benzyl-1-cyclopropylmethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 76.8% (0.130 g) according to the procedure of Example 30, using cyclopropylmethyl bromide. The product is obtained after solidification in diisopropyl ether.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 0.4-0.55 (m,4H); 1.25 (m,1H); 4.1 (d,2H); 4.35 (d,2H); 5.15 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.85 (m,3H); 7.3 (m,5H); 7.7 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR: 1703,1656,1641,1504,1467,1307,1261,1241,1043,936,845,748 cm^{-1}

m.p. = 184.4°C

HPLC: 97.2%

Example 32: 3-Benzyl-1-isobutyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The product is obtained with a yield of 35.3% (0.060 g) according to the procedure of Example 30, using isobutyl bromide.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.65

NMR: CDCl3 ^1H δ (ppm): 1.0 (d,6H); 2.15 (m,1H); 4.0 (d,2H); 4.5 (d,2H); 4.25 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.55 (m,1H); 6.8 (m,3H); 7.25 (m,4H); 7.45 (d,2H); 8.25 (t,1H); 8.45 (s,1H)

IR: 1705,1660,1643,1548,1502,1456,1303,1260,1245,1043,923 cm^{-1}

m.p. = 146.0°C

HPLC: 96.8%

Example 33: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

Step 1: Methyl 1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

0.870 g (2.7 mmol) of compound obtained in Step 1 of Preparation C, 20 ml of benzene and 2.1 g (16.1 mmol) of $AlCl_3$ are maintained at 50°C for 7 hours. After cooling, the medium is precipitated on a water/ice mixture. The insoluble material is dissolved in dichloromethane and purified by flash chromatography, eluting with a gradient of CH_2Cl_2/acetone. 0.510 g of the desired compound is obtained

Step 2: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

The saponification of the compound obtained in the preceding Step 1 is carried out with LiOH in a dioxane/H_2O mixture as for the preceding examples. Amidation with piperonylamine gives 0.160 g of the desired product.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.45

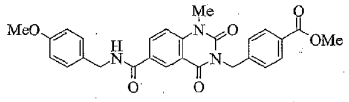
NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.45 (s,3H); 4.4 (d,2H); 6.0 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.5 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.55 (s,1H); 9.2 (t,1H); 11.7 (s,1H)

IR: 3290,1697,1635,1503,1484,1324,1258,1040,844 cm^{-1}

m.p. = 279°C

HPLC: 98.7%

Example 34: Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate



Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-*methoxy*-benzylamide:

Preparation identical to that of Example 33, using 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (**NMR**: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.50 (s,3H); 7.5 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.50 (s,1H); 11.75 (bs,1H); 13.1 (bs,1H)) and 4 methoxy-benzylamine in DMF with TOTU and DIPEA. The product is obtained as follows:

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.55 (s,1H); 9.20 (t,1H); 11.65 (bs,1H);

Step 2: Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

0.8 g (2.36 mmoles) of the product obtained in the preceding Step 1 and 8 ml anhydrous DMF are stirred with 1.15 g (3.54 mmol) of cesium carbonate. Stirring is continued for 15 minutes and then 0.81 g (3.54 mmol) of methyl-4-(bromomethyl)benzoate is added.The mixture is maintained at 90°C for 1h15min and then stirred overnight. 15ml of water are added and then extracted with dichloromethane. The organic phase is washed with water and concentrated to dryness on a rotavapor. The product obtained is purified with flash chromatography eluting with a gradient of CH_2Cl_2/MeOH to provide 0.220 g of the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.85

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.25 (s,2 H); 6.9 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.45 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.9 (d,2H); 8.25 (dd,1H); 8.6 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR : 3387,1709,1658,1642,1508,1286,1248,1110,1032,835,750 cm^{-1}

m.p = 189.2 °C

HPLC : 96.5 %

Example 35: 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*]-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

0.16g (3.3 mmoles) of the product obtained in Example 34 is hydrolysed in a mixture of 1.2 ml of dioxane and 4.2 ml of water with 28mg of LiOH monohydrate. The mixture is maintained at reflux for 10 minutes to complete the reaction. After acidification at pH 1 with concentrated HCl, the precipitate is filtered off to provide 0.120 g of the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.20 (s,2 H); 6.9 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.40 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (dd,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H) 12.9 (bs,1H)

IR : 3378,1702,1658,1645,1616,1506,1297,1248,1125,839,788,751 cm^{-1}

m.p = 262.5 °C

HPLC : 100 %

Example 36: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-((E)-3-phenylallyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide

0.100 g (0.28 mmol) of compound of Example 33 and 1 ml of anhydrous DMF are stirred with 0.060 g (0.42 mmol) of K_2CO_3. The mixture is maintained for 15 min, followed by addition of 0.085 g (0.42 mmol) of cinnamyl bromide. The mixture is maintained at 70°C for 2 hours. After concentration under vacuum, the residue is taken up in dichloromethane, washed with H_2O and then dried over Na_2SO_4. The solvent is removed and the product is purified by flash chromatography, eluting with a 95/5 gradient of CH_2Cl_2/MeOH. A solidification in ether provides 0.070 g (yield=51%) of the desired compound.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.46

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.4 (d,2H); 4.75 (d,2H); 6.0 (s,2H); 6.3-6.4 (m,1H); 6.6 (d,1H); 6.80-6.95 (m,3H); 7.2-7.35 (m,3H); 7.4 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.25 (t,1H)

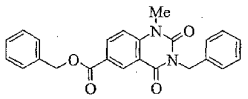
IR: 1659,1643,1503,1477,1246,754 cm^{-1}

m.p. = 174°C
HPLC: 98.4%

Example 37: Benzyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

A mixture of 0.5 g (1.7 mmol) of the compound of Preparation B, 0.44 g (1.7 mmol) of triphenylphosphine and 0.44 ml (4.3 mmol) of benzyl alcohol is stirred in 20 ml of THF. A solution of 0.27 ml (1.7 mmol) of DEAD in 10 ml of THF is added dropwise with stirring. Stirring is continued overnight at room temperature. The precipitate formed is filtered through Celite and the filtrate is concentrated under vacuum. The residue is dissolved in 50 ml of ethyl acetate and washed successively with H_2O and then with saturated NaCl solution. After drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum, the crude product obtained is purified by flash chromatography on silica, eluting with a 50/50 mixture of hexane/EtOAc. The desired fractions are combined and the solvent is removed under vacuum to provide 0.190 g (yield = 29%) of the desired crystalline compound.
MS: m/z 387.2 (M+H)+
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.06 (s,2H); 5.34 (s,2H); 7.22-7.46 (m,10H); 8.20 (d,1H); 8.48 (s,1H); 11.89 (s,1H)
CHN ($C_{23}H_{18}N_2O_4$) calc (%) : C = 71.49, H = 4.70, N = 7.25
Found (%): C = 71.28, H = 4.94, N = 7.11

Example 38: Benzyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate



0.084 g (0.217 mmol) of the product of Example 37 is stirred with anhydrous THF in apparatus protected from moisture and under an inert atmosphere. 0.14 ml of 1.6M BuLi in hexane (0.224 mmol) is introduced. The mixture is stirred for 10 minutes, followed by addition of 0.04 ml (0.642 mmol) of methyl iodide. The THF is removed under vacuum. The residue is dissolved in EtOAc and washed successively with H_2O and then with

saturated NaCl solution. After drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum, the crude product obtained is purified by flash chromatography on silica, eluting with a 50/50 mixture of hexane/EtOAc. The desired fractions are combined and the solvent is removed under vacuum. The pale yellow product is solidified in ether.

Weight: 0.049 g **Yield** = 56% MS: m/z 401.2 (M+H)+

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.31 (s,3H); 5.12 (s,2H); 5.37 (s,2H); 7.21-7.60 (m,11H); 8.28 (d,1H); 8.58 (s,1H)

CHN ($C_{24}H_{20}N_2O_4$) calc (%): C = 71.99, H = 5.03, N = 7.00

Found (%): C = 71.71, H = 5.25, N = 6.87

Example 39: 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of Example 37, but using dichloromethane as solvent, the product is obtained as follows:

MS: m/z 388.2 (M+H)+

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.07 (s,2H); 5.41 (s,2H); 7.20-7.32 (m,6H); 7.43 (d,2H); 8.26 (d,1H); 8.53-8.58 (m,3H); 11.93 (s,1H)

CHN ($C_{22}H_{17}N_3O_4$. $0.3H_2O$) calc (%): C = 67.27, H = 4.52, N = 10.70

found (%): C = 67.32, H = 4.40, N = 10.47

Example 40: 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4 -tetrahydroquinazoline -6-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of Example 37, but using the compound of Preparation C and 4-pyridylcarbinol.

MS: m/z 402.3 (M+H)+

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 5.14 (s,2H); 5.42 (s,2H); 7.23-7.33 (m,5H); 7.43-7.45 (m,2H); 7.60 (d,1H); 8.32-8.36 (m,1H); 8.57-8.64 (m,3H)

CHN ($C_{23}H_{19}N_3O_4$. $0.14\ H_2O$): calc (%): C = 68.39, H = 4.81, N = 10.40

found (%): C = 68.40, H = 4.71, N = 10.38

Example 41: Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

0.100 g (0.337 mmol) of compound of Preparation B and 1 ml of anhydrous THF are placed in a round-bottomed flask protected from moisture. The suspension is stirred and 0.24 g (0.150 ml, 2.025 mmol) of thionyl chloride is added. The mixture is refluxed for 1 h 30 min. After cooling, the solution is concentrated to dryness on a rotavapor. The 0.110 g of acid chloride obtained is used in the next stage without further purification.

0.080 g (0.51 mmol) of piperonyl alcohol, 1 ml of dichloromethane and 0.051 g (0.070 ml, 0.51 mmol) of triethylamine are introduced into a round-bottomed flask protected from moisture. The solution is cooled to 0°C.

The above acid chloride suspended in 2.5 ml of dichloromethane is added to the solution. The mixture is stirred at room temperature for 48 hours. The precipitate obtained is filtered off. The 0.050 g is purified by recrystallization from acetonitrile.

Weight: 0.025 g **Yield** = 17%

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.85

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.1 (s,2H); 5.25 (s,2H); 6.05 (s,2H); 6.9-7.4 (m,9H); 8.2 (d,1H); 8.5 (s,1H); 11.9 (bs,1H)

IR: 1715,1650,1624,1446,1285,1262,1080,928,865,764 cm^{-1}

m.p. = 238.5°C

HPLC: 99.7%

Example 42: Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained (0.140 g) according to the procedure of Example 41, but using the compound of Preparation C and piperonyl alcohol.

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.85

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 5.15 (s,2H); 5.30 (s,2H); 6.05 (s,2H); 6.9-7.4 (m,8H); 7.6 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H)

IR: 1716,1703,1659,1618,1447,1294,1227,1103, 935,813,763 cm^{-1}

m.p. = 199.5°C
HPLC: 98.8%

Example 43: Benzyl 1-benzyl-2,4-dioxo-3-pyrid-4-ylmethyl-1,2,3,4 -tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

0.5 g (1.7 mmol) of compound obtained in the Step 3 of Example 20 in 15 ml of anhydrous THF is stirred and 0.2 ml (1.7 mmol) of benzyl chloride and 1.2 g (8.7 mmol) of K_2CO_3 are added. The mixture is stirred overnight at room temperature and treated as usual to provide the desired compound.
MS: m/z 478.2 (M+H)+
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 5.19 (s,2H); 5.35 (s,2H); 5.39 (s,2H); 7.25-7.45 (m,13H); 8.19 (d,1H); 8.47-8.49 (m,2H); 8.62 (s,1H)
CHN ($C_{29}H_{23}N_3O_4$) calc (%): C = 72.94, H = 4.85, N = 8.80
Found (%): C = 72.58, H = 4.79, N = 8.57

Example 44: 4-Pyridylmethyl 2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4 -tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

0.69 g (2.3 mmol) of compound obtained in Step 3 of Example 21 is treated according to the procedure of Example 37, using 4-pyridylcarbinol. The product is obtained as follows:
MS: m/z 394.2 (M+H)+
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 5.21 (s,2H); 5.40 (s,2H); 6.93 (d,1H); 7.11 (m,1H); 7.28 (d,1H); 7.40 (d,1H); 7.40 (m,2H); 8.24 (d,1H); 8.49-8.59 (m,3H)
CHN ($C_{20}H_{15}N_3O_4S \cdot 0.13\ CH_2Cl_2 \cdot 0.03$ (ether))
Calc (%): C = 59.81 H = 3.86, N = 10.33;
Found (%): C = 59.79, H = 3.82, N = 10.32

Example 45: 4-Pyridylmethyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4 -tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained (0.040 g) according to the procedure of example 37, but using the compound obtained in the Step 3 of Example 28 and 4-pyridylcarbinol. The product is crystallized from methanol:

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.70

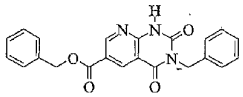
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.0 (s,2H); 5.70 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.85 (s,2H); 7.0 (s,1H); 7.4 (d,1H); 7.95-8.05 (m,2H); 8.3-8.35 (m,1H); 8.60 (s,1H); 8.8-8.95 (m,2H); 12.0 (m,1H)

IR: 1710,1670,1622,1501,1440,1279,1236,1041,923;764 cm^{-1}

m.p. = 204.4°C

HPLC: 92.4%

Example 46: Benzyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine -6-carboxylate



Step 1: 3-Benzyl-6-methyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione

20 g (111 mmol) of ethyl 2-amino-5-methylnicotinate and 200 ml of pyridine are brought to reflux. 13.7 ml (111 mmol) of benzyl isocyanate are added. Refluxing is continued overnight. After cooling, the precipitate is filtered off and washed with 2x100 ml of ethanol and 2x 100 ml of ether.

Weight: 10 g in two crops **Yield** = 34%

TLC: CH_2Cl_2/MeOH 90/10 Rf = 0.5

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.2 (s,3H); 5.0 (s,2H); 7.15-7.35 (m,5H); 8.1 (s,1H); 8.5 (s,1H)

m.p. = 279°C

HPLC: 97%

Step 2: 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid

3.0 g (11.2 mmol) of the product of the preceding Step 1, 100 ml of H_2O, 7.1 g (44.9 mmol) $KMnO_4$ and 10 ml of NMP are introduced into a round-bottomed flask. The reaction medium is refluxed overnight. The medium is filtered while hot. The filtrate

crystallizes after cooling. After filtering off the new precipitate, the filtrate is treated with 40 ml of Amberlite IR 120 (+) resin. The resin and acid mixture is filtered and the acid is extracted by washing with a 70/30 mixture of CH_2Cl_2/MeOH. The solvent is removed under vacuum to provide 0.32 g of a white solid (yield = 10%).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.0 (s,2H); 7.15-7.25 (m,5H); 8.65 (s,1H); 9.1 (s,1H); 12.4 (s,1H)

Step 3: Benzyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate

The esterification of the compound of the preceding Step 2 is carried out by the procedure described in Example 37, using benzyl alcohol.

After solidification in methanol, 0.040 g of the desired product is obtained (yield = 31%):

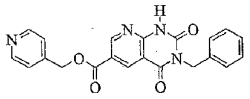
TLC: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.8

NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 5.2 (s,2H); 5.4 (s,2H); 7.2-7.6 (m,10H); 9.05 (s,1H); 9.3 (s,1H); 10.9 (s,1H)

m.p. = 223°C

HPLC: 93.1%

Example 47: 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*] pyrimidine-6-carboxylate.



The compound is obtained with a yield of 20% (0.050 g) according to the procedure described in Example 37, but using the compound obtained in the Step 2 of example 46 and 4-pyridylcarbinol.

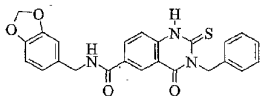
TLC: EtOAc/NH_4OH 99/1 Rf = 0.6

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5.05 (s,2H); 5.4 (s,2H); 7.15-7.41 (m,5H); 7.45 (d,2H); 8.55 (d,2H); 8.7 (s,1H); 9.15 (s,1H); 12.55 (s,1H)

m.p. = 280°C

HPLC: 97%

Example 48: 3-Benzyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide



The synthesis is carried out according to Synthetic Scheme 1, using benzyl isothiocyanate during the cyclization to the 4-oxo-2-thioxoquinazoline. After saponification and amidation with piperonylamine, the expected compound is obtained.

Weight: 0.100 g **TLC**: CH_2Cl_2/MeOH 95/5 Rf = 0.64

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4.4 (d,2H); 5.65 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.2-7.4 (m,5H); 7.45 (d,1H); 8.2 (d,1H); 8.55 (s,1H); 9.2 (t,1H); 13.2 (bs,1H)

IR: 1698,1636,1619,1528,1446,1194,1037,768

m.p. = 249°C

HPLC: 97.2%

Example 49: 4-[6-(4-Hydroxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

Into a stirred round-bottomed flask protected from moisture, 0.7 g (1.44 mmol) of compound of Example 34 and 70 ml of anhydrous dichloromethane are introduced. The mixture is stirred and 1.4 ml (14.4 mmol) of BBr_3 in 7 ml of dichloromethane are added dropwise. After 2 hours of stirring at room temperature the reaction is complete. After an usual treatment, 0.280 g of the desired product is obtained (yield = 42%).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.15

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.35 (d,2H); 5.2 (s,2H); 6.65 (d,2H); 7.10 (d,2H); 7.40 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.15 (t,1H); 9.2 (s,1H); 12.8 (bs,1H)

IR : 3403, 2553, 1697, 1658, 1615, 1507, 1482, 1423, 1247, 1109, 829, 752 cm^{-1}

M.P. = 174.0 °C

HPLC : 97.06 %

Example 50 : 3-(4-Dimethylcarbamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

0.3 g (0.64 mmol) of the compound of Example 35 is treated with a 2M solution of dimethylamine in THF according to the procedure described in Example 1. The crude product is purified by chromatography on silica gel and concretized in ether to provide 0.160 g of the desired compound (yield : 49.9%).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR:.CDCl3 ^1H δ (ppm): 2.90 (s,3H); 3.05 (s,3H); 3.60 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.60 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.60 (t,1H); 6.85 (d,2H); 7.3 (m,5H); 7.45 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.50 (s,1H).

IR : 3378, 1710, 1654, 1641, 1618, 1508, 1476, 1246, 752 cm^{-1}

M.P. = 189 °C

HPLC : 97 %

Example 51 : 1-Methyl-3-(4-methylcarbamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro -quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of Example 50 but using methylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.55

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.75 (d,3H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.85 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.35 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.75 (d,2H); 8.25 (q,1H); 8.35 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036, 825, 751 cm^{-1}

M.P. = 255.1 °C

HPLC : 97.0 %

Example 52: 3-Allyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-allyl bromide.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.8 (s,3H); 4.4 (d,2H); 4.55 (d,2H); 5.10-5.20 (m,2H); 5.80-5.95 (m,1H); 6.9 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.6 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR : 1703, 1642, 1615, 1508, 1477, 1246, 765 cm^{-1}

M.P. = 207 °C

HPLC : 98.9 %

Example 53 :1-Methyl-2,4-dioxo-3-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 1(2-bromoethyl)pyrrole.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.15 (m,2H); 4.25 (m,2H); 4.40 (d,2H); 5.90 (s,2H); 6.7 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.55 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR : 3338, 1708, 1655, 1640, 1508, 1478, 1251, 117, 1032, 835, 734 cm^{-1}

M.P. = 147 °C

HPLC : 96.6 %

Example 54: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(prop-2-ynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and prp-2-ynyl bromide.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.15 (s,1H); 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.70 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 3265, 1710, 1667, 1635, 1501, 1326, 1249, 1036, 825, 783, 752 cm^{-1}

M.P. = 206 °C

HPLC : 97.7 %

Example 55: 1-Methyl-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 1-bromo-3-methyl-but-2-ene.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.65 (s,3H); 1.75 (s,3H); 3.50 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.55 (d,2H); 5.20 (t,1H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR : 3282, 1705, 1659, 1634, 1500, 1314, 1246, 826 cm^{-1}

M.P. = 187 °C

HPLC : 96.9 %

Example 56: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 2-(bromomethyl)pyridine.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (m,3H); 7.35 (d,1H); 7.60 (d,1H); 7.70 (m,1H); 8.25 (d,1H); 8.40 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR : 1702, 1658, 1643, 1618, 1508, 1476, 1331, 1248, 751 cm^{-1}

M.P. = 156 °C

HPLC : 99.5 %

Example 57: 3-Carbamoylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 2-chloro-acetamide.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.50 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.20 (s,1H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.65 (s,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR : 1655,1531,1508,1477,1303,1249,752 cm^{-1}

M.P. = 269 °C

HPLC : 99.2 %

Example 58: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the-Step 1 of the Example 34 and 3-(bromomethyl)pyridine.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.85 (d,2H); 7.20-7.40 (m,3H); 7.55 (d,1H); 7.75 (d,1H); 8.25 (m,1H); 8.45 (d,1H);8.60 (m,2H); 9.20 (t,1H)

IR : 1699, 1660, 1615, 1500, 1479, 1249, 1032, 752, 712 cm^{-1}

M.P. = 140 °C

HPLC : 89.6 %

Example 59 : 1-Methyl-3-(1-methyl-piperidin-3-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro -quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-bromomethyl-1-methyl-piperidine

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 0.85-1.00 (m,1H); 1.30-1.45 (m,1H); 1.55-2.05 (m,5H); 2.10 (s,3H); 2.60 (m,2H); 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 3.85 (d,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR : 2926, 1655, 1641, 1508, 1247, 788 cm^{-1}

M.P. = 174 °C

HPLC : 99.3 %

Example 60 :3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-(bromomethyl)benzonitrile

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.45-7.60 (m,3H); 7.75 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3411, 2216, 1708, 1649, 1616, 1251, 839, 765 cm^{-1}

M.P. = 222 °C

HPLC : 97.2 %

Example 61 :3-(3-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-(bromomethyl)-benzonitrile.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.45 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (m,2H); 7.70 (m,2H); 7.80 (s,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 1708, 1660, 1618, 1503, 1477, 1335, 1247, 1160, 952, 760, 718 cm^{-1}

M.P. = 201 °C

HPLC : 97.1 %

Example 62 : 3-(2-Methoxy-ethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 1-bromo-2-methoxy-ethane.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.25 (s,3H); 3.55 (m,5H); 3.70 (s,3H); 4.15 (t,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3274, 1709, 1660, 1633, 1514, 1249, 1030, 823 cm^{-1}

M.P. = 200 °C

HPLC : 99.2 %

Example 63 :3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline -6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-(bromomethyl)-1-methoxyphenyl.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,6H); 4.40 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.75-6.90 (m,5H); 7.15-7.30 (m,3H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3387, 1704, 1657, 1640, 1616, 1509, 1250, 766 cm^{-1}

M.P. = 154 °C

HPLC : 99.4 %

Example 64: 3-Cyclopropylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline -6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and bromomethylcyclopropyl.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 0.40 (m,4H); 1.2 (m,1H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.85 (d,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (m,1H); 8.60 (d,1H); 9.20 (t,1H).
IR : 3282,1703, 1657, 1634, 1502, 1258, 1028, 829, 752 cm^{-1}
M.P. = 209 °C
HPLC : 98.2 %

Example 65: 1-Methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-(2-bromoethyl)morpholine.
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 2.40 (m,4H); 2.55 (m,2H); 3.50 (m,7H); 3.75 (s,3H); 4.10 (t,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)
IR : 3419, 1707, 1656, 1612, 1506, 1475, 1246, 1111, 752 cm^{-1}
M.P. = 135 °C
HPLC : 98.5 %

Example 66: 3-Cyclohexylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and (bromomethyl)cyclohexane.
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 0.9-1.20 (m,5H); 1.5-1.85 (m,6H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.80 (d,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)
IR : 3378, 2918, 1703, 1654, 1640, 1508, 1478, 1329, 1244, 789, 767 cm^{-1}
M.P. = 183 °C
HPLC : 99.0 %

Example 67: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(3-phenyl-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-phenylpropyl bromide.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 1.90 (m,2H); 2.65 (t,2H); 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.0 (t,2H); 4.40 (d,2H); 6.85 (d,2H); 7.10-7.30 (m,7H); 7.50 (d,1H); 8.20 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3395, 1704, 1641, 1615, 1509, 1477, 1327, 1245, 1032, 749 cm^{-1}

M.P. = 167 °C

HPLC : 98.8 %

Example 68: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-(bromomethyl)-fluorobenzene.

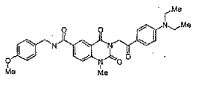
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.1 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.10 (t,2H); 7.25 (d,2H); 7.40 (m,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3395, 1704, 1641, 1615, 1509, 1477, 1327, 1245, 1032, 749 cm^{-1}

M.P. = 180 °C

HPLC : 99.4 %

Example 69: 3-[2-(4-Diethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide



The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 2-Chloro-1-(4-diethylamino-phenyl)-ethan-1-one.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 1.15(t,6H); 3.30-3.50 (m,4H); 3.60(s,3H); 3.75 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.35 (s,2H); 6.75 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.30 (d,2H); 7.65 (d,1H); 7.90 (d,2H); 8.30 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR : 3370, 1670, 1655, 1596, 1504, 1258, 1242, 1190, 808 cm^{-1}

M.P. = 237 °C

HPLC : 97.0 %

Example 70: Ethyl [6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-acetate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and ethyl 2-chloro-acetate.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 1.20 (t,3H); 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.15 (q,2H); 4.40 (d,2H); 4.70 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.60 (d,1H); 8.30 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 1711, 1668, 1637, 1508, 1247, 1212, 1032, 835, 752 cm^{-1}

M.P. = 170 °C

HPLC : 97.7 %

Example 71: 3-(2-Hydroxy-ethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 2-bromoethan-1-ol.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.50-3.65 (s,5H); 3.70 (s,3H); 4.05 (t,2H); 4.40 (d,2H);4.80 (t,1H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (s,1H); 8.25 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H)

IR : 3290, 1702, 1654, 1639, 1619, 1509, 1327, 1240, 1071, 835, 753 cm^{-1}

M.P. = 168 °C
HPLC : 96.7 %

Example 72: Methyl 3-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-propionate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 3-bromo-propanoate.
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 2.60 (t,2H); 3.50 (s,3H); 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.20 (t,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H)
IR : 3411, 2361, 1704, 1656, 1644, 1618, 1508, 1478, 1328, 1244, 853, 766 cm^{-1}
M.P. = 154.8 °C
HPLC : 95.1 %

Example 73 :3-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-propionic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B, but using as substrates the compound obtained in the Example 72.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf =.0.25
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 2.50 (t,2H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.15 (t,2H); 4.40 (d,2H); 6.85 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (dd,1H); 8.55 (s,1H); 9.15 (t,1H); 12.3 (bs,1H)
IR : 3395, 2353, 1701, 1656, 1639, 1508, 1478, 1244, 1040, 839, 799, 754 cm^{-1}
M.P. = 201.5 °C
HPLC : 96.4 %

Example 74 :Ethyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-butyrate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and ethyl 4-bromobutyrate.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 1.10 (t,3H); 1.90 (q,2H); 2.30 (t,2H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.00 (bs,4H); 4.45 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.20 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 9.15 (t,1H)

IR : 3378, 2943, 1704, 1657, 1647, 1617, 1509, 1477, 1246, 1178, 1030, 751 cm^{-1}

M.P. = 138.9 °C

HPLC : 99.1 %

Example 75 :4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-butyric acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B, but using as substrates the compound obtained in the Example 74.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf =.0.50

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 1.80 (q,2H); 2.25 (t,2H); 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.0 (t,2H); 4.40 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H); 12.0 (bs,1H)

IR : 3346, 1691, 1651, 1637, 1512, 1234, 1248, 1178, 1024, 835, 752 cm^{-1}

M.P. = 165.6 °C

HPLC : 99.1 %

Example 76: Methyl {4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 4-(bromomethyl)phenyl acetate

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.60 (s,3H); 3.65 (s,2H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.10-7.35 (m,6H); 7.55 (d,1H); 8.25 (dd,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3370, 2951, 1707, 1655, 1639, 1616, 1509, 1328, 1251, 1157, 1036, 766 cm^{-1}

M.P. = 173.2 °C

HPLC : 99.0 %

Example 77 : {4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B, but using as substrates the compound obtained in the Example 76.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf ≈ 0.50

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 3.55 (s,2H); 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.10-7.35 (m,6H); 7.55 (d,1H); 8.25 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H); 12.3 (bs,1H)

IR : 3378, 1706, 1653, 1640, 1616, 1508, 1330, 1249, 1149, 1032, 823, 766 cm^{-1}

M.P. = 165 °C

HPLC : 96.7 %

Example 78 : 3-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained from the compound obtained in Example 77, which is transformed in situ into the acid chloride derivate by action of oxalyle chloride and then treated with a 2M solution of dimethylamine in THF.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 2.80 (s,3H); 3.0 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.60 (s,2H); 3.75 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.15 (d,2H); 7.25 (d,4H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3308, 2926, 1706, 1665, 1640, 1504, 1474, 1320, 1250, 1133, 1036, 834 cm^{-1}

M.P. = 183 °C
HPLC : 93.2 %

Example 79 : 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-3-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-((E)-3-chloro-propenyl)-pyridine.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.63
NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.75 (d,2H); 6.40-6.50 (m,1H); 6.50-6.60 (d,1H); 6.90 (d,2H); 7.20-7.35 (m,3H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.40 (s,1H); 8.60 (d,2H); 9.20 (t,1H).
IR : 3395, 1703, 1643, 1509, 1479, 1254, 761 cm^{-1}
M.P. = 200.0 °C
HPLC : 98.7 %

Example 80 : 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-4-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-((E)-3-chloro-propenyl)-pyridine.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.43
NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.45 (d,2H); 4.80 (d,2H); 6.55 (d,1H); 6.60-6.70 (m,1H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.35 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (dd,1H); 8.45 (d,2H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).
IR : 3395, 1704, 1643, 1509, 1479, 1332, 1254, 980, 765 cm^{-1}
M.P. = 241 °C
HPLC : 98.1 %

Example 81 : 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoyl-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-bromomethyl-benzenesulfonamide.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.48

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.30 (s,2H); 7.50 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.75 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036, 825, 751 cm^{-1}

M.P. = 219.0 °C

HPLC : 94.9 %

Example 82 : 3-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the Step 1-5 to 2-5 of the preparation B using 3-(4-methanesulfonyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.20 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.15 (d,2H); 7.50-7.60 (m,3H); 7.85 (d,2H); 8.30 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3370, 1707, 1658, 1641, 1303, 1148, 783 cm^{-1}

M.P. = 210°C

HPLC: 97.9 %

Example 83 : 3-(4-Dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

Step 1 : Methyl 3-(4-chlorosulfonyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylate

Into a stirred round-bottomed flask protected from moisture, 3.2 ml (47.5 mmol) of chlorosulfonic acid are introduced. The mixture is cooled with an ice bath and 2.2 g (6.80 mmol) of compound obtained in the Step 1 of Preparation C are added slowly. After 3 hours stirring at room temperature, the reaction mixture is poured in an mixture of water and ice. The precipitate is filtered and dried to provide 1.8 g of the desired product.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s, 3H); 3.90 (s,3H); 5.15 (s,2H); 7.25 (m,2H); 7.50-7.60 (m,3H); 8.25 (dd,1H); .60 (s, 1H).

Step 2: Methyl 3-(4-dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylate

To a stirred solution of 0.4 g (0.94 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 1 in 25 ml of dichloromethane are added 3.3 ml (66 mmol) of dimethylamine 2M in THF. After 1 hour, the reaction mixture is concentrated under vacuum. A chromatography on silica gel (dichloromethane/acetone: 98/2) provides 0.370 g (yield : 91%) of the desired product.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.6 (s,6H); 3.6 (s,3H); 3.9 (s,3H); 5.25 (d,2H); 7.60 (m,3H); 7.70 (m,2H); 8.25 (dd,1H); 8.60 (s,1H).

Step 3 : 3-(4-Dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazoline-6-carboxylic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B, using as substrate the compound obtained in the preceding Step 2.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.60 (s,6H); 3.55 (s,3H); 5.25 (s,2H); 7.60 (m,3H); 7.70 (m,2H); 8.25 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 13.20 (bs,1H).

Step 4: 3-(4-Dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1, but using 4-methoxybenzylamine. The desired compound crystallizes in a mixture of dichloromethane/ether.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.48

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 2.55 (s,6H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55-7.60 (m,3H); 7.60-7.70 (m,2H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 1708, 1660, 1618, 1503, 1477, 1335, 1247, 1160, 952, 760, 718 cm^{-1}

M.P. = 112 °C

HPLC : 94.8 %

Example 84 : 3-[4-(2-Dimethylamino-ethylsulfamoyl)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according the procedure of Steps 1 to 4 of the Example 83 using *N,N'*-dimethylethylene diamine in the Step 2. The desired compound crystallizes in a mixture of dichloromethane/ether.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.47

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 2.0-2.15 (m,6H); 2.20-2.35 (m,2H); 2.75-2.85 (m,2H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.85 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.45-7.65 (m,4H); 7.65-7.80 (m,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (m,1H); 9.20 (m,1H).

IR : 1707, 1656, 1618, 1508, 1477, 1326, 1249, 1155 cm^{-1}

M.P. = 114 °C

HPLC : 90.9 %

Example 85 : 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

Step 1 : Methyl 1-methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained according the procedure of Steps 1 to 3 of the Example 83 using methylamine in the Step 2.

Step 2 : 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

0.2 g (0,5 mmol) of the compound obtained in the preceding Step **1** is dissolved in 10 ml of dichloroethane. The solution is cooled and 3.2 ml (6.4 mmol) of trimethylaluminium 2M in toluene and 0.875 g (6.4 mmol) of 4-methoxy-benzylamine are added. The solution mixture is stirred overnight at room temperature and then 24 hours at 60°C. The solution is evaporated under vacuum and a chromatography over silica gel (dichloromethane/ether) provides 0.085 g (yield 32%) of the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.40 (d,3H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.85 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.40 (q,1H); 7.50 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.70 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036, 825, 751 cm^{-1}

M.P. = 217.0 °C

HPLC : 95.0 %

Example 86 : Methyl 3-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 3-(bromomethyl)benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.2 (s,2H); 6.80-6.90 (m,2H); 7.2- 7.3 (m,2H); 7.4-7.5 (m,1H); 7.5-7.6 (m,1H); 7.6-7.7 (m,1H); 7.8-7.9 (m,1H); 7.95 (s,1H); 8.30 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3254, 1729, 1705, 1659, 1637, 1502, 1299, 1249, 749 cm^{-1}

M.P. = 193.5 °C

HPLC : 100 %

Example 87 : 3-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using as substrate the compound of the Example 86.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.40-7.45 (m,1H); 7.5-7.65 (m,2H); 7.80 (d,1H); 7.95 (s,1H); 8.20 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H); 12.95 (s,1H)

IR : 3400, 3190, 1705, 1659, 1646, 1616, 1510, 1247, 1197, 750 cm^{-1}

M.P. = 182 °C

HPLC : 98.8 %

Example 88: (E) Methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-but-2-enoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 4-bromocrotonate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.75

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.45 (d,2H); 4.75 (d,2H); 5.9 (d,1H); 6.80-6.90 (m,2H); 6.9-6.95 (m,1H); 7.2-7.3 (m,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3408, 1708, 1644, 1617, 1507, 1477, 1280, 1248, 1036, 765 cm^{-1}

M.P. = 107.9 °C

HPLC : 96.2 %

Example 89 : 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-but-2-enoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using as substrate the compound of the Example 88.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.30 (d,2H); 4.70 (d,2H); 5.70-5.80 (m,1H); 6.70-6.85 (m,1H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.20-8.25 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H); 12.3 (bs,1H)

IR : 3409, 1700, 1644, 1617, 1506, 1304, 1248, 767 cm^{-1}

M.P. = 245.5 °C

HPLC : 91.3 %

Example 90 : Methyl 5-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-furan-2-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 5-(chloromethyl)-2-furoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.55 (d,1H); 6.85 (d,2H); 7.25 (m,3H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3249,1711, 1664, 1636, 1503, 1446, 1299, 1250, 1148, 1023, 824, 765 cm^{-1}

M.P. = 195.5 °C

HPLC : 99.2 %

Example 91 : 5-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid

The compound is obtained by hydrolysis, in the presence of K_2CO_3 in a mixture of dioxane/water, of the compound of the Example 90.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.10

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (s,2H); 5.20 (s,2H);6.50 (s,1H); 6.90 (d,2H); 7.10 (s,1H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H); 13.05 (bs,1H).

IR : 1711, 1661, 1618, 1505, 1477, 1326, 1248, 1141, 1024, 968, 824, 787 cm^{-1}

M.P. = 198 °C

HPLC : 100.0 %

Example 92: Methyl 5-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-thiophene-2-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 5-bromomethyl-thiophene-2-carboxylate. This compound is obtained according to the procedure described in *J. Med. Chem.*, 1998, 41 (1), 74-95.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.20

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.30 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.15 (d,1H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.60 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3249, 1707, 1660, 1635, 1515, 1326, 1294, 1092, 1036, 625, 749 cm^{-1}

M.P. = 200.5°C

HPLC : 91.5 %

Example 93 : 5-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-thiophene-2-carboxylic acid

The compound is obtained by hydrolysis, in the presence of K_2CO_3 in a mixture of dioxane/water, of the compound of the Example 92.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.25

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.70 (,3H); 4.40 (d,2H); 5.30 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.15 (d,1H); 7.25 (d,2H); 7.55 (m,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H); 13.0 (m,1H).

IR : 3241, 1705, 1662, 1632, 1541, 1325, 1246, 1032, 921, 826, 783 cm^{-1}

M.P. = 198.5 °C

HPLC : 92.2 %

Example 94 : 1-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 but using as substrates the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-nitrobenzyl bromide.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.47

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50-7.65 (m,3H); 8.15 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 1706,1661, 1618, 1513, 1477, 1345, 1248, 752 cm^{-1}

M.P. = 129.0 °C

HPLC : 100 %

Example 95 : 3-(4-Amino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

1 g (2.1 mmol) of the compound of Example 94 is hydrogenated with Pd/C in a mixture of dichloromethane/methanol 80/20 v/v. After 2 hours of stirring under hydrogen atmosphere, the reaction mixture is filtered. The solvent is removed under vacuum and the crude product is concretized from a mixture of dichloromethane/ether to provide 0.800 g of the desired compound (yield: 85.8%).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.19

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.45 (d,2H); 4.90-5.05 (m,4H); 6.45 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.05 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3387, 1701, 1647, 1615, 1511, 1478, 1245, 789 cm^{-1}

M.P. = 167 °C

HPLC : 99.0 %

Example 96 : 3-(4-Dimethylamino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

To a round bottom flask protected from the moisture are added successively 0.220 g (0.5 mmol) of the compound of Example 95 in 5 ml of CH_3CN, and under stirring 0.150 g (5

mmol) of powder of paraformaldehyd, 0.095 g (1.5 mmol) of $NaBH_3CN$ and 100 µl of acetic acid. After 2 hours at room temperature and 1h30 under reflux, the reaction mixture is taken up in dichloromethane and washed with a solution of NaOH 1M. The organic phase is decanted, washed, dried and then concentrated under vacuum. The product is recrystallized from acetonitrile to provide 0.130 g (yield : 55%) of the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.42

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.80 (s,6H); 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.00 (s,2H); 6.60 (d,2H); 6.90 (d,2H); 7.15-7.25 (m,4H); 7.50 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 1699, 1654, 1640, 1616, 1508, 1324, 1324 cm^{-1}

M.P. = 205.0°C

HPLC : 98.9 %

Example 97 : 3-(4-Acetylamino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

To a round bottom protected from the moisture is added 0.190 g (0.43 mmol) of the compound of Example 95 in 10 ml of dichloromethane. The solution is stirred and 36 µl (40 mg, 0.51 mmol) of acetyl chloride and 72 µl of triethylamine are added. After 1 hour at room temperature 36 µl of acetyl chloride and 72 µl of triethylamine are added. After 1 hour, the organic phase is washed with a solution of HCl 1M and dried. A chromatography over silica gel (dichloromethane/ether) provides 0.120 g (yield: 57%) of the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.17

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) : 2.0 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.05 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.20-7.30 (m,4H); 7.45 (d,2H); 7.50 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H); 9.85 (s,1H).

IR : 3330, 1661, 1617, 1511, 1475, 1322, 1244, 825, 752 cm^{-1}

M.P. = 251.0 °C

HPLC : 100.0 %

Example 98 : 3-[4-(N,N-methylsulfonylamino)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 97 using as substrates the compound obtained in the Example 95 and methanesulfonyl chloride.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,6H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.40-7.50 (m,4H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 1655, 1639, 1507, 1376, 1252, 1157, 905, 761 cm^{-1}

M.P. = 198 °C

HPLC : 100.0 %

Example 99 : 3-(Benzofurazan-5-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carhoxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 5-bromomethyl benzofurazan.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.60 (m,2H); 7.90 (s,1H); 8.0 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 2370, 1701, 1653, 1617, 1499, 1477, 1326, 1243, 1181, 1028, 881, 781 cm^{-1}

M.P. = 140.5°C

HPLC : 100.0 %

Example 100 :3-[2-(4-Fluorophenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-fluorophenoxyethyl bromide.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.20 (d,2H); 4.3-4.4 (m,2H); 4.4-4.50 (m,2H); 6.80-7.0 (m,4H); 7.0-7.1 (m,2H); 7.2-7.30 (m,2H); 7.4-7.5 (m,1H); 8.20-8.30 (m,1H); 8.60-8.70 (m,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 1707, 1656, 1641, 1520, 1475, 1247, 1209, 1034, 828, 752 cm^{-1}

M.P. = 159.6 °C

HPLC : 99.7 %

Example 101 :3-(2-Benzenesulfonyl-ethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 2-chloroethyl phenyl sulphone.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf ≈ 0.55

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.6-3.70 (m,2H); 3.75 (s,3H); 4.3 (d,2H); 4.4-4.50 (m,2H); 6.90 (d,2H); 7.30 (d,2H); 7.4-7.7 (m,4H); 7.9 (d,2H); 8.20 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3274, 1708, 1663, 1638, 1514, 1499, 1249, 1147, 1034, 825, 746 cm^{-1}

M.P. = 192.9°C

HPLC : 96.0 %

Example 102 :3-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy benzylamine

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 4-chloromethyl-2-fluoro-1-methoxy-benzene.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

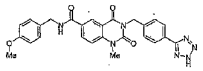
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.4 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.20 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H).

IR : 3411, 2362, 1705, 1644, 1617, 1513, 1325, 1275, 1246, 1028, 827, 786 cm^{-1}

M.P. = 136 °C

HPLC : 100.0 %

Example 103: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide



A solution of 3 g (6.6 mmol) of compound of the Example 60 in 100 ml of toluene, 1.3 g (19.8 mmol) of NaN_3 and 2.72 g (19.8 mmol) of triethylamine hydrochloride are heated at 80°C under an inert atmosphere. After 5 hours, 10 ml of DMF are added and the reflux is maintained overnight. After cooling, the precipitate is filtered and washed successively with AcOEt, MeOH and HCl 3N. The solid obtained is treated under reflux by a mixture of AcOEt/MeOH and filtered. A chromatography over silica gel (DMF with NH_4OH 10%) provides 1.2 g of the desired compound (yield : 36%).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 80/20 Rf = 0.30

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (bs,1H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.4 (m,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (m,2H); 7.25 (m,2H); 7.50 (m,3H); 8.0 (m,2H); 8.3 (m,1H); 8.70 (s,1H); 9.2 (m,1H).

M.P. = 286°C

HPLC : 96.7 %

Example 104 :1-Methyl-3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 3-(4-chloromethyl-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazole (which is obtained in 4 steps from 4-hydroxymethyl-benzonitrile).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.50

NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 2.60 (s,3H); 3.60 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.55 (m,2H); 5.25 (s,2H); 6.60 (s,1H); 6.85 (m,2H); 7.30 (m,3H); 7.55 (m,2H); 7.90 (m,2H); 8.3 (m,1H); 8.50 (s,1H).

M.P. = 235.0°C

HPLC : 95.1 %

Example 105 :1-Methyl-3-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

To a round bottom containing 4Å molecular sieves, 5 ml of DMF, 76 mg (1.02 mmol) of *N*-hydroxy-acetamidine and 25 mg (1.02 mmol) of NaH are introduced. The mixture is stirred for 15 minutes and 0.5 g (1.02 mmol) of compound of the Example 34 is added. The reaction is heated at 65°C for 4 hours and then filtered over Celite. The filtrate is poured onto 100 ml of water. The precipitate obtained is filtered, washed successively by ethanol, water and ether, and dried to provide 0.210 g (yield: 40%) of the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.3 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (m,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (m,2H); 7.25 (m,2H); 7.55 (m,3H); 8.0 (d,2H); 8.3 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (m,1H).

M.P. = 226.0°C

HPLC : 98.6 %

Example 106 :Methyl 2-chloro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 2-chloro-4-chloromethyl-benzoate.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (m,2H); 7.25 (m,3H); 7.60 (d,1H); 7.75 (d,1H); 7.95 (s,1H); 8.3 (m,1H); 8.70 (s,1H); 9.2 (m,1H).

M.P. = 229.0°C

HPLC: 98.8 %

Example 107 :2-Chloro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of the compound of Example 106 with a solution of aqueous methanol and K_2CO_3.

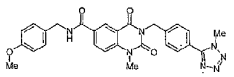
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.30

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (m,2H); 5.20 (s,2H); 6.85 (m,2H); 7.20 (m,3H); 7.60 (m,1H); 7.70 (m,1H); 7.95 (m,1H); 8.3 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (m,1H); 13.2 (s,1H).

M.P. = 216.0°C

HPLC: 96.5 %

Example 108 :1-Methyl-3-[4-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide



The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 5-(4-chloromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-tetrazole

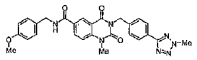
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.10 (s,3H); 4.40 (m,2H); 5.20 (s,2H); 6.80 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (m,3H); 7.80 (m,2H); 8.2 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (s,1H).

M.P. = 143.0°C

HPLC : 100 %

Example 109 :1-Methyl-3-[4-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide



The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and 5-(4-chloromethyl-phenyl)-2-methyl-2*H*-tetrazole.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (m,5H); 5.20 (s,2H); 6.90 (m,2H); 7.25 (m,2H); 7.50 (m,3H); 8.0 (m,2H); 8.3 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (m,1H).
M.P. = 226.0°C
HPLC : 98.2 %

Example 110 :Methyl 2-methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 4-bromomethyl-2-methoxy-benzoate.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60
NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.80 (s,3H); 3.85 (s,3H); 3.90 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.45 (m,1H); 6.80 (d,2H); 7.05 (d,1H); 7.20 (m,4H); 7.70 (d,1H); 8.3 (d,1H); 8.50 (s,1H).
M.P. = 170.0°C
HPLC : 98.6 %

Example 111 :2-Methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of compound of the Example 110 using as reagent K_2CO_3 in a mixture of methanol and water. After acidification of the reaction mixture, the precipitate obtained is filtered off to provide the desired product.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (s,2H); 5.15 (s,2H); 6.90 (m,3H); 7.10 (s,1H); 7.30 (m,2H); 7.60 (m,2H); 8.3 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (m,1H); 12.5 (bs,1H).
M.P. = 189°C
HPLC: 100.0 %

Example 112 :Methyl 2-hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

To a stirred solution of 1 g (1.93 mmol) of compound of the Example 111 in 15 ml of dichloromethane, maintained at 0°C, are added dropwise, under an inert atmosphere, 7.7 ml (7.7 mmol) of BCl_3 1M/l in dichloromethane. After 15 minutes of stirring at 0°C and 1 hour at room temperature, the reaction mixture is poured on ice and extracted by ethyl acetate. The organic phase is dried and concentrated under vacuum. The precipitate obtained is purified by chromatography over silica gel (dichloromethane/methanol: 99/1) to provide 0.460 g (yield : 47%) of the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.85 (m,4H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.70 (d,1H); 8.3 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (m,1H); 10.5 (s,1H).

M.P. = 205.0 °C

HPLC : 100.0 %

Example 113 :2-Hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of compound of the Example 112 using as reagent K_2CO_3 in a mixture of methanol and water. After acidification of the reaction mixture, the precipitate obtained is filtered off to provide the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.80 (m,4H); 7.25 (m,2H); 7.55 (m,1H); 7.70 (d,1H); 8.3 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (m,1H); 11.3 (bs,1H); 13.8 (s,1H).

M.P. = 262.0 °C

HPLC : 98.2 %

Example 114 :Methyl 2-methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and methyl 4-bromomethyl-2-methyl benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.5 (s,3H); 3.50 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (s,2H); 5.10 (s,2H); 6.90 (m,2H); 7.25 (m,4H); 7.50 (d,1H); 7.70 (d,1H); 8.2 (m,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (s,1H).

M.P. = 167.0°C

HPLC : 100.0 %

Example 115 :2-Methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of compound of the Example 114 using first as reagent K_2CO_3 in a mixture of methanol and water, and secondly LiOH in reflux for 2 days. After acidification of the reaction mixture, the precipitate obtained is filtered off to provide the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.5 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.80 (d,2H); 7.25-7.1 (m,4H); 7.55 (m,1H);7.75 (m,1H); 8.2 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H); 12.7 (s,1H)

M.P. = 179.0 °C

HPLC : 95.6 %

Example 116 :1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amide

Step 1 : Methyl 2,4-dioxo-1-methyl-3-(pyridine-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 4 of Example 15 using the compound obtained in the Step 2 of the Example 20.

Step 2: 2,4-Dioxo-1-methyl-3-(pyridine-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound obtained in the preceding Step 1.

Step 3: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amide

To a stirred solution of 0.2 g (0.65 mmol) of compound obtained in the preceding Step 2 in 7 ml of dichloromethane are added 0.113 g (0.65 mmol) of EDCI, 0.080 g (0.65 mmol) of HOBT and 0.064 g (0.060 ml, 0.65 mmol) of 3,4-methylenedioxy-benzylamine. After 20 hours of stirring at room temperature and an usual treatment, 0.140 g (yield: 48%) of the desired product are obtained.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.80-6.95 (m,3H); 7.25-7.35 (m,2H); 7.55-7.60 (m,1H); 8.25-8.35 (m,1H); 8.45-8.50 (m,2H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3265, 1707, 1663, 1618, 1501, 1490, 1254, 1037, 925 cm^{-1}

M.P. = 161.7°C

HPLC : 94.6 %

Example 117 :1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 3 of Example 116 using the compound obtained in the Step 2 of the Example 116 and 4-methoxy-benzylamine. 0.280 g (yield : 25%) of the desired product is isolated after a chromatography over silica gel.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.80 (d,2H); 7.2-7.3 (m,4H); 7.55-7.60 (m,1H); 8.25-8.30 (m,1H); 8.45 (d,2H); 8.60 (s,1H); 9.20 (m,1H).

IR : 3231, 1706, 1657, 1625, 1505, 1324, 1248, 1039, 827 cm^{-1}
M.P. = 180.7 °C
HPLC : 94.3 %

Example 118 :1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-hydroxy-benzylamide

To a stirred solution of 0.280 g (0.67 mmol) of compound of the Example 117 in 20 ml of dichloromethane, maintained at 0°C, are added, under an inert atmosphere, 1.7 g (0.63 ml, 6.7 mmol) of BBr_3 in 2 ml of dichloromethane. After 20 minutes of stirring at room temperature, the reaction mixture is poured on a saturated solution of $NaHCO_3$, decanted, and extracted. The organic phase is dried and concentrated under vacuum to provide 0.150 g (yield : 53.4%) of the desired product.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.70 (d,2H); 7.15 (d,2H); 7.3 (d,2H); 7.55-7.60 (m,1H); 8.30 (d,1H); 8.50 (d,2H); 8.65 (s,1H); 9.20 (m,1H); 9.30 (s,1H)
IR : 3388, 1701, 1656, 1639, 1615, 1508, 1251, 830, 772, 751 cm^{-1}
M.P. = 137.7°C
HPLC : 91.1 %

Example 119 :Methyl 4-[6-(3-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

Step 1 : Benzyl 3-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline -6-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of Step 1-5 to Step 2-5 of the Preparation B using, in Step 1-5, 4-amino-isophtalic acid 1-benzylester 3-methyl ester and methyl 4-aminomethyl benzoate. The desired product is purified by reflux in methanol.
TC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.65
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.8 (s, 3H); 5.10 (s,2H); 5.35 (s,2H); 7.20-7.80 (m,8H); 7.80-7.90 (m,2H); 8.20-8.30 (m,1H); 8.50 (s,1H); 11.90 (s,1H).

HPLC : 97.0 %

Step 2 : Benzyl 3-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 4 of the Example 15 using the compound obtained in the preceding Step 1.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.65

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.80 (s,3H); 5.20 (s,2H); 5.35 (s,2H); 7.30-7.60 (m,8H); 7.80-7.90 (m,2H); 8.20-8.30 (m,1H); 8.60 (s,1H).

HPLC : 97.0 %

Step 3 : 3-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid

To a stirred solution of 10.8 g (23.6 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 2 in 120 ml of dichloromethane and 80 ml of methanol, are added 3.2 g of Pd/C at 10%. The reaction mixture is stirred under hydrogen atmosphere for 1 hour at room temperature, followed by filtration over Celite. The filtrate is concentrated under vacuum to give a first crystallized crop. The unsoluble part is extracted three times by a mixture of methanol/water/saturated solution of $NaHCO_3$. The organic phases are gathered and acidified to pH 1 by a concentrated solution of chlorhydric acid, to give to a second crop corresponding to the desired product. The two crops are put together and dried under vacuum to provide 6.9 g of the desired product (yield : 79%).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.80 (s,3H); 5.20 (s,2H); 7.40 (dd,2H); 7.60 (dd,1H); 7.90 (dd,2H); 8.30 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 13.20 (bs,1H).

HPLC : > 97.0 %

Step 4 : Methyl 4-[6-(3-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 3 and 3-methoxy-benzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.80 (d,1H); 6.90 (m,2H); 7.25 (m,1H); 7.45 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 3435, 2361, 1716, 1703, 1666, 1617, 1498, 1455, 1282, 1125, 839, 749, cm^{-1}

M.P. = 199.0°C

HPLC : 98.6 %

Example 120 :4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of compound of the Example 119 using as reagent K_2CO_3 in a mixture of methanol and water under reflux for 8 hours. After acidification of the reaction mixture, the precipitate obtained is filtered off to provide the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.40

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.80 (d,1H); 6.90 (m,2H); 7.25 (t,1H); 7.45 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.25 (t,1H); 12.85 (bs,1H)

IR : 3395, 2345, 1719, 1647, 1616, 1501, 1310, 1238, 1052, 839, 781, 751 cm^{-1}

M.P. = 279.0°C

HPLC : 97.4 %

Example 121 :Methyl 4-[1-methyl-6-(4-methylsulfanyl-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the Step 3 of Example 119 and 4-methylthio-benzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) : 2.45 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.20 (m,4H); 7.45 (d,2H); 7.55 (s,1H); 7.90 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3395, 1708, 1656, 1641, 1508, 1479, 1330, 1280, 1254, 1117, 783, 749, cm^{-1}

M.P. = 172 °C
HPLC : 99.2 %

Example 122 :4-[1-Methyl-6-(4-methylsulfanyl-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of compound of the Example 121 using as reagent K_2CO_3 in a mixture of methanol and water under reflux for 48 hours. After acidification of the reaction mixture, the precipitate obtained is filtered off to provide the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.35
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.45 (s,3H); 3.55 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.25 (m,4H); 7.40 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.25 (t,1H); 12.85 (bs,1H);
IR : 1705, 1656, 1642, 1616, 1479, 1330, 1247, 1101, 1020, 760, 751 cm^{-1}
M.P. = 171 °C
HPLC : 98.0 %

Example 123 :Methyl 4-[1-methyl-2,4-dioxo-6-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the Step 3 of Example 119 and 4-trifluoromethoxy-benzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.35
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.50 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.30 (d,2H); 7.35-7.50 (m,4H); 7.55 (d,1H); 7.90 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.30 (t,1H).
IR : 1712, 1656, 1639, 1506, 1274, 1156, 1104, 751 cm^{-1}
M.P. = 212 °C
HPLC : 99.6 %

Example 124 :Methyl 4-[6-(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 3 and 4-fluorobenzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.45

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.10-7.20 (m,2H); 7.30-7.40 (m,2H); 7.40-7.50 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 1709, 1657, 1618, 1499, 1264, 768, 749, 716 cm^{-1}

M.P. = 198 °C

HPLC : 98.2 %

Example 125 :4-[6-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound obtained in the Example 124.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.25

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.10-7.20 (m,2H); 7.30-7.40 (m,2H); 7.45 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.90 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.25 (t,1H); 12.90 (bs,1H)

IR : 3661, 2765, 1710, 1649, 1617, 1505, 1224, 829, 752 cm^{-1}

M.P. = 272 °C

HPLC : 98.0 %

Example 126 :Methyl 4-{6-[(benzofurazan-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the Step 3 of Example 119 and *C*-benzofurazan-5-yl-methylamine, which is obtained from 5-bromomethyl-benzofurazan by reaction in a first step with sodium diformylamide in acetonitrile at 70°C overnight, and in a second step by a treatment for 2 hours under reflux to a solution of ethanol/HCl 5%.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.65 (d,2H); 5.25 (s,2H); 7.45 (d,2H); 7.60 (d,2H); 7.90 (m,3H); 8.00 (d,1H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.40 (t,1H).
IR : 3257, 1731, 1702, 1659, 1619, 1506, 1419, 1281, 1109, 877, 769, 751 cm^{-1}
M.P. = 234 °C
HPLC : 98.6 %

Example 127: 4-{6-[(Benzofurazan-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound obtained in the Example 126. After acidification, the precipitate is filtered off.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.35
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.60 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.40 (d,2H); 7.60 (d,2H); 7.85 (d,3H); 8.00 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.40 (t,1H); 12.9 (bs,1H).
IR : 3249, 1708, 1662, 1617, 1479, 1427, 1322, 1250, 1008, 879, 790, 754 cm^{-1}
M.P. = 276 °C
HPLC : 97.6 %

Example 128 :Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

Step 1 : 4-Amino-isophtalic acid 3-methyl ester
The compound is obtained according to the procedure of the Step 3of the Example 119 using as substrate 4-amino-isophtalic acid 1-benzylester 3-methyl ester.

Step 2: 6-Amino-*N*-(4-methoxy-benzyl)-isophtalamic acid methyl ester
The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 1 and 4-methoxy-benzylamine.

Step 3 : Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-

quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 1-5 to 2-5 of the Preparation B using in the Step 1-5 the compound obtained in the preceding Step 2 and methyl 4-aminomethyl benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.55

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.70 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.15 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.20 (m,3H); 7.45 (d,2H); 7.90 (d,2H); 8.15 (d,1H); 8.50 (s,1H); 9.15 (t,1H); 11.8 (s,1H).

IR : 3265, 2935, 2553, 1719, 1665, 1637, 1514, 1459, 1275, 1105, 827, 751 cm^{-1}

M.P. = 287.5 °C

HPLC : 98.3 %

Example 129 :Methyl 4-[1-ethyl-6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 4 of the Example 15 using the compound obtained the Example 128 and iodomethane in DMF with K_2CO_3. The desired compound crystallizes in a mixture of dichloromethane/ether.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.55

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.25 (t,3H); 3.75 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.20 (d,2H); 4.40 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.45 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.90 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3403, 2361, 1708, 1659, 1646, 1615, 1508, 1273, 1251, 1113, 847, 758 cm^{-1}

M.P. = 190 °C

HPLC : 96.9 %

Example 130 :4-[1-Ethyl-6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained by hydrolysis of compound of the Example 112 using as reagent K_2CO_3 in a mixture of methanol and water under reflux for 3 hours. After acidification of the reaction mixture, the precipitate obtained is filtered off to provide the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.45

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.25 (t,3H); 3.70 (s,3H); 4.20 (q,2H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.40 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H); 12.85 (bs,1H)

IR : 2361, 1708, 1655, 1616, 1501, 1466, 1322, 1250, 1177, 1032, 823, 754 cm^{-1}

M.P. = 160 °C

HPLC **:** 98.2 %

Example 131 :3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

Step 1 : Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 4 of the Example 15 using the compound obtained in the Step 1 of example 16.

Step 2: 3-(4-methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound obtained in the preceding Step 1.

Step 3: 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

The compound is obtained (0.160 g, yield : 63%) according to the procedure of the Step 3 of the Example 116 using the compound obtained in the preceding Step 2 and 4-(aminomethyl)pyridine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.5 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.80-6.90 (m,2H); 7.30-7.35 (m,4H); 7.55-7.60 (m,1H); 8.25-8.30 (m,1H); 8.38-8.42 (m,2H); 8.70 (s,1H); 9.35 (t,1H).

IR : 3269, 1705, 1659, 1644, 1615, 1510, 1245, 1180, 842, 785 cm^{-1}

M.P. = 213.9 °C

HPLC : 97.8 %

Exemple 132 : 3-(4-Hydroxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

To a stirred solution of 0.630 g (1.46 mmol) of compound of the Example 131 in 50 ml of dichloromethane are added, under an inert atmosphere, 3.7 g (1.3 ml, 14.6 mmol) of BBr_3 in 5 ml of dichloromethane. After 1 hour of stirring at room temperature, the reaction mixture is cooled and poured on 100 ml of a saturated solution of $NaHCO_3$. The precipitate obtained is purified by chromatography over silica gel (gradient of methanol in dichloromethane) and solidified in dichloromethane to provide the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.45 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.0 (s,2H); 6.60 (d,2H); 7.1 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.5 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.40 (d,2H); 8.60 (s,1H); 9.20 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3048, 1705, 1659, 1642, 1507, 1479, 1328, 1244, 831 cm^{-1}

M.P. = 262.0 °C

HPLC : 94.8 %

Example 133: 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 33 using the same substrate and 4-picolylamine in the step of amidification.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.25

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.45 (s,3H); 4.5 (d,2H); 7.3 (d,2H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.5 (d,2H); 8.6 (s,1H); 9.35 (t,1H); 11.7 (s,1H).

IR : 3185,1686,1618,1479,1417,1326,782 cm^{-1}

M.P. = 292 °C

HPLC : 96.4 %

Step 2: 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the preceding Step 1 and α-bromo-*para*-toluonitrile.

TLC : AcOEt Rf = 0.55

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.60 (d,2H); 5.30 (s,2H); 7.3 (m,3H); 7.60 (s,4H); 8.40 (m,1H); 8.45 (m,2H); 8.65 (m,1H); 8.80 (s,1H).

M.P. = 258°C

HPLC : 98.9 %

Example 134 :1-Methyl-2,4-dioxo-3-(3-pyridin-4-yl-allyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of Example 133 and 4-(3-chloro-propenyl)-pyridine hydrochloride.

TLC :CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.50 (m,2H); 4.80 (m,2H); 6.50 (m,1H); 6.65 (m,1H); 7.3 (m,2H); 7.40 (m,2H); 7.60 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.50 (m,4H); 8.65 (s,1H); 9.35 (m,1H).

M.P. = 117°C

HPLC : 99.5 %

Example 135 :Methyl 4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of Example 133 and methyl-4-(bromomethyl)-benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.45

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.80 (s,3H); 4.5 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.3 (m,2H); 7.45 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.90 (m,2H); 8.25 (d,1H); 8.5 (m,2H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H).
IR : 3265, 1718, 1704, 1663, 1641, 1318, 1289, 1113, 751 cm^{-1}
M.P. = 236 °C
HPLC : 97.5 %

Example 136 :4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound obtained in the Example 135. The corresponding hydrochloride is obtained after dissolution of the compound in a hot solution of isopropanol/ HCl 0.1 M. The desired compound is purified by crystallization from acetonitrile.
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.4-4.40 (m,1H); 3.60 (s,3H); 4.15 (t,2H); 5.20 (s,2H); 7.40 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.90 (m,4H); 8.30 (d,1H); 8.70 (s,1H); 8.80 (d,1H); 9.65 (t,1H); 12.9 (bs,1H).
IR : 3265, 1718, 1704, 1663, 1641, 1318, 1289, 1113, 751 cm^{-1}
M.P. = 268 °C
HPLC : 97.9 %

Example 137 :Methyl (4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-phenyl)-acetate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of Example 133 and methyl 4-(bromomethyl-phenyl) acetate.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.45
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.50-3.60 (s,6H); 3.65 (s,2H); 4.5 (t,2H); 5.15 (s,2H); 7.20 (m,2H); 7.20-7.35 (m,4H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.5 (d,2H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H).
IR : 3298, 1736, 1707, 1663, 1631, 1505, 1473, 1320, 1157, 751 cm^{-1}
M.P. = 141 °C

HPLC : 96.4 %

Example 138 :(4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-phenyl)-acetic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in the Example 137. The corresponding hydrochloride is obtained after dissolution of the compound in a hot solution of isopropanol/ HCl 0.1 M. The desired compound is purified by crystallization from acetonitrile.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 2.50-5.50 (bs,HCl+OH); 3.45-3.60 (2s,5H); 4.70 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.15 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 8.75 (d,2H); 9.55 (t,1H).

IR : 3298, 1736, 1707, 1663, 1631, 1505, 1473, 1320, 1157, 751 cm^{-1}

M.P. = 241 °C

HPLC : 97.5 %

Example 139 :Methyl 4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate

To a stirred suspension of 0.500 g (1.10 mmol) of compound of the Example 135 in 20 ml of dichloromethane, maintained at -20°C, are added 0.250 g (1.10 mmol) of *meta*-chloroperbenzoic acid in 5 ml of dichloromethane. After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture is washed successively with a saturated solution of Na_2CO_3 and water. The organic phase is dried and concentrated under vacuum. A chromatography over silica gel (gradient of methanol in dichloromethane) followed by a solidification in dichloromethane/ether provides 0.300 g (yield : 57%) of the desired product.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.28

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.25 (s,2H); 7.3 (d,2H); 7.45 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.90 (d,2H); 8.15 (d,2H); 8.30 (s,1H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H).

IR : 1705, 1655, 1617, 1478, 1283, 750, 711 cm^{-1}

M.P. = 218 °C

HPLC : 99.1 %

Example 140 :4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in the Example 139.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.20 (s,2H); 7.30-7.50 (m,4H); 7.60 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.25 (d,2H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H); 12.9 (bs,1H).

IR : 1702, 1655, 1617, 1479, 1245, 753 cm^{-1}

M.P. = 192 °C

HPLC : 98.4 %

Example 141 :Methyl{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-1-yl}-acetate

The compound is obtained by alkylation of the compound of Example 3 using K_2CO_3 and methylbromoacetate in DMF.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.05 (s,2H); 5.15 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.85 (m,3H); 7.30 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3282, 2361, 1736, 1669, 1632, 1464, 1370, 1236, 1040, 833, 776, 758 cm^{-1}

M.P. = 194.0 °C

HPLC : 97.6 %

Example 142 :{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-quinazolin-1-yl}-acetic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in the Example 141.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 4.35 (d,2H); 4.90 (s,2H); 5.15 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.80 (m,3H); 7.30 (m,5H); 7.50 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H); 13.25 (bs,1H).
IR : 3346, 2935, 1709, 1668, 1612, 1499, 1467, 1305, 1250, 1117, 1036, 873 cm^{-1}
M.P. = 163.0 °C
HPLC : 99.6 %

Example 143 :Methyl 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of the Example 34 using the compound obtained in the Example 37 and methyl 4-(bromomethyl)-benzoate.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.90 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.0 (s,2H); 6.80-6.95 (m,3H); 7.45 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H).
IR : 3418, 1713, 1666, 1657, 1617, 1497, 1477, 1280, 1252, 1038, 770, 749 cm^{-1}
M.P. = 233.5 °C
HPLC : 99.6 %

Example 144 :4-{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound obtained in the Example 143.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.40
NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.60 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.80-6.95 (m,3H); 7.40 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.85 (d,2H); 8.30 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H); 12.85 (s,1H).
IR : 3377, 3233, 1717, 1698, 1665, 1649, 1502, 1481, 1236, 751 cm^{-1}
M.P. = 295.7 °C
HPLC : 97.9 %

Example 145: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 9 using the compound obtained in the Preparation C and 4-(aminomethyl)benzene sulfonamide hydrochlorhyde hydrate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.37

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.2- 7.35 (m,7H); 7.50 (d,2H); 7.60 (d,1H); 7.80 (d,2H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.35 (t,1H)

IR : 3290, 1709, 1652, 1618, 1503, 1321, 1154, 702 cm^{-1}

M.P. = 266 °C

HPLC : 97.5 %

Example 146 :3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid [3-(pyridin-4-ylsulfanyl)-propyl]-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 9 using the compound obtained in the Preparation C, 3-(pyrydin-4-ylsulfanyl)-propylamine and dichloromethane as solvent. (The reactant 3-(pyridin-4-ylsulfamyl)-propylamine is obtained according to the method described in *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4, 557-562).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.8-1.90 (m,2H); 3.1-3.20 (m,2H); 3.4-3.50 (m,2H); 3.60 (s,3H); 5.20 (s,2H); 7.2- 7.40 (m,7H); 7.50-7.55 (m,1H); 8.20 (d,1H); 8.30-8.40 (m,2H); 8.60(s,1H); 8.80 (t,1H).

IR : 3308, 1705, 1662, 1636, 1578, 1509, 1447, 1321, 804, 712 cm^{-1}

M.P. = 130.7 °C

HPLC : 99.2 %

Example 147: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-butyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 3 of Example 116 using the compound obtained in the Preparation C, . 4-morpholin-4-yl-butylamine, and dichloromethane as solvent. (The reactant 4-morpholin-4-yl-butylamine is obtained according to the method described in *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3915-3925).

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.4-1.60 (m,4H); 2.2-2.35 m,6H); 3.20-3.35 (m,2H); 3.55 (s,3H); 3.5-3.60 (m,4H); 5.20 (s,2H); 7.2-7.35 (m,5H); 7.50 (d,1H); 8.20-8.25 (m,1H); 8.60 (s,1H); 8.70 (t,1H)

IR : 3402, 2942, 1707, 1645, 1476, 1327, 1118, 763 cm^{-1}

M.P. = 170.6 °C

HPLC : 99.3 %

Example 148 :3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-benzyl-piperidin-4-yl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 9 using the compound obtained in the Preparation C, 4-amino-1-benzylpiperidine, and dichloromethane as solvent. The desired compound crystallizes from amixture of dichloromethane and ether.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.60 (m,2H); 1.75 (m,2H); 2.0 (t,2H); 2.8 (d,2H); 3.45 (s,2H); 3.55 (s,3H); 3.75 (m,1H); 5.15 (s,2H); 7.30 (m,10H); 7.55 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.50 (d,1H); 8.60(s,1H).

IR : 3257, 2943, 2749, 1709, 1656, 1633, 1511, 1332, 1242, 1077, 829, 750 cm^{-1}

M.P. = 219.4 °C

HPLC : 98.6 %

Example 149 :3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-hydroxy-benzylamide

To a round bottom protected from moisture and under inert atmosphere are introduced 1.9 g (4.4 mmol) of compound of Example 13 in 200 ml of dichloromethane. To the stirred

solution are added dropwise 4.2 ml (11.1 g, 44 mmol) of BBr_3 in 17 ml of dichloromethane. After 30 minutes at room temperature the reaction mixture is poured to a 500 ml saturated solution of $NaHCO_3$, extracted with dichloromethane, dried and concentrated under vacuum. A crystallization of the crude product in methanol/ether provides 1.35 g (yield : 74%) of the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.55

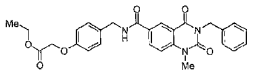
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.7-6.75 (m,2H); 7.10-7.20 (m,2H); 7.2-7.40 (m,5H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H); 9.0-9.3 (bs,1H).

IR : 3314, 1698, 1635, 1622, 1500, 1480, 1453, 1255, 826, 748 cm^{-1}

M.P. = 191.8 °C

HPLC : 96.4 %

Example 150 :Ethyl (4-{[(3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carbonyl)-amino]-methyl}-phenoxy)-acetate



To a round bottom protected from moisture and under inert atmosphere are introduced 0.45 g (1.08 mmol) of compound of Example 149 in 13.5 ml od DMF. To the stirred solution are added 0.3 g of K_2CO_3 (2.16 mmol) and 0.24 ml (2.016 mmol) of ethyl bromoacetate. After 1 hour at 60°C the reaction mixture is concentrated under vacuum. The crude product is taken up in dichloromethane, washed with water, dried and concentrated under vacuum to provide 0.410 g (yield : 75.8%) of the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1.2 (t,3H); 3.60 (s,3H); 4.15 (q,2H); 4.45 (d,2H); 4.80 (s,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.2-7.40 (m,7H); 7.5 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3407, 1755, 1705, 1642, 1508, 1324, 1210, 750 cm^{-1}

M.P. = 172.6 °C

HPLC : 97.8 %

Example 151 :(4-{[(3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-

carbonyl)-amino]-methyl}-phenoxy)-acetic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound of the Example 150.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.65 (s,2H); 5.15 (s,2H); 6.85 (d,2H); 7.2-7.40 (m,7H); 7.55 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.20 (t,1H); 12.95 (bs,1H).

IR : 3407, 1755, 1705, 1642, 1508, 1324, 1210, 750 cm^{-1}

M.P. = 195.6 °C

HPLC : 98.3 %

Example 152 :3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-dimethylcarbamoylmethoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound of Example 151 and dimethylamine 2M in solution in THF.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.80 (s,3H); 3.0 (s,3H); 3.55 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.80 (s,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.2-7.40 (m,7H); 7.50 (d,1H); 8.20 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 3276, 1704, 1659, 1635, 1499, 1317, 1240, 1066, 750 cm^{-1}

M.P. = 152.7 °C

HPLC : 96.5 %

Example 153: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (3-phenyl-allyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 9 using the compound of the Preparation C and 3-phenyl-allylamine hydrochloride.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.10 (m,2H); 5.20 (s,2H); 6.35 (m,1H); 6.60 (m,1H); 7.20-7.35 (m,8H); 7.40 (m,2H); 7.55 (d,1H); 8.30 (d,1H); 8.70 (s,1H); 9.00 (m,1H).

M.P. = 193.0 °C

HPLC : 99.7 %

Example 154 :3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-cyano-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 9 using the compound of the Preparation C and 4-amino-benzyl benzonitrile. The desired product is solidified in a mixture of dichloromethane/ether.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.46

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.60 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.20-7.40 (m,5H); 7.45-7.60 (m,3H); 7.80 (d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.40 (t,1H).

IR : 3305, 2224, 1708, 1664, 1638, 1507, 1318, 751 cm^{-1}

M.P. = 245.0 °C

HPLC : 96.2 %

Example 155 :4-{[(3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carbonyl)-amino]-methyl}-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of the Preparation B using the compound of the Example 11.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.30

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.25 (m,5H); 7.40 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.90(d,2H); 8.25 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.30 (t,1H); 12.90 (bs,1H).

IR : 3395, 1707, 1698, 1642, 1618, 1501, 1431, 1291, 1242, 938, 829, 759 cm^{-1}

M.P. = 228.5 °C

HPLC : 96.9 %

Example 156 :3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-dimethylcarbamoyl-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound of the Example 155 and dimethylamine in solution 2M in THF.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.70

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.0 (m,6H); 3.55 (s,3H); 4.55 (d,2H); 5.15 (s,2H); 7.30 (m,9H); 7.60 (d,1H); 8.30 (d,1H); 8.65 (s,1H); 9.30 (t,1H).

IR : 3249, 2361, 1705, 1657, 1609, 1504, 1452, 1254, 1069, 1020, 839, 750 cm^{-1}

M.P. = 194.7 °C

HPLC : 96.8 %

Example 157 :3-(4-Dimethylamino-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the Step 1-5 to 3-5 of the preparation B using in the Step 1-5 4-dimethylamino-benzyl isocyanate, and then according to the procedure of Example 1 using the compound obtained in the preceding step and 4-methoxy-benzylamine

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2.80 (s,6H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.95 (s,2H); 6.60 (d,2H); 6.85 (d,2H); 7.15-7.25 (m,5H); 8.10 (dd,1H); 8.50 (s,1H); 9.10 (t,1H); 11.7 (s,1H).

IR : 3177, 1729, 1630, 1512, 1445, 1249, 765 cm^{-1}

M.P. = 267 °C

HPLC: 98.5%

Example 158 :3-[4-(N-methylsulfonylamino)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 97 using as substrates the compound obtained in the Example 95 and 2.5 equivalents of methanesulfonyl chloride.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.22

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm) : 2.90 (s,3H); 3.55 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.10 (d,2H) ; 7.25 (d,2H); 7.30 (d,2H); 7.55 (s,1H); 8.25 (d,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H); 9.70 (s,1H)

IR : 1655, 1615, 1513, 1500, 1325, 1248, 1148 cm^{-1}

M.P. = 224 °C

HPLC : 98.8 %

Example 159: tert-Butyl {5-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-carbamate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 1 of the Example 34 and *tert*-butyl (5-bromomethyl-pyridin-2-yl)-carbamate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm) : 1.45 (s,9H); 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,1H); 7.70 m,2H); 8.25-8.30 (m,2H); 8.65 (s,1H); 9.2 (t,1H); 9.70 (s,1H)

IR : 1711, 1654, 1614, 1508, 1478, 1302, 1243, 1159 cm^{-1}

M.P. = 204 °C

HPLC : 99.3 %

Example 160: 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained by deprotection of compound of the Example 159 by using trifluoroacetic acid in dichloromethane.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.40

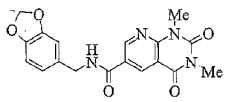
NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm) : 3.55 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.40 (d,2H); 4.95 (s,2H); 5.80 (bs,2H); 6.35 (d,1H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.40 (dd,1H); 7.50 (d,1H); 7.95 (s,1H); 8.25 (dd,1H); 8.60 (s,1H); 9.2 (t,1H)

IR : 1704, 1648, 1615, 1509, 1477, 1245 cm^{-1}

M.P. = 155°C

HPLC : 99.5 %

Example 161 :1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide



Step 1 : 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid.

The compound is obtained by hydrolysis in a mixture of dioxan/water of ethyl 1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate (*Heterocycles* 1998, 48(12),2521-2528) in presence of LiOH.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.10

R.M.N:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.30 (s,3H) ; 3.60 (s,3H) ; 8.70 (s,1H) ; 9.15 (s,1H) ; 13.5 (bs,1H)

Step 2: 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 1 and piperonylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.90

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.35 (s,3H); 3.6 (s,3H); 4.40 (d,2H); 6.0 (s,2H); 6.75-6.85 (m,2H); 6.90 (s,1H); 8.80 (s,1H); 9.15 (s,1H); 9.30 (t,1H).

IR : 3227, 1705, 1663, 1632, 1608, 1498, 1299, 1250, 1040, 794 cm^{-1}

M.P. = 218.4°C

HPLC : 94.6 %

Example 162: 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide

Step 1 : 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid

The compound is obtained by hydrolysis in a mixture of dioxan/water of methyl 1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylate (*Heterocycles* 1994, 37(1), 563-570) in presence of LiOH.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.01

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.30 (s,3H); 3.60 (s,3H); 8.40 (s,1H); 9.00 (s,1H); 13.3 (bs,1H)

Step 2: 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 1 and piperonylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.90

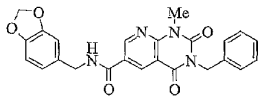
NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.35 (s,3H); 3.65 (s,3H); 4.45 (d,2H); 6.0 (s,2H); 6.80-6.90 (m,2H); 6.95 (s,1H); 8.50 (s,1H); 8.95 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 3379, 1713, 1662, 1478, 1253, 1238, 924, 750 cm^{-1}

M.P. = 288.7°C

HPLC : 96.3 %

Example 163: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*] pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide



Step 1: N'-(1-Benzyl-3-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethyl-formamidine

0.56 g (2.5 mmol) of 6-amino-3-benzyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (Tetrahedron Letters, 1991, 32(45), 6534-6540) in 20 ml of DMF are stirred under inert atmosphere. 1 ml (7.5 mmol) of *N,N'*-dimethylformamide dimethyl acetal is added to this solution and the mixture is heated to reflux for 20 minutes. After cooling and concentration under vacuum, the residue is taken up in dichloromethane, and the organic phase is washed with water,

dried over Na_2SO_4, and concentrated under vacuum until a low volume. Then the crude product is precipitate by addition of ether. After filtration 0.680g (yield : 72.6%) of the desired compound is obtained.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.0 (s,3H); 3.15 (s,3H); 3.30 (s,3H); 4.90 (s,2H); 5.20 (s,1H); 7.2-7.35 (m,5H) ; 8.10 (s,1H)

Step 2: *N'*-(1-Benzyl-5-iodo-3-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-4-yl)-*N,N*-dimethyl-formamidine

To a stirred solution of 0.68 g (2.38 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 1 in 24 ml of anhydrous dichloromethane is added 0.64 g (2.85 mmol) of N-iodosuccinimide. After 30 minutes of reflux, the reaction mixture is cooled and the organic phase is washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated under vacuum. The crude product is precipitated in ether to obtain 0.680 g (yield: 69.3%) of the desired compound.

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.05 (s,3H) ; 3.15 (s,3H) ; 3.40 (s,3H) ; 5.20 (s,2H) ; 7.2-7.30 (m,3H) ; 7.5-7.55 (m,2H) ; 7.7 (s,1H).

M.P. = 186.3°C

Step 3: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl ester

To a stirred solution of 0.68 g (1.65 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 2 in 45 ml of anhydrous DMF are added successively 18 mg $Pd(OAc)_2$, 8 mg of CuI, 330 mg of K_2CO_3, and 0.22 ml of ethyl acrylate. After 30 minutes under reflux, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The residue is taken up in dichloromethane. The organic phase is filtered, washed two times with water, dried over Na_2SO_4 and then concentrated under vacuum. The crude product is purified by chromatography over silica gel (dichloromethane/methanol : 97/3) and then crystallized from ether to give 0.320 g (yield:57%) of the desired compound.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 97.5/2.5 Rf = 0.50

NMR: $CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 1.40 (t,3H) ; 3.70 (s,3H) ; 4.40 (q,2H) ; 5.30 (s,2H) ; 7.2-7.30 (m,3H) ; 7.5-7.55 (m,2H) ; 9.0 (s,1H) ; 9.2 (s,1H)

Step 4: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine -6-carboxylic acid

The compound is obtained by hydrolysis, in a mixture of dioxan/water in presence of LiOH, of the compound obtained in the preceding Step 3.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90 / 10 Rf = 0.10

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 5.20 (s,2H) ; 7.2-7.40 (m,5H) ; 8.75 (s,1H) ; 9.2 (s,1H) ; 13.5 (bs,1H)

HPLC = 100%

Step 5: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine -6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 4 and piperonylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.60

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.2 (s,2H); 5.95 (s,2H); 6.75-6.95 (m,3H); 7.2-7.40 (m,5H); 8.85 (s,1H); 9.2 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 3271, 1709, 1665, 1630, 1614, 1488, 1248, 1042, 937, 795 cm^{-1}

M.P. = 174.9°C

HPLC : 97.5 %

Example 164: 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid

A solution of 1.3 g (4.17 mmol) of the compound obtained in the Step 4 of Example 163 and 3.1 g (23 mmol) of $AlCl_3$ in 44 ml of benzene is stirred 2 hours at room temperature. After addition of a mixture water/ice, the reaction mixture is extracted successively with

ethyl acetate and dichloromethane. The aqueous layer is acidified at pH 1 by addition of concentrated HCl. The precipitate obtained is filtered off and washed with 10 ml of methanol and 10 ml of dichloromethane to provide the desired compound (yield: 62.9%)

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.50 (s,3H) ; 8.60 (s,1H) ; 9.10 (s,1H) ; 11.9 (bs,1H) ; 13.5 (bs,1H)

HPLC = 100%

Step 2: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 2 and 4-methoxybenzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.45

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.50 (s,3H); 3.7 (s,3H); 4.40 (d,2H); 6.85-6.95 (m,2H); 7.25-7.30 (m,2H) ; 8.80 (s,1H) ; 9.15 (s,1H) ; 9.30 (t,1H) ; 11.85 (bs,1H)

HPLC = 92%

Step 3: Methyl 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the preceding Step 2 and methyl-4-(bromomethyl)benzoate. After concretization in ether 0.41 g (yield: 71.1%) of the desired compound is isolated.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 3.80 (s,3H) ; 3.90 (s,3H) ; 4.45 (d,2H) ; 5.2 (s,2H) ; 6.90 (dd,2H) ; 7.30 (dd,2H) ; 7.50 (dd,2H) ; 7.90 (dd,2H) ; 8.90 (s,1H) ; 9.20 (s,1H) ; 9.30 (t,1H) ;

HPLC = 96.8%

Step 4: 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of Example 35 using the compound obtained in the preceding Step 3.

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.45 (d,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.45 (d,2H); 7.90 (d,2H); 8.85 s,1H); 9.20 (s,1H); 9.30 (t,1H) ; 12.90 (bs,1H)

IR : 3292, 1718, 1695, 1667, 1633, 1609, 1497, 1301, 1242, 797 cm^{-1}

M.P. = 229.5 °C

HPLC : 93.6 %

Example 165: 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido [2,3-*d*] pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained (0.11 g ; yield=68.4%) according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in Step 2 of Example 164 and 4-(bromomethyl)benzonirile.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.70

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.20 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.30 (d,2H); 7.55 (d,2H); 7.80 (d,2H); 8.85 (s,1H); 9.20 (s,1H); 9.30 (t,1H)

IR : 3230, 2230, 1710, 1673, 1635, 1609, 1494, 1303, 1252, 794 cm^{-1}

M.P. = 197 °C

HPLC : 97.2 %

Example 166: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido [2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in Step 2 of Example 164 and 4-fluorobenzyl bromide.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.70

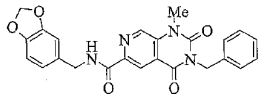
NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 4.40 (d,2H); 5.10 (s,2H); 6.8-6.90 (m,2H); 7.1-7.2 (m,2H); 7.25-7.35 (m,2H); 7.4-7.50 (m,2H); 8.85 (s,1H); 9.15 (s,1H); 9.30 (t,1H).

IR : 3260, 1709, 1664, 1616, 1497, 1245, 1221, 1035, 796 cm^{-1}

M.P. = 211.5 °C

HPLC : 98.3 %

Example 167: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*] pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide



Step 1 : 1-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidine-4-carbaldehyde

A solution of 9.5 g (43.9 mmol) of 3-benzyl-6-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (*Synthetic Communications* 1991, 2181-2188) and 129 ml of cold acetic acid are stirred 5 minutes, and 5.75 g of SeO_2 are added. The reaction mixture is heated to reflux for 2h30, filtered and concentrated under vacuum. The residue is taken up in dichloromethane. The unsoluble part is eliminated and the filtrate is concentrated under vacuum. A chromatography over silica gel (dichloromethane/methanol : 95/5) provides 4.0 g of the desired compound (yield:39.5%).

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 5.20 (s,2H); 6.30 (s,1H); 7.2-7.30 (m,3H); 7.40-7.50 (m,2H); 9.0 (bs,1H); 9.60 (s,1H)

Step 2: 1-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidine-4-carbaldehyde dimethylhydrazone

To a stirred solution of 3.6 g (15.6 mmol) ofthe compound obtained in the preceding Step 1 in 80 ml of anhydrous DMF are added 1.2 ml (0.94 g, 15.6 mmol) of dimethylhydrazine. After 1 hour of stirring at room temperature, the solvent is removed under vacuum and the residue is taken up in dichloromethane. The organic layer is washed, dried over Na_2SO_4 and concentrated. A chromatography over silica gel (dichloromethane/methanol : 97/3) provides 2.5 g (yield:59%) of the desired compound.

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 3.10 (s,6H);5.10 (s,2H); 5.55 (s,1H); 6.50 (s,1H); 7.2-7.30 (m,3H); 7.40-7.50 (m,2H); 8.50 (bs,1H)

Step 3 : 1-Benzyl-2,6-dioxo-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidine-4-carbaldehyde dimethylhydrazone

To a stirred solution of 2.3 g (8.45 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 2 in 58 ml of anhydrous DMF are added 2.3 ml (2.0 g, 1.69 mmol) of *N,N'*-dimethylformamide acetal. The reaction mixture is maintained at 100°C for 10 minutes and concentrated under vacuum. The residue is taken up in dichloromethane and the product is precipitated by addition of ether to provide 1.75 g (yield:72.3%) of the desired compound.

NMR:. $CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 3.20 (s,6H) ;3.50 (s,3H) ; 5.15 (s,2H) ; 6.10 (s,1H) ; 6.60 (s,1H) ; 7.2-7.30 (m,3H) ; 7.40-7.50 (m,2H)

Step 4: Methyl 1-benzyl-2,6-dioxo-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidine-4-(carbaldehyde dimethylhydrazone)-5-carboxylate

To a stirred solution of 1.7 g (5.94 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 3 in 61 ml of anhydrous acetonitrile are added successively 1.68 g (7.1 mmol) of $Pd(OAc)_2$ and 0.613 g (7.1 mmol) of methyl acrylate. After 20 minutes od stirring under reflux the reaction mixture is filtered off and oncentrated under vacuum. The residue is chromatographied over silica gel (dichloromethane/methanol : 97/3) to provide 1.40 g (yield:63.6%) of the desired compound.

NMR:. $CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.20 (s,6H) ;3.55 (s,3H) ; 3.75 (s,3H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.70 (s,1H) ; 7.1 -7.70 (m,7H).

Step 5: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester

A solution of 1.4 g (3.78 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 4, 18 ml of chlorobenzene and 3.6 ml of acetic acid is stirred under reflux for 3 hours, and concentrated under vacuum to provide 1.4 g of a precipitate. The desired compound (0.76 g; yield:62%) is obtained by recrystallization of the crude product in 120 ml of ethyl acetate.

NMR:. $CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.70 (s,3H) ;4.0 (s,3H) ; 5.30 (s,2H) ; 7.2-7.35 (m,3H) ; 7.45-7.55 (m,2H) ; 8.80 (s,1H) ; 8.85 (s,1H).

Step 6: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid

0.76 g (2.34 mmol) of the compound obtained in the preceding Step 5, 7.6 ml of methanol, 7.6 ml of water and 0.646 g (4.67 mmol) of K_2CO_3 are stirred overnight at room temperature and then heated to reflux for 5 minutes. After cooling and addition of water the acification to pH 1 of the mixture provides a precipitate which is dissolved in a mixture of methanol/dichloromethane. The organic layer is washed with water, dried and concentrated under vacuum. The residue obtained is concretized in a mixture of dichloromethane/ether to give 0.54 g (yield: 74%) of the desired compound.

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm) 3.60 (s,3H); 5.20 (s,2H); 7.2-7.40 (m,5H); 8.50 (s,1H); 9.0 (s,1H) ; 13.3 (bs,1H)

M.P. = 240°C

HPLC = 100%

Step 7: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine -6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide

The compound is obtained according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 6 and piperonylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.60

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.65 (s,3H); 4.40 (d,2H) ; 5.15 (s,2H) ; 5.95 (s,2H); 6.75-6.85 (m,2H); 6.90 (s,1H); 7.2-7.40 (m,5H); 8.45 (s,1H); 8.90 (s,1H); 9.25 (t,1H).

IR : 3387, 1716, 1662, 14875, 1442, 1250, 1239, 1040, 789 cm^{-1}

M.P. = 197.5 °C

HPLC : 100 %

Example 168 :Methyl 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate

Step 1 :1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid

3.3 g (10.6 mmol) of the compound obtained in the Step 6 of Example 167 are treated according to the procedure described in the Step 1 of Example 164 to give 2.0 g (yield: 85.3%) of the desired compound.

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 8.40 (s,1H) ; 8.95 (s,1H) ; 12.0 (s,1H) ; 12.90 (bs,1H)

HPLC = 100%

Step 2: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained (yield: 78%) according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the preceding Step 1 and 4-methoxybenzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.50

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 3.75 (s,3H) ; 4.40 (d,2H) ; 6.85 (dd,2H) ; 7.25 (dd,2H) ; 8.40 (s,1H) ; 8.85 (s,1H) ; 9.20 (t,1H) ; 12.0 (s,1H)

HPLC = 99 %

Step 3: Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained (0.2 g; yield:77%) according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the preceding Step 2 and methyl-4-(bromomethyl)benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H); 3.70 (s,3H); 3.85 (s,3H); 4.50 (d,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.85 (d,2H); 7.20 (d,2H); 7.50 (d,2H); 7.90 (d,2H); 8.5 (s,1H); 8.90 (s,1H); 9.20 (t,1H)

IR : 3396, 1719, 1661, 1439, 1279, 1250, 1110, 753 cm^{-1}

M.P. = 211.1 °C

HPLC : 99.5 %

Example 169: tert-Butyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained (yield: 80.4%) according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 2 of example 168 and *tert*-butyl 4-bromomethyl-benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 1.50 (s,9H) ; 3.65 (s,3H) ; 3.75 (s,3H) ; 4.40 (d,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.85 (dd,2H) ; 7.25 (dd,2H) ; 7.45 (dd,2H) ; 7.85 (dd,2H) ; 8.50 (s,1H) ; 8.90 (s,1H) ; 9.2 (t,1H) ;

HPLC = 98 %

Example 170: 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide

The compound is obtained (yield: 62.4%) according to the procedure of the Example 1 using the compound obtained in the Step 1 of Example 168 and 3-methoxybenzylamine.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.50

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 3.75 (s,3H) ; 4.50 (d,2H) ; 6.75-6.95 (m,3H) ; 7.20-7.30 (m,1H) ; 8.40 (s,1H) ; 8.85 (s,1H) ; 9.25 (t,1H) ; 12.0 (s,1H)

HPLC = 98 %

Step 2: *tert*-Butyl 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained (yield: 80.4%) according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the preceding Step 1 and *tert*-butyl 4-(bromomethyl)benzoate.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 1.50 (s,9H) ; 3.65 (s,3H) ; 3.75 (s,3H) ; 4.50 (d,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.80-6.95 (m,3H) ; 7.20-7.30 (m,1H) ; 7.5 (dd,2H) ; 7.85 (dd,2H) ; 8.50 (s,1H) ; 8.95 (s,1H) ; 9.3 (t,1H) ;

HPLC = 93.6 %

Step 3: 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 169 using the compound obtained in the preceding Step 2.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.60

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.65 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.50 (d,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.75-6.80 (s,1H); 6.90 (s,2H); 7.20-7.25 (m,1H); 7.45 (d,2H); 7.85 (d,2H); 8.5 (s,1H); 8.90 (s,1H); 9.30 (t,1H); 12.95 (bs,1H)

IR : 3378, 1712, 1660, 1600, 1439, 1266, 1056, 790 cm^{-1}

M.P. = 208.1 °C

HPLC : 96.6 %

Example 171: 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using the compound obtained in the Step 2 of Example 168 and (4-bromomethyl)-benzonitrile

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.80

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.65 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.55 (d,2H); 7.80 (d,2H); 8.5 (s,1H); 8.95 (s,1H); 9.20 (t,1H).

IR : 3391, 2228, 1716, 1662, 1443,1331, 1251, 789 cm^{-1}

M.P. = 230 °C

HPLC : 98.8 %

Example 172: 3-Benzyl-1-methyl-6-(3-phenyl-propionyl)-1H-quinazoline-2,4-dione

The compound of the preparation C is treated by $SOCl_2$ in THF to give its chloride derivate which is reacted with phenetyl magnesium bromide and CuI in presence of THF. After usual treatment the desired compound is obtained.

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.0 (m,2H); 3.30 (m,2H); 3.60 (s,3H); 5.25 (s,2H) ; 7.10-7.35 (m,9H); 7.50 (m,2H); 8.3 (m,1H); 8.80 (s,1H)
M.P. = 155 °C
HPLC : 98.0 %

Example 173: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (E)-3-pyridin-4-yl-allyl ester

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 3.60 (s,3H) ; 5.0 (d,2H) ; 5.30 (s,2H) ; 6.5-6.7 (m,2H); 7.15-7.35 (m,6H); 7.55 (m,2H) ; 8.40 (m,1H); 8.60 (m,2H) ; 9.0 (s,1H)
M.P. = 147 °C
HPLC : 97.5 %

Example 174: 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (E)-3-pyridin-3-yl-allyl ester

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 5.0 (d,2H) ; 5.30 (s,2H) ; 6.5 (m,1H) ; 6.8 (d,1H); 7.30 (m,5H); 7.60 (m,2H) ; 7.7 (d,1H) ; 8.40 (d,1H); 8.55 (m,1H) ; 8.70 (s,1H) ; 9.0 (s,1H)
M.P. = 184 °C
HPLC : 99.6 %

Example 175: 3-Benzyl-1-methyl-6-[2-(pyridin-4-ylsulfanyl)-acetyl]-1*H*-quinazoline-2,4-dione

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 98/2 Rf = 0.20
NMR:.CDCl3 ^1H δ (ppm): 3.65 (s,3H); 4.45 (s,2H) ; 5.25 (s,2H) ; 7.18 (d,2H); 7.20-7.35 (m,4H) ; 7.50 (d,2H); 8.3 (d,1H); 8.40 (d,2H); 8.80 (s,1H).
IR :1706, 1693, 1657, 1610, 1574, 1508, 1480, 1448, 1428, 1321, 1307, 1206, 1093, 831, 810, 782, 703 cm^{-1}
M.P. = 187 °C
HPLC : 98.0 %

Example 176: 3-(4-Aminomethyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained by catalytic hydrogenation of the compound of Example 60 using Raney Ni and NH_3 in methanol.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 90/10 /1 Rf = 0.25

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 1.45-1.70 (m,2H) ; 3.6 (s,3H) ; 3.8 (m,5H) ; 4.55 (d,2H) ; 5.22 (s,2H) ; 6.74 (m,1H) ; 6.86 (d,2H) ; 7.2-7.30 (m,5H) ; 7.44 (d,2H) ; 8.28 (d,1H) ; 8.48 (s,1H)

IR : 3370, 1702, 1655, 1640, 1617, 1542, 1508, 1477, 1324, 1303 ; 1247, 1173, 1032, 829, 786, 756 cm^{-1}

M.P. = 187 °C

HPLC : 98.4%

Example 177: 3-(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using 2-(4-bromomethylphenyl)-benzonitrile.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 98.5/1.5 Rf = 0.20

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm): 3.65 (s,3H) ; 3.80 (s,3H) ; 4.55 (d,2H) ; 5.30 (s,2H) ; 6.55-6.65 (m,1H) ; 6.25 (d,2H) ; 7.2-7.30 (m,3H) ; 7.35-7.50 (m,4H) ; 7.55-7.65 (m,3H) ; 7.75 (d,1H) ; 8.25-8.35 (m,1H) ; 8.45 (s,1H)

IR : 1702, 1661, 1629, 1508, 1478, 1332, 1242, 1036, 833, 766 cm^{-1}

M.P. = 200 °C

HPLC : 99.8 %

Example 178: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using 5-[(4-bromomethyl)biphenyl]-tetrazole.

TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.50

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm): 3.55 (s, 3H) ; 3.75 (s,3H) ; 4.40 (d,2H) ; 5.15 (s,2H) ; 6.90 (d,2H) ; 7.05 (d,2H) ; 7.25 (d,4H) ; 7.45-7.70 (m,6H) ; 8.30 (d,1H) ; 8.6 (s,1H) ; 9.25 (m,1H)

IR : 2943, 1702, 1656, 1618, 1510, 1477, 1450, 1323, 1302, 1247, 1032, 829, 814, 782, 757 cm^{-1}

HPLC : 99.6 %

Example 179: Methyl 4'-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using Methyl 4-(bromomethylphenyl)benzoate

TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 97/3 Rf = 0.30

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.61 (s,3H) ; 3.62 (s,3H) ; 3.80 (s,3H) ; 4.55 (d,2H) ; 5.30 (s,2H) ; 6.65 (t,1H) ; 6.85(d,2H) ; 7.2-7.30 (m,6H) ; 7.35-7.40 (m,1 H) ; 7.45-7.55 (m,3H) ; 7.80 (d,1H) ; 8.27 (d,1H) ; 8.47 (s,1H)

IR : 1707, 1668, 1656, 1638, 1616, 1509, 1478, 1330, 1294, 1248, 1089, 765, 754 cm^{-1}

M.P. = 172 °C

HPLC : 99.7 %

Example 180: 4'-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound of Example 179.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.40

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.57 (s,3H) ; 3.72 (s,3H) ; 4.42 (d,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.90 (d,2H) ; 7.25-7.45 (m,8H) ; 7.50-7.60 (m,2 H) ; 7.70 (d,1H) ; 8.26 (d,1H) ; 8.60 (s,1H) ; 9.17-9.27 (m,1H) ; 12.5-13.2 (m,1H)

IR : 1698, 1668, 1655, 1639, 1612, 1508, 1479, 1330, 1304, 1248, 765, 754 cm^{-1}

M.P. = 175 °C

HPLC : 100 %

Example 181: Ethyl 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2 of Example 34 using Methyl 4-(bromomethyl)-2-fluoro-benzoate.

TLC: CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR: $CDCl_3$ ^{1}H δ (ppm): 1.30 (t,3H) ; 3.60 (s,3H) ; 3.80 (s,3H) ; 4.35 (q,2H) ; 4.60 (m,2H) ; 5.30 (s,2H) ; 6.55 (m,1H) ; 6.90 (m,2H) ; 7.30 (m,5H) ; 7.90 (m,1H) ; 8.30 (m,1H) ; 8.50 (s,1H) ;

M.P. = 156 °C

HPLC : 100 %

Example 182: 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid

The compound is obtained according to the procedure of the Step 2-4 of Preparation B using the compound of Example 181.

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.20

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.60 (s,3H) ; 3.75 (s,3H) ; 4.40 (m,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.90 (m,2H) ; 7.30 (m,4H) ; 7.60 (d,1H) ; 7.80 (m,1H) ; 8.30 (m,1H) ; 8.70 (s,1H) ; 9.2 (s,1H) ; 13.2 (s,1H)

M.P. = 160 °C

HPLC : 100 %

Example 183: 2-Methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.20

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 2.3 (s,6H) ; 2.60 (m,2H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.75 (s,3H) ;3.85 (s,3H) ; 4.35 (m,2H) ; 4.55 (m,2H) ; 5.25 (s,2H) ; 6.50 (m,1H) ; 6.80 (m,2H) ; 7.10 (d,1H) ; 7.25 (m,4H) ; 7.70 (d,1H) ; 8.25 (m,1H) ; 8.5 (s,1H)

M.P. = 130 °C

HPLC : 97.3 %

Example 184: 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-2-methyl-benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.60

NMR:.$CDCl_3$ ^1H δ (ppm) 2.3 (s,6H) ; 2.55 (s,3H) ; 2.70 (m,2H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.80 (s,3H) ; 4.40 (m,2H) ; 4.60 (m,2H) ; 5.20 (s,2H) ; 6.60 (s,1H) ; 6.80 (m,2H) ; 7.30 (m,5H) ; 7.80 (m,1H) ; 8.30 (m,1H) ; 8.5 (s,1H)

M.P. = 146 °C

HPLC : 99 %

Example 185: 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.30

NMR:.DMSO ^1H δ (ppm) 3.2 (m,1H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.70 (s,3H) ; 4.40 (d,2H) ;5.20 (s,2H) ; 6.90 (m,2H) ; 7.25 (m,2H) ; 7.40 (m,2H) ; 7.55 (m ,1H) ; 7.70 (m,2H) ; 8.30 (m,1H) ; 8.60 (s,1H) ; 9.2 (m,1H)

M.P. = 305 °C

HPLC : 100 %

Example 186: {4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-phenyl}-acetic acid

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 90/10 Rf = 0.35
NMR:.DMSO ^1H δ (ppm) 3.50 (m,5H) ; 3.70 (s,3H) ; 4.40 (d,2H) ; 6.80 (d,2H) ; 7.20 (m,4H) ; 7.40 (d,2H) ; 7.60 (d ,1H) ; 8.30 (d,1H) ; 8.60 (s,1H) ; 9.2 (t,1H)
IR = 1717, 1645, 1619, 1501, 1298, 1240, 823, 750
HPLC : 100 %

Example 187: 1-Methyl-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide

TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.58
NMR:.DMSO ^1H δ (ppm) 2.0 (d3H) ; 3.45 (s, 3H) ; 4.40 (d,2H) ; 6.00 (s,2H) ; 6.80-6.95 (m,4H) ; 7.4-7.50 (m,3H) ; 7.55 (t,1H) ; 7.85-8.0 (m,4H) ; 8.20 (d,1H) ; 8.6 (s,1H) ; 9.15 (t,1H)
IR : 1656, 1618, 1503, 1440, 1254, 1040, 777, 754 cm^{-1}
M.P. = 157 °C
HPLC : 96.2 %

Example 188 :4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid

To a stirred solution of 0.5 g (0.9 mmol) of the compound obtained in the Example 169 in 50 ml of dichloromethane are added 5 ml of trifluorocetic acid. The mixture is stirred overnight at room temperature and 60 ml of ether are added. The product crystallizes and after filtration 0.44 g (yield: 100%) of the desired compound is obtained.
TLC : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0.60

NMR:.DMSO ^{1}H δ (ppm): 3.65 (s,3H); 3.75 (s,3H); 4.45 (d,2H); 5.25 (s,2H); 6.90 (d,2H); 7.25 (d,2H); 7.50 (d,2H); 7.90 (d,2H); 8.5 (s,1H); 8.95 (s,1H); 9.20 (t,1H); 12.85 (bs,1H)
IR : 3388, 1715, 1662, 1475, 1442, 1247, 791 cm^{-1}
M.P. = 264.4 °C
HPLC : 98.9 %

Example 189 : 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

To 0.5 g (1.5 mmol) of the compound of Preparation D in dimethylformamide (10 ml) are added EDAC.HCl 0.38g (1.9 mmol), HOBT 0.27 g (1.9 mmol), followed by 4-pyridyl-benzylamine 0.21 g (1.9 mmol). The mixture is stirred 48 hours at room temperature before adding water (20 ml) and extracting with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic layers are washed with saturated aqueous NaCl solution (4 x 20 ml), and dried $MgSO_4$, recrystallyzed solid product in hot ethyl acetate to obtain 0.13 g (yield: 20%) of the desired compound.
MS: m/z (APCI, AP+) 419.2 $[M]^+$
CHN Analysis: Calcd (%) : C, 66.02; H, 4.58; N, 13.39.
Found (%) : C, 65.73; H, 4.47; N, 13.36.

Example 190: 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.10 g (yield: 17%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using 2-methoxy-4-pyridyl-benzylamine.
MS: m/z (APCI, AP+) 449.2 $[M]^+$
CHN Analysis: $C_{24}H_{21}FN_4O_4 \cdot 0.1\ H_2O$
Calcd (%) : C, 64.02; H, 4.75; N, 12.44.
Found (%) : C, 63.66; H, 5.07; N, 12.16.

Example 191: 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

0.11 g (yield : 26%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using 3-pyridyl-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 419.1 $[M]^+$

CHN Analysis: $C_{23}H_{19}FN_4O_3$ 1.2 H_2O

Calcd (%) : C, 62.78; H, 4.90; N, 12.73.

Found (%) : C, 62.75; H, 4.90; N, 12.73.

Example 192: 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

0.12 g (yield: 35%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using 4-methoxy-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 448.1 $[M]^+$

CHN Analysis: $C_{25}H_{22}FN_3O_4 \cdot 0.1\ H_2O$

Calcd (%) : C, 66.84; H, 4.98; N, 9.35.

Found (%) : C, 66.57; H, 4.83; N, 9.03.

Example 193: 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide

0.20 g (yield : 59%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using 3-methoxy-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 448.1 $[M]^+$

CHN Analysis: $C_{25}H_{22}FN_3O_4$

Calcd (%) : C, 67.11; H, 4.96; N, 9.39.

Found (%) : C, 66.82; H, 4.87; N, 9.11.

Example 194 :1-Ethyl-3-(3-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.13 g (yield : 20%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound of the Preparation E and 4-pyridyl-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 433.2 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 66.66; H, 4.89; N, 12.96.
Found (%) : C, 66.26; H, 4.71; N, 12.78.

Example 195: 1-Ethyl-3-(3-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

0.18 g (yield : 51%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound of Preparation E and 3-pyridyl-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 433.1 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 66.66; H, 4.89; N, 12.96.
Found (%) : C, 66.43; H, 5.03; N, 12.84.

Example 196: 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

Step 1: Methyl 3-(4-bromobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

4.6 g (yield : 59%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Step 1 of Preparation D, but using 4-bromobenzyl isocyanate.

MS: m/z (APCI, AP+) 388.9 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 52.46; H, 3.37; N, 7.20.
Found (%) : C, 52.16; H, 3.30; N, 7.30.

Step 2: Methyl 1-methyl-3-(4-bromobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

1.49 g (yield : 71%) of the desired compound is obtained according to the procedure of step 2 of Preparation D, but using the compound obtained in the Preceding Step 1.

MS: m/z (APCI, AP+) 404.9 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 53.62; H, 3.75; N, 6.95.

Found (%) : C, 53.24; H, 3.71; N, 6.84.

Step 3: 1-Methyl-3-(4-bromobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

1.3 g (yield : 87%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Step 2-4 of Preparation B, but using the compound obtained in the preceding Step 2.

MS: m/z (APCI, AP+) 388.9 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 52.46; H, 3.37; N, 7.20.

Found (%) : C, 52.12; H, 3.30; N, 7.11.

Step 4: 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

0.24 g (yield : 76%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the preceding Step 3 and 4-methoxy-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 508 $[M]^+$

CHN Analysis: $C_{25}H_{22}BrN_3O_4$ 0.2 H_2O

Calcd (%) : C, 58.65; H, 4.41; N, 8.21.

Found (%) : C, 58.32; H, 4.32; N, 8.12.

Example 197: 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.22 g (yield : 33%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the preceding Step 3 and 2-methoxy-4-pyridyl-benzylamine.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3.52 (3H,s); 3.79 (3H,s); 4.43 (2H,d); 5.09 (2H,s); 6.66 (1H,s); 6.89 (1H,d); 7.26-7.56 (5H,m); 8.06 (1H,d); 8.24-8.26 (1H,m); 8.61(1H,m); 9.31 (1H,t).

MS: m/z (APCI, AP+) 509 $[M]^+$

Example 198: 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

Step 1: Methyl 3-(3,4-difluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained with 51% yield according to the procedure of Step 1-5 to Step 2-5 of Preparation B using as substrates the compound of Preparation A and 3,4-difluorobenzylamine.

NMR: DMSO ^{1}H (ppm): 3.86 (3H,s); 5.05 (2H,s); 6.66 (1H,s); 7.18-7.43 (4H,m); 8.18 (1H,dd); 8.47 (1H,s).

MS: m/z (APCI, AP+) 347.1 $[M]^+$

Step 2 : Methyl 1-methyl-3-(3,4-difluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

1.5 g (yield : 72%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Step 2 of the Preparation D, but using the compound obtained in the preceding Step 1.

MS: m/z (APCI, AP+) 361.0 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 60.00; H, 3.92; N, 7.77.
Found (%) : C, 60.05; H, 3.85; N, 7.72.

Step 3: 1-Methyl-3-(3,4-difluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

1.1 g (yield : 82%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Step 2-4 of the Preparation B, but using the compound obtained in the preceding Step 2.

MS: m/z (APCI, AP+) 437.0 $[M]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 58.96; H, 3.49; N, 8.09.
Found (%) : C, 58.67; H, 3.99; N, 7.27.

Step 4: 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

0.48 g (yield : 79%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the preceding Step 3 and 3-pyridyl-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 437.1 $[M]^+$

CHN Analysis: $C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$ 0.2 H_2O
Calcd (%) : C, 62.78; H, 4.21; N, 12.73.
Found (%) : C, 62.50; H, 4.13; N, 12.82.

Example 199 :3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.23 g (yield : 38%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the Step 3 of the Example 198 and 4-pyridyl-benzylamine.
MS: m/z (APCI, AP+) 437.1 $[M]^+$
CHN Analysis: $C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$
Calcd (%) : C, 63.30; H, 4.16; N, 12.84.
Found (%) : C, 63.19; H, 4.07; N, 12.81.

Example 200 :3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

0.11 g (yield : 39%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the Step 3 of the Example 198 and 4-methoxy-benzylamine.
MS: m/z (APCI, AP+) 466.2 $[M]^+$
CHN Analysis: $C_{25}H_{21}F_2N_3O_4$
Calcd (%) : C, 64.51; H, 4.55; N, 9.03.
Found (%) : C, 64.41; H, 4.53; N, 8.87.

Example 201: 3-(3-chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

Step 1: Methyl 3-(3-chloro-4-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

The compound is obtained with 18.1% yield according to the procedure of Step 1-5 to Step 2-5 of Preparation B using as substrates the compound of Preparation A and 3-chloro-4-fluorobenzylamine.

MS: m/z (APCI, AP$^-$) 361.0 $[M^-]^+$

Step 2 : Methyl 1-methyl-3-(3-chloro-4-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate

0.5 g (yield : 72%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Step 2 of the Preparation D, but using the compound obtained in the preceding Step 1.

MS: m/z (APCI, AP+) 377.0 $[M^-]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 57.38; H, 3.75; N, 7.44.
Found (%) : C, 57.34; H, 3.73; N, 7.27.

Step 3: 1-Methyl-3-(3-chloro-4-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

0.45 g (yield : 92%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Step 2-4 of the Preparation B, but using the compound obtained in the preceding Step 2.

MS: m/z (APCI, AP+) 363.0 $[M^-]^+$

CHN Analysis: Calcd (%) : C, 56.29; H, 3.33; N, 7.72.
Found (%) : C, 56.24; H, 3.21; N, 7.64.

Step 4: 3-(3-chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.17 g (yield : 69%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the preceding Step 3 and 4-pyridyl-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 453.1 $[M^-]^+$

CHN Analysis: $C_{23}H_{18}F_2N_4O_3 \cdot 1.1\ H_2O$
Calcd (%) : C, 58.44; H, 4.31; N, 11.85.
Found (%) : C, 58.23; H, 4.23; N, 11.75.

Example 202 :3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

0.21 g (yield : 80%) of the desired compound is obtained according to the procedure of Example 189, but using the compound obtained in the Step 3 of the Example 201 and 4-methoxy-benzylamine.

MS: m/z (APCI, AP+) 482.1 $[M]^+$

CHN Analysis: $C_{25}H_{21}ClFN_3O_4$

Calcd (%) : C, 62.31; H, 4.39; N, 8.72.

Found (%) : C, 62.12; H, 4.37; N, 8.51.

Example 203 :4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate(2-hydroxy-ethyl)-trimethyl-ammonium

A suspension of 0.5 g (1.05 mmol) of compound of the Example 34 in hot methanol is added 0.22g (1.03 mmol) choline bicarbonate. The mixture is heated to reflux for 1 hour. Cool and concentrate. The resulting solid is recrystallized from ethanol to provide 0.41 g (yield: 68%) of the desired compound.

CHN Analysis: $C_{31}H_{35}N_4O_7 \cdot 0.5\ H_2O$

Calcd (%) : C, 63.58; H, 6.37; N, 9.57.

Found (%) : C, 63.32; H, 6.58; N, 9.57.

Example 204: 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemicalcium salt

A suspension of 0.5 g (1.05 mmol) of compound of the Example 34 in warm tetrahydrofuran is added 1.05 ml 1.00 N NaOH. The mixture is stirred 0.5 hour and $CaCl_2$ 0.058 g (0.525 mmol) is added in one portion. The mixture is stirred 2 hours and then concentrated. Add ethanol and filter. Dried at 88°C in vacuum oven for 72 hours gives 0.49 g (yield : 94%) of the desired compound.

CHN Analysis: $C_{52}H_{44}CaN_6O_{12} \cdot 1.0\ H_2O$

Calcd (%) : C, 62.27; H, 4.62; N, 8.38.
Found (%) : C, 61.95; H, 4.70; N, 8.34.

Example 205 :4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemimagnesium salt

A suspension of 0.5 g (1.05 mmol) of compound of the Example 34 in warm tetrahydrofuran is added 1.05 ml 1.00 N NaOH. The mixture is stirred 0.5 hour and $MgCl_2$ 0.052 g (0.525 mmol) is added in one portion. The mixture is stirred 2 hours and then concentrated. Add ethanol and filter. Dried at 88°C in vacuum oven for 72 hours gives 049 g (yield : 96%) of the desired compound.

CHN Analysis: $C_{52}H_{44}MgN_6O_{12} \cdot 1.0\ H_2O$
Calcd (%) : C, 63.26; H, 4.70; N, 8.51.
Found (%) : C, 63.07; H, 4.89; N, 8.50.

Example 206: 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridazin-4-ylmethyl)-amide

To a suspension of compound of the Step 1 of the Example 33 (1.00 g, 4.54 mmol), EDAC (1.13 g, 5.90 mmol), HOBT (0.675 g, 5.00 mmol) in 20 ml of DMF is added a solution of 4-aminomethyl-pyridine (0.507 ml, 5.00 mmol). The light orange suspension is stirred at room temperature overnight. After 24 h, the reaction mixture is concentrated affording a offwhite solid. The solids are subsequently washed with 10 ml of ethyl acetate, saturated Na_2CO_3, and 10 ml of H_2O to give 1.20 g (yield: 85.7%) of product.

MP: 141-145 °C

MS(APCI+): m/z 309.1 (MH^+).

Step 2: 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

To a suspension of compound obtained in the preceding Step 1 (0.200 g, 0.645 mmol) in 6 ml of DMF is added Cs_2CO_3 (0.630 g, 1.93 mmol). After stirring at room temperature for 30 min, a solution of 4-chlorobenzyl-bromide (0.132 g, 0.645 mmol) in 2 ml of DMF is added dropwise to the reaction mixture and stirred overnight. White solids (cesium salt) are filtered and the solution was concentrated. The resulting suspension is diluted with 10 ml of ethyl acetate and filtered again. The filtrate is concentrated and tritutration with 10 ml of ethyl acetate gave 0.26 g (yield: 92.9%) of a white solid corresponding to the desired compound.

MP: 228-230 °C

CHN Analysis: $C_{23}H_{19}N_4O_3Cl_1$

Calcd (%) : C, 63.52; H, 4.40; N, 12.88.

Found (%) : C, 63.40; H, 4.41; N, 12.84.

Example 207: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.2 g of the desired compound (yield: 74.1%) is obtained according to the procedure of Example 206, Steps 1 to 2, but using in Step 2 4-fluorobenzyl bromide.

mp 210-212 °C;

CHN Analysis: $C_{23}H_{19}N_4O_3F_1$

Calcd (%) : C, 66.02; H, 4.58; N, 13.39

Found (%) : C, 65.74; H, 4.60; N, 13.03.

Example 208: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

1.18 g of the desired compound (yield: 83.7%) is obtained according to the procedure of Step 1 of the Example 206, but using 3-aminomethyl pyridine.

MS(APCI+): m/z 309.1 (MH^+);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.43 (s, 3H, NCH_3), 4.47 (d, J=5.86 Hz, 2H, NCH_2Ar), 7.31-7.34 (m, 1H, ArH), 7.48 (d, J=8.79 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J=7.82 Hz, 1H, ArH), 8.20 (dd, J=8.79, 1.95 Hz, 1H, ArH), 8.42-8.43 (m, 1H, ArH), 8.53 (d, J=2.20 Hz, 2H, ArH), 9.30 (t, J=5.62, 1H, ArH), 11.65 (s, 1H, NH);

Step 2: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

0.25 g of the desired compound (yield: 82.6%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 2, but using the compound obtained in the preceding Step 1 and 4-fluorobenzyl bromide.

MP : 166-168 °C

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}N_4O_3F_1$: C, 65.79; H, 4.60; N, 13.34. Found: C, 65.40; H, 4.40; N, 13.18.

Example 209: 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

0.25 g of the desired compound (yield: 89.3%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 2, but using the compound obtained in the Step 1 of Example 208 and 4-chlorobenzyl bromide.

MP : 173-175 °C

Anal. (%) Calcd for $C_{23}H_{19}N_4O_3Cl_1$: C, 62.77; H, 4.48; N, 12.73. Found: C, 62.39; H, 4.46; N, 12.71.

Example 210: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide

1.29 g of the desired compound (yield: 83.8%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 1, but using 3-methoxylbenzyl amine.

MP: 235-238°C.

Step 2: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide

0.25 g of the desired compound (yield: 95%) is obtained according to the procedure of Example 206, Steps 2, but using the compound obtained in the preceding Step 1 and 4-fluorobenzyl bromide.

MP : 176-178°C

Anal. (%) Calcd for $C_{25}H_{22}N_3O_4F_1$: C, 67.11; H, 4.96; N, 9.39. Found: C, 66.99; H, 4.99; N, 9.18.

Example 211: 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide

0.25 g of the desired compound (yield: 92%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 2, but using the compound obtained in the Step 1 of Example 210 and 4-chlorobenzyl bromide.

MP: 178-180 °C

Anal. (%) Calcd for $C_{25}H_{22}N_3O_4Cl_1$: C, 64.60; H, 4.79; N, 9.04. Found: C, 64.22; H, 4.72; N, 8.84.

Example 212: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide

Step 1: 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide

1.00 g of the desired compound (yield: 76.9%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 1, but using (2-methoxy-pyridin-4-yl)-methylamine.

MP: 215-218 °C

MS(APCI+): m/z 339.1 (MH^+).

Step 2: 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.07 g of the desired compound (yield: 26.5%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 2, but using the compound obtained in the preceding Step 1 and 4-fluorobenzyl bromide.

MP : 174-175 °C

Anal. (%) Calcd for $C_{24}H_{21}N_4O_4F_1$: C, 64.20; H, 4.73; N, 12.48. Found: C, 63.88; H, 4.73; N, 12.08.

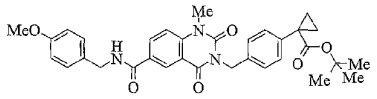
Example 213: 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide

0.09 g of the desired compound (yield: 33%) is obtained according to the procedure of Example 206, Step 2, but using the compound obtained in Step 1 of Example 212 and 4-chlorobenzyl bromide.

MP :169-170 °C

Anal. (%) Calcd for $C_{24}H_{21}N_4O_4Cl_1$: C, 62.02; H, 4.61; N, 11.98. Found: C, 62.01; H, 5.01; N, 11.70.

Example 214: tert-Butyl 1-{4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-cyclopropanecarboxylate



0.35 g of the desired compound (yield: 67%) is obtained according to the procedure of Example 206, Steps 1 to 2, but using in Step 1 4-methoxy-benzylamine and in Step 2 *tert*-butyl 1-(4-bromomethyl-phenyl)-cyclopropanecarboxylate.

MP: 148-149 °C

Anal. (%) Calcd for $C_{33}H_{35}N_3O_6$: C, 68.88; H, 6.24; N, 7.30. Found: C, 68.49; H, 6.29; N, 7.21.

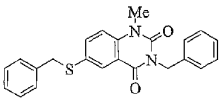
Example 215: 1-{4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid

To a solution of the compound of Example 214 (0.35 g, 0.61 mmol) in 2 ml of CH_2Cl_2 are added 2 ml of TFA. The yellow solution is stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture is concentrated and trituration with diethyl ether gives 0.25 g (yield:79%) of a white solid corresponding to the desired compound.

MP : 179-181°C

Anal. (%) Calcd for $C_{29}H_{27}N_3O_6$: C, 66.22; H, 5.35; N, 7.77. Found: C, 66.61; H, 5.40; N, 8.04.

Example 216: 3-Benzyl-6-benzylsulfanyl-1-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione



Step 1: 5-Iodo-2-methylamino-benzoic acid

To a solution of N-methylanthranilic acid (5.00 g, 3.31 mmol) in 30 ml of acetic acid are added 60 ml of H_2O and I_2 (8.39 g, 3.31 mmol) is added portionwise over a period of 5 minutes. The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 days. After 48 hours, the product is filtered and washed with 30 ml of H_2O. The mother liquor is concentrated affording more product

Weight: 7.3 g; **Yield** = 80%

MP: 170-172 °C

MS(APCI+): m/z 276.0 (MH$^+$).

Step 2: 3-Benzyl-6-iodo-1-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione

To a mixture of the compound obtained in the preceding Step 1 (0.50 g, 1.9 mmol), isothiocyanate (0.236 g, 1.58 mmol), and CF_3CO_2Ag (0.838 g, 3.80 mmol) is added slowly Et_3N. The reaction mixture is heated at refluxed for 1.5 hours. After cooled to room temperature, silver sulfide is filtered and the filtrate is concentrated affording a brown oil. The product is purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane: 20/80) to give 0.300 g (48.0%) of a white solid

MP: 149-150°C

MS(APCI+): m/z 391.0 (MH^+).

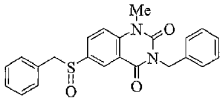
Step 3: 3-Benzyl-6-benzylsulfanyl-1-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione

To a mixture of $KHCO_3$ (0.009 g, 0.089 mmol), PPh_3 (0.007 g, 0.027 mmol), n-Bu_4NI (0.033 g, 0.089 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.002 g, 0.009 mmol), after purging with N_2 for 5 min, are added a solution of the compound of the preceding Step 2 (0.035 g, 0.089 mmol) and butyl-thiocarbamic acid S-benzyl ester (0.020 g, 0.089 mmol) in 5 ml of dioxane at room temperature. The brown solution is heated at 100°C for overnight. After 24 hours, the reaction mixture is cooled to room temperature and diluted with 20 ml of ethyl acetate, filtered through a sheet of celite, washed with H_2O (2x5 ml), concentrated affording a yellow oil. Tritutration with diethyl gives 0.025 g (yield: 72%) of a yellow solid corresponding to the desired compound.

MP: 117-118°C

Anal. (%) Calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_2S_1$: C, 69.66; H, 5.31; N, 7.06. Found: C, 69.26; H, 5.04; N, 6.93.

Example 217: 3-Benzyl-1-methyl-6-phenylmethanesulfinyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione



To a solution of the compound of Example 216 (0.050 g, 0.129 mmol) in 9 ml of anhydrous CH_2Cl_2 is added *m*-chloro-perbenzoic acid (0.029 g, 0.127 mmol) at -5°C. After stirring at -5°C for 3 hours, the reaction mixture is quenched with 20 ml of $NaHCO_3$ while in the ice-bath. The organic layer is separated and the aqueous is extracted with CH_2Cl_2 (2x20 ml). The combined organic layers concentrated affording a yellow oil. The product is purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane: 30/70) to give 0.070 g (yield: 33.7%) of a white solid corresponding to the desired compound.

MP: 182-183°C

Anal. (%) Calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_3S_1$: C, 67.84; H, 5.03; N, 6.88. Found: C, 68.13; H, 4.86; N, 6.48.

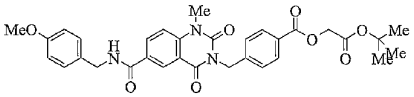
Example 218 :3-Benzyl-1-methyl-6-phenylmethanesulfonyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione

To a solution of the compound of Example 216 (0.133 g, 0.342 mmol) in 25 ml of anhydrous CH_2Cl_2 is added *m*-chloro-perbenzoic acid (0.153 g, 0.685 mmol) at -5°C. After stirring at -5 °C for 5 min, the ice-bath is removed and the reaction mixture is stirred at room temperature for 3 hours. The reaction is completed and quenched with 5 ml of saturated $NaHCO_3$. The organic layer is separated and the aqueous is extracted with CH_2Cl_2 (2x20 ml). The combined organic layers concentrated affording a yellow oil. Tritutration with ethyl acetate gives 0.80 g (yield: 56%) of a light yellow solid corresponding to the desired compound.

MP : 173-175°C

Anal. (%) Calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_4S_1$: C, 64.73; H, 4.89; N, 6.56. Found: C, 64.34; H, 4.72; N, 6.18.

Example 219: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid tert-butoxycarbonylmethyl ester

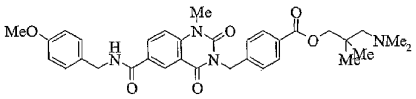


To 0.40 g (0.84 mmol) of the compound of Example 35 in dimethylformamide (10 ml) is added di-isopropylethylamine 0.13g (1.0mmol) followed by tert-butylacetyl chloride 0.18 g (1.18 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature before concentrating in-vacuo, then diluted with ethyl acetate (20 ml). The organic layer is washed with saturated aqueous NaCl solution (2x20 ml), dried $MgSO_4$; and purified by flash chromatography (EtOAC/ hexane eluent) to give 0.11 g (yield: 23%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 588.4 $[M]^+$

CHN Analysis (%) : $C_{32}H_{33}N_3O_8 \cdot 1.8\ H_2O$ Calcd: C, 61.97; H, 5.61; N, 6.70. Found: C, 61.58; H, 5.61; N, 6.70.

Example 220: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid dimethylamino-dimethyl-propyl ester

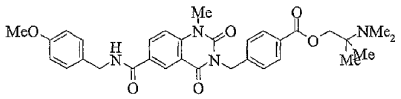


To 0.50 g (1.6 mmol) of compound of Example 35 in dimethylformamide (20 ml) is added EDAC HCl 0.39g (2.1 mmol), HOBT 0.28 g (2.1 mmol), followed by dimethylamino-dimethyl-propan-1-ol 0.27 g (2.1 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature before adding water (20 ml) and extracting with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic layers are washed with saturated aqueous NaCl solution (4 x 20 ml), and dried MgSO4. The crude product is dissolved in EtOAc/MeOH and saturated ethereal HCl. is added. After concentration and solidification in EtOAc, 0.49 g (yield: 43%) of the desired compound is obtained.

MS: m/z (APCI, AP+) 587.0 $[M]^+$

CHN Analysis (%): $C_{32}H_{38}N_4O_6 \cdot 1.0\ HCl \cdot 1.2\ H_2O$ Calcd: C, 61.40; H, 6.48; N, 8.68. Found: C, 61.01; H, 6.31; N, 8.99.

Example 221: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid dimethylamino-methyl-propyl ester



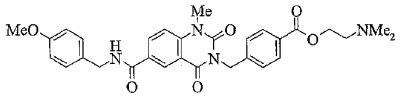
To 0.50 g (1.6 mmol) of the compound of Example 35 in dimethylformamide (20 ml) is added EDAC HCl 0.39g (2.1 mmol), HOBT 0.28 g (2.1 mmol), followed by

dimethylamino-methyl-propan-1-ol 0.24 g (2.1 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature before adding water (20 ml) and extracting with ethyl acetate (2x20 ml). The combined organic layers are washed with saturated aqueous NaCl solution (4 x 20 ml), and dried $MgSO_4$. The crude product is dissolved in EtOAc/MeOH and saturated ethereal HCl. is added. After concentration and solidification in EtOAc, 0.21 g (yield: 21%) of the desired compound is obtained.

MS: m/z (APCI, AP+) 573.2 $[M]^+$

CHN Analysis (%): $C_{32}H_{36}N_4O_6$ 1.0 HCl · 0.48 H_2O Calcd: C, 62.22; H, 6.19; N, 9.07. Found: C, 61.82; H, 6.00; N, 9.16.

Example 222: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester

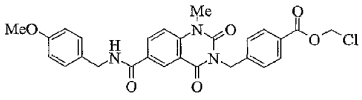


To 0.73 g (1.5 mmol) of the compound of Example 35 in dimethylformamide (10 ml) is added EDAC HCl 0.38g (2.0 mmol), HOBT 0.27 g (2.0 mmol), followed by dimethylamino-propan-1-ol 0.18 g (2.0 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature before adding water (20 ml) and extracting with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic layers are washed with saturated aqueous NaCl solution (2 x 20 ml), and dried $MgSO_4$. the crude product is solidified in EtOAc to give 0.49 g (yield: 60%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 545.3 $[M]^+$

CHN Analysis (%): $C_{30}H_{32}N_4O_6$ 0.25 H_2O Calcd: C, 65.62; H, 5.97; N, 10.20. Found: C, 65.62; H, 5.92; N, 10.23.

Example 223: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid chloromethyl ester

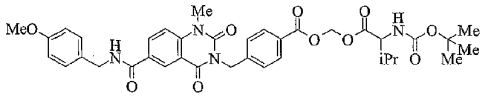


To 1.0 g (2.1 mmol) of the compound of Example 35 in dimethylformamide (15 ml) is di-isopropylethylamine 0.47g (3.6 mmol) followed by chloro-iodomethane 1.86 g (10.5 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature before diluting with ethyl acetate (20 ml). The organic layer is washed with water (1x10 ml) saturated aqueous NaCl solution (2x10 ml), and dried $MgSO_4$. After solidification in ether 0.29 g (yield: 26%) of the desired compound is obtained.

MS: m/z (APCI, AP+) 522.2 $[M]^+$

CHN Analysis (%): $C_{27}H_{24}ClN_3O_6$ Calcd: C, 62.13; H, 4.63; N, 8.05. Found: C, 62.08; H, 4.61; N, 7.95.

Example 224: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-1-butanoyloxymethyl ester ester

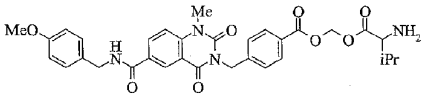


To 0.39 g (0.75 mmol) of the compound of Example 223 in dimethylformamide (10 ml) is added di-isopropylethylamine 0.12g (0.96 mmol) followed by t-butoxycarbonyl-leucine 0.21 g (0.96 mmol). The mixture is stirred overnight at 60-70C for 12 hours, cooled and diluted with ethyl acetate (20 ml). The organic layer is washed with water (1 x 10 ml), 5% aqueous $NaHCO_3$ solution (1x10 ml), saturated aqueous NaCl (1x10 ml), dried $MgSO_4$, and purified by flash chromatography (EtOAC/ hexane eluent) to give 0.14 g (yield: 25%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 701.3 $[M^+ - Boc]^+$

CHN Analysis (%): $C_{37}H_{42}N_4O_{10}$ Calcd: C, 61.97; H, 5.61; N, 6.70. Found: C, 61.58; H, 5.61; N, 6.70.

Example 225: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-amino-3-methyl-butanoyloxymethyl ester hydrochloride

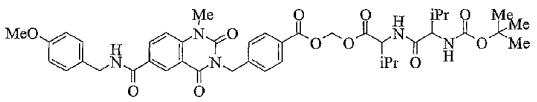


To 0.14 g (0.19 mmol) of the compound of Example 224 in dioxane (10 ml) is added 1.0 M HCl in ether (10 ml). HCl gas is bubbled through for 2 minutes then mixture is stirred 90 minutes at room temperature. After concentration and trituration in EtOAc, 0.039 g (yield: 30%) of the desired compound is obtained.

MS: m/z (APCI, AP+) 603.2 $[M]^+$

CHN Analysis (%): $C_{37}H_{42}N_4O_{10}$ Calcd: C, 61.97; II, 5.61; N, 6.70. Found: C, 61.58; H, 5.61; N, 6.70.

Example 226: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butanoyloxymethyl ester



Step 1: 2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butyric acid methyl ester

To 1.3 g (5.9 mmol) of t-butoxycarbonyl-leucine in dimethylformamide (15 ml) is added EDAC HCl 1.4g (7.1 mmol), HOBT 0.95 g (7.1 mmol), followed by NH_2-Leu-OMe 1.0 g (5.9 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature before adding water (20 ml) and extracting with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic layers are washed

with 10% aqueous Na_2CO_3 (1 x 10 ml), saturated aqueous NaCl solution (2 x 20 ml), and dried $MgSO_4$. A solidification in ether gives 1.05 g (yield: 53%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 331.2 $[M^{\cdot}]^+$

CHN Analysis (%): $C_{16}H_{30}N_2O_5$ Calcd: C, 58.16; H, 9.15; N, 8.48. Found: C, 58.32; H, 9.24; N, 8.51.

Step 2: 2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butyric acid

To 0.4 g (1.2 mmol) of the compound obtained in the preceding step 1, in 3:1:1 methanol/water/THF (10 ml) is added LiOH H_2O, 0.06 g (1.44 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature. Partitioned between water (20 ml) and ethyl acetate (30 ml). The layers are separated and the aqueous layer made acidic with 2 M HCl. The product is extracted with EtOAc (2 x 20 ml) washed with saturated aqueous NaCl solution (1 x 20 ml), and dried $MgSO_4$. A solidification in ether gives 0.22 g (yield: 58%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 317.2 $[M^{\cdot}]^+$

CHN Analysis (%): $C_{15}H_{28}N_2O_5$ Calcd: C, 56.94; H, 8.92; N, 8.85. Found: C, 56.72; H, 8.89; N, 8.64

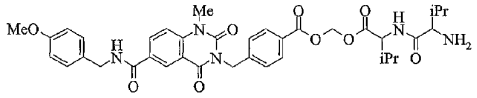
Step 3: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butanoyloxymethyl ester

To 0.29 g (0.56 mmol) of the compound obtained in Example 223 in dimethylformamide (10 ml) is added di-isopropylethylamine 0.092g (0.72 mmol) followed by compound obtained in the preceding Step 2, 0.23 g (0.72 mmol) then NaI (cat.). The mixture is stirred overnight at 50°C for 18 hours. Cool and dilute with water and extract with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic layer are washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (1 x 10 ml), saturated aqueous NaCl (3 x 10 ml) and dried $MgSO_4$. a solidification in a mixture of EtOAc/hexane gives 0.27 g (yield: 63%) of the desired compound.

MS: m/z (APCI, AP+) 800.4 $[M^{\cdot} - Boc]^+$

CHN Analysis (%): $C_{37}H_{42}N_4O_{10}$ Calcd: C, 62.91; H, 6.41; N, 8.73. Found: C, 62.59; H, 6.44; N, 8.39.

Example 227: 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-(2-amino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butanoyloxymethyl ester



To 0.25 g (0.31 mmol) of compound of the Example 226 in dioxane (10 ml) is added 1.0 M HCl in ether (10 ml). HCl gas is bubbled through for 2 minutes then mixture is stirred 90 minutes at room temperature. After concentration and trituration in EtOAc, 0.12 g (yield: 55%) of the desired compound is obtained.

MS: m/z (APCI, AP+) 702.0 $[M]^+$

CHN Analysis (%): $C_{37}H_{43}N_5O_9$ Calcd: C, 63.33; H, 6.18; N, 9.98. Found: C, 62.99; H, 6.06; N; 9.72.

Examples 228 to 345:

These compounds were obtained according to the procedure described in the Example 168 followed by the procedure of the Example 169.

3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-ethoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]
pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Bromo-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
and 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d] pyrimidine-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide.

Examples 345 to 461:

These compounds were obtained according to the procedure described for Example 131:

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-hydroxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methylamino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Iodo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-amino-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(3-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide,

and 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methyl-pyridazin-4-ylmethyl)-amide.

EXAMPLE 462

Evaluation of the *in vitro* activity of the compounds of formula (I) according to the invention.

The ability of the compounds of formula (I) of the invention to inhibit matrix metalloprotease 13 was evaluated by measuring their IC_{50} value (concentration required to inhibit 50% of the enzymatic activity) according to the protocol described below.

MMP13CD Thiopeptolide Assay: Proteolysis of the thiopeptolide substrate Ac-Pro-Leu-Gly-thioester-Leu-Leu-Gly-OEt is used as the primary screen to determine IC_{50} values for MMP13 inhibitors. A 100 µl reaction contains 50 mM HEPES, 10 mM $CaCl_2$, pH 7.0 (RT), 1 mM 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB), 100 µM substrate, inhibitor in 2.0% DMSO and 2.5 nM human collagenase-3 catalytic domain enzyme. Inhibitors are screened from 100 µM to 0.5 nM. The change in absorbance at 405 nm is monitored on a microplate reader at room temperature continuously for 10-15 minutes. Percentage of control velocity in inhibited treatments is plotted against inhibitor concentration to calculate IC_{50} values.

Table 1

Example	IC_{50} (µM)	Example	IC_{50} (µM)
1	0.193	26	0.009

2	0.183	27	1.7
3	0.021	28	0.017
4	1.87	29	0.003
5	0.366	30	0.026
6	0.049	31	0.157
7	0.167	32	0.6
8	1.32	33	0.75
9	0.005	34	0.004
10	0.057	35	0.001
11	2.25	36	0.028
12	0.042	37	0.029
13	0.012	38	0.031
14	0.051	39	0.011
15	0.7	40	0.004
16	0.015	41	0.007
17	0.009	42	0.0025
18	0.01	43	1.21
20	0.051	44	0.016
21	0.3	45	0.007
22	0.096	46	0.096
23	0.029	47	0.062
24	0.009	48	0.014
25	0.028		

Examination of the results of Table 1 shows that the products of the invention tested in the assay effectively inhibit matrix metalloprotease 13.

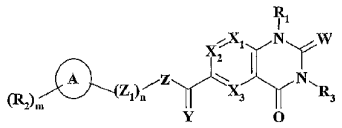
The protocol described above was also used to measure the activity of the compounds of the invention against MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, MMP12 and MMP14. The IC_{50} values obtained on these MMPs were often greater than 100 μM. These results indicate that the compounds of the invention are selective MMP13 inhibitors.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- MONTANA J. and BAXTER A., Current opinion in drug discovery and development, 2000, 3 (4), 353-361.
- CLARK IM et al., Current opinion in anti-inflammatory and immunomodulatory investigational drugs, 2000, 2 (1), 16-25.

Claims

1-A compound selected from those of formula (I):



(I)

in which:

R_1 represents a group selected from :

- hydrogen, amino,
- (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, heterocycle, and 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from amino, (C_1-C_6)alkyl, cyano, halo(C_1-C_6)alkyl, $C(=O)OR_4$, OR_4 and SR_4, in which R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom, a sulphur atom, or a group =N-R', in which R' represents (C_1-C_6)alkyl, hydroxyl, or cyano,

X_1, X_2 and X_3 represent, independently of each other, a nitrogen atom or a group -C-R_6 in which R_6 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, and halogen,
with the proviso that not more than two of the groups X_1, X_2 and X_3 simultaneously represent a nitrogen atom,

Y represents a group selected from oxygen atom, sulphur atom, -NH, and -N(C_1-C_6)alkyl,

Z represents:

- an oxygen atom, a sulphur atom,

- or a group $-NR_7$ in which R_7 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl, and heteroaryl, and
- when Y is an oxygen atom, a sulphur atom, or a group -N(C_1-C_6)alkyl, Z optionally represents a carbon atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl, an aryl, an aryl(C_1-C_6)alkyl, an aromatic or non-aromatic heterocycle or a cycloalkyl,

n is an integer from 1 to 8 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halogen, amino, OR_4, SR_4 or $C(=O)OR_4$ in which R_4 represents a hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one or more multiple bonds,
- and/or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,
- and when one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 is replaced with a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, then the group $-C(=Y)-Z-$ optionally may be absent in the general formula (I),

A represents a group selected from :

- aromatic or non-aromatic, 5- or 6-membered monocycle comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and
- bicycle, composed of two aromatic or non-aromatic, 5- or 6-membered rings, which may be identical or different, comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

m is an integer from 0 to 7 inclusive,

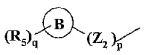
the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, NO_2, SCF_3, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, SOR_{10}, $-SO_2R_{10}$,

$-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:

- X_5 represents a group selected from oxygen, sulphur optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen substituted by hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
- X_4 represents a group selected from single bond, $-CH_2-$, oxygen atom, sulphur atom optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen atom substituted by hydrogen atom or (C_1-C_6)alkyl group,
- R_{12} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl and amino, and when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R_3 represents a group selected from:

- hydrogen,
- (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from amino, cyano, halo(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, OR_{10}, and SR_{10}, in which R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, represent hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,
- and the group of formula :



✓ in which p is an integer from 0 to 8 inclusive,

- ✓ Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, phenyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halogen, amino, OR_4, SR_4 and $-C(=O)OR_4$ in which R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one or more multiple bonds,
  - and/or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl, or a carbonyl group,

- ✓ B represents a group selected from:
  - an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered monocycle comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and
  - a bicycle, composed of two aromatic or non-aromatic, 5- or 6-membered rings, which may be identical or different, comprising from 0 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

- ✓ q is an integer from 0 to 7 inclusive,

- ✓ the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{15}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-C(=O)OR_{18}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-R_{19}-C(=O)OR_{15}$, $-X_6-R_{20}$, and $-C(=O)-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ in which :
  - X_7 represents a group selected from oxygen atom, sulphur atom optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen atom substituted by a hydrogen atom or a (C_1-C_6)alkyl group,

  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,

- k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,

- k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,

- R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

- R_{18} represents a group selected from (C_1-C_6)alkyl, $-R_{21}-NR_{15}R_{16}$, $-R_{21}-NR_{15}-C(=O)-R_{21}-NR_{16}R_{17}$, and $-C(=O)O-R_{21}-NR_{15}R_{16}$ in which R_{21} represents a linear or branched (C_1-C_6)alkylene group, and R_{15}, R_{16} and R_{17} are as defined hereinbefore,

- R_{19} represents a (C_3-C_6)cycloalkyl group,

- X_5 represents a group selected from single bond, $-CH_2-$, oxygen atom, sulphur atom optionally substituted by one or two oxygen atoms, and nitrogen atom substituted by hydrogen atom or (C_1-C_6)alkyl group,

- R_{20} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring, which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl, oxo, cyano, tetrazole, amino, and $-C(=O)OR_4$ wherein R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, and, when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

with the proviso that when X_1 represents a nitrogen atom, X_2 cannot represent a carbon atom substituted with a methyl group or with $NH-CH_3$,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that:

- R_1 represents hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl or 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,
- W represents an oxygen atom or a sulphur atom,
- X_1 represents a nitrogen atom or $-C-R_6$ in which R_6 represents a hydrogen atom,
- X_2 and X_3 represent each $-C-R_6$ in which R_6 represents a hydrogen atom,
- Y represents an oxygen atom,
- Z represents an oxygen atom or $-NR_7$ in which R_7 represents a hydrogen atom,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

3- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that:
n is an integer from 1 to 6 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 represents a hydrogen atom and R_9 represents a hydrogen atom or a methyl group, and
- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains a double bond,
- or, one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, or a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygens,

A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, piperidyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, benzofurazanyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, and indolyl,

m is an integer from 0 to 7 inclusive,

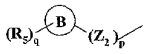
the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:

- ✓ X_5 represents O, S or NH,
- ✓ k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- ✓ R_{10} and R_{11}, identical or different, are selected from hydrogen and $(C_1$-$C_6)$alkyl,
- ✓ X_4 represents $-CH_2-$, or an oxygen atom,
- ✓ R_{12} represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, hydroxyl and amino,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

4- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that:

R_3 represents hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl or the group of formula:



- in which p is an integer from 0 to 3 inclusive,

- Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, methyl, or phenyl, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one double bond,
  - or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a $(C_1$-$C_6)$alkyl, or a carbonyl group,

- B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl, and indolyl,

- q is an integer from 0 to 3 inclusive,

- the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$ in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
  - R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that:

R_1 represents a group selected from:

- hydrogen, amino,
- (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, heterocycle, and 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, these groups being unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from amino, (C_1-C_6)alkyl, cyano, halo(C_1-C_6)alkyl, $C(=O)OR_4$, OR_4 and SR_4, in which R_4 represents hydrogen or (C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom, a sulphur atom, or a group =N-R', in which R' represents (C_1-C_6)alkyl, hydroxyl, or cyano,

X_1 represents a nitrogen atom or a group $-C-R_6$ in which R_6 represents a hydrogen atom,
X_2 and X_3 represent, independently of each other, a group $-C-R_5$ in which R_5 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, amino, hydroxyl and halogen,

Y represents an oxygen atom,

Z represents an oxygen atom, or a group $-NR_7$ in which R_7 represents a group selected from hydrogen, and (C_1-C_6)alkyl,

n is an integer from 1 to 6 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl and hydroxyl, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one or more multiple bonds,
- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,

A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, benzofurazanyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, and indolyl;

m is an integer from 0 to 3 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:

- X_5 represents O, S or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
- X_4 represents $-CH_2-$, or an oxygen atom,

- R_{12} represents phenyl which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, and hydroxyl,

R_3 represents a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, and the group of formula :

- in which p is an integer from 0 to 6 inclusive,
- Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, and hydroxy, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one or more multiple bonds,
  - or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,
- B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl, and indolyl,
- q is an integer from 0 to 3 inclusive,
- the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-X_6-R_{20}$ in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
  - R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

- X_6 represents a single bond, $-CH_2-$, an oxygen atom or a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atom,
- R_{20} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring, which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl, and amino, and, when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

6- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that:

R_1 represents a group selected from hydrogen, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_3-C_6)alkynyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, and 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom, or a sulphur atom,

X_1 represents a nitrogen atom or a -CH group,

X_2 and X_3 represent a-CH group,

Y represents a group selected from oxygen atom, sulphur atom, -NH, and $-N(C_1-C_6)$alkyl,

Z represents an oxygen atom or a -NH group,

n is an integer from 1 to 3 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl and hydroxy, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one double bond,

- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a –NH group,

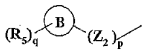
A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl and indolyl,

m is an integer from 0 to 3 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-X_4-R_{12}$ in which:

- X_5 represents O, S or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,
- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and $(C_1\text{-}C_6)$alkyl,
- X_4 represents $-CH_2-$, or an oxygen atom,
- R_{12} represents phenyl which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halogen, and hydroxyl,

R_3 represents a group selected from methyl and the group of formula :



- in which p is an integer from 0 to 3 inclusive,
- Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, and hydroxy, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one double bond,

- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,

- B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzothienyl, benzofuryl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazanyl, naphthyl and indolyl,
- q is an integer from 0 to 3 inclusive,
- the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-X_6-R_{20}$ in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
  - R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
  - X_6 represents a single bond, CH_2, an oxygen atom or a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atom,
  - R_{20} represents an aromatic or non-aromatic, heterocyclic or non-heterocyclic, 5- or 6-membered ring, which is unsubstituted or substituted with one or more groups, which may be identical or different, selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl, and amino, and, when the ring is heterocyclic, it comprises from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

7- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that:

R_1 represents hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)alkenyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, 3- to 6-membered cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

W represents an oxygen atom,

X_1 represents -CH group or nitrogen atom ,and X_2 and X_3 represent each -CH group;

Y represents an oxygen atom,

Z represents an oxygen atom or a -NH group,

n is an integer from 1 to 3 inclusive,

Z_1 represents $-CR_8R_9$ wherein R_8 and R_9, independently of each other, represent a group selected from hydrogen and methyl, and

- when n is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_1 optionally contains one double bond,
- or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_1 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, or a --NH group,

A represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, and 1,3-benzodioxolyl,

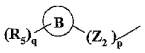
m is an integer from 0 to 3 inclusive,

the group(s) R_2, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{10}R_{11}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{10}$, $-X_5(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{10}R_{11}$, in which:

- X_5 represents O, S or NH,
- k is an integer from 0 to 3 inclusive,

- R_{10} and R_{11}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

R_3 represents the group of formula :



- in which p is an integer from 0 to 3 inclusive,
- Z_2 represents $-CR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} and R_{14}, independently of each other, represent a group selected from hydrogen, and methyl, and
  - when p is greater than or equal to 2, the hydrocarbon chain Z_2 optionally contains one double bond,
  - or one of the carbon atoms in the hydrocarbon chain Z_2 may be replaced with an oxygen atom, a sulphur atom which is unsubstituted or substituted with one or two oxygen atoms, a nitrogen atom which is unsubstituted or substituted with a (C_1-C_6)alkyl,
- B represents a group selected from phenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furyl, and 1,3-benzodioxolyl,
- q is an integer from 0 to 3 inclusive,
- the group(s) R_5, which may be identical or different, is (are) selected from (C_1-C_6)alkyl, halogen, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)R_{16}$, $-N(R_{15})C(=O)OR_{16}$, $-N(R_{15})SO_2R_{16}$, $-N(SO_2R_{15})_2$, $-OR_{15}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-SO_2-N(R_{15})-(CH_2)_{k2}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}-NR_{15}R_{16}$, $-X_7(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, in which :
  - X_7 is S, O or NH,
  - k is an integer from 0 to 3 inclusive,
  - k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
  - k2 is an integer from 1 to 4 inclusive,
  - R_{15}, R_{16} and R_{17}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

8- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that R_1 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_6)alkyl group, optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

9- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that :
W represents an oxygen atom,
Y represents an oxygen atom,
Z represents a NH group,
Z_1 represents a methylene group,
and n is equal to one,
optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that :
X_1 represents a -CH group or a nitrogen atom,
and X_2 and X_3 represent each a-CH group,
optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

11- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that :
X_1 and X_3 represent each a -CH group,
and X_2 represents a -CH group or a nitrogen atom,
optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

12- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that :
X_1 and X_3 represent each a -CH group,
and X_2 represents a nitrogen atom,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

13- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that :

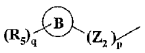
A represents a group selected from phenyl, pyridyl, 1,3-benzodioxolyl, and benzofurazanyl,

m is equal to 0 or 1,

and R_2 represents a group selected from (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, halogen, and (C_1-C_6)thioalkoxy,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

14- A compound of formula (I) according to Claim 1 characterized in that R_3 represents a group of formula :



in which:

p is equal to 1,

Z_2 represents a methylen group,

B represents a group selected from phenyl, pyridyl, 1,3-benzodioxolyl, and benzofurazanyl,

q is an integer from 0 to 2 inclusive,

and R_5 represent(s) a group selected from halogen, CN, $-(CH_2)_kNR_{15}R_{16}$, $-S(O)_{k1}R_{15}$, $-(CH_2)_kSO_2NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_kC(=O)OR_{15}$, $-(CH_2)_kC(=O)NR_{15}R_{16}$, and $-X_6-R_{20}$, in which :

- k is an integer from 0 to 1 inclusive,
- k1 is an integer from 0 to 2 inclusive,
- R_{15} and R_{16}, which may be identical or different, are selected from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl,
- X_6 represents a bond,
- $-R_{20}$ represents a 5-membered heterocyclic ring comprising from 3 to 4 heteroatoms selected from oxygen and nitrogen and optionally substituted with a methyl group or an oxo group,

optionally, the racemic forms thereof, isomers thereof, N-oxydes thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15- A compound of formula (I) according to Claim 1, which is:

- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (4-pyridylmethyl) amide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-thienylmethyl) amide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (3-pyridylmethyl) amide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzyl amide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-chlorobenzyl amide,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methylbenzyl amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide ,
- Methyl 4-({[1-(3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl) methanoyl]amino}methyl)benzoate,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-hydroxy-3-methoxybenzylamide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy benzylamide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (4-pyridylmethyl)amide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,

- 3-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide,
- 3-(1-Naphth-1-ylethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 2,4-Dioxo-3-(pyrid-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide ,
- 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzylamide,
- 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(4-Chlorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide ,
- 3-(4-Chlorobenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-Benzyl-1-ethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-Benzyl-1-cyclopropylmethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic

acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,

- 3-Benzyl-1-isobutyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*]-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-((*E*)-3-phenylallyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- Benzyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- Benzyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazoline -6-carboxylate,
- Benzyl 1-benzyl-2,4-dioxo-3-pyrid-4-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- 4-Pyridylmethyl 2,4-dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- 4-Pyridylmethyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazoline-6-carboxylate,
- Benzyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate,
- 3-Benzyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 4-[6-(4-Hydroxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-

ylmethyl]-benzoic acid,

- 3-(4-Dimethylcarbamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-(4-methylcarbamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-Allyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-prop-2-ynyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-pyridin-2-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-Carbamoylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-pyridin-3-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-(1-methyl-piperidin-3-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(3-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(2-Methoxy-ethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(3-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-Cyclopropylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-

carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,

- 3-Cyclohexylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(3-phenyl-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-[2-(4-Diethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Ethyl [6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-acetate,
- 3-(2-Hydroxy-ethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Methyl 3-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-propionate,
- 3-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-propionic acid,
- Ethyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-butyrate,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-butyric acid,
- Methyl {4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetate,
- {4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetic acid,
- 3-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-3-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-4-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoyl-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-

carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,

- 3-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-[4-(2-Dimethylamino-ethylsulfamoyl)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Methyl 3-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 3-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- (E) Methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-but-2-enoate,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-but-2-enoic acid,
- Methyl 5-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-furan-2-carboxylate,
- 5-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid,
- Methyl 5-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-thiophene-2-carboxylate,
- 5-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-thiophene-2-carboxylic acid,
- 1-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Amino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Dimethylamino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Acetylamino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-

carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,

- 3-[4-(*N,N*-methylsulfonylamino)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-Benzofurazan-5-ylmethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-[2-(4-Fluorophenoxy)-ethyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(2-Benzenesulfonyl-ethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy benzylamine,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Methyl 2-chloro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 2-Chloro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-Methyl-3-[4-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-[4-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Methyl 2-methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 2-Methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- Methyl 2-hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 2-Hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-

quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,

- Methyl 2-methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 2-Methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-hydroxy-benzylamide,
- Methyl 4-[6-(3-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- Methyl 4-[1-methyl-6-(4-methylsulfanyl-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 4-[1-Methyl-6-(4-methylsulfanyl-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- Methyl 4-[1-ethyl-2,4-dioxo-6-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- Methyl 4-[6-(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 4-[6-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- Methyl 4-{6-[(benzofurazan-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate,
- 4-{6-[(Benzofurazan-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- Methyl 4-[1-ethyl-6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-

quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,

- 4-[1-Ethyl-6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Hydroxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(3-pyridin-4-yl-allyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- Methyl 4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate,
- 4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- Methyl (4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-phenyl)-acetate,
- (4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-phenyl)-acetic acid,
- Methyl 4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate,
- 4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- Methyl{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-1-yl}-acetate,
- {6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-quinazolin-1-yl}-acetic acid,
- Methyl 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro -2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate,
- 4-{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid

4-sulfamoyl-benzylamide,

- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid [3-(pyridin-4-ylsulfanyl)-propyl]-amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-butyl)-amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1-benzyl-piperidin-4-yl)-amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-hydroxy-benzylamine,
- Ethyl (4-{[(3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carbonyl)-amino]-methyl}-phenoxy)-acetate,
- (4-{[(3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carbonyl)amino]-methyl}-phenoxy)-acetic acid,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-dimethylcarbamoylmethoxy-benzylamide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (3-phenyl-allyl)-amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-cyano-benzylamide,
- 4-{[(3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carbonyl)-amino]-methyl}-benzoic acid,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-dimethylcarbamoyl-benzylamide,
- 3-(4-Dimethylamino-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-[4-(N-methylsulfonylamino)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- tert-Butyl {5-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-carbamate,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid

(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide,

- 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*] pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*] pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*] pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*] pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide,
- Methyl 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*] pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*] pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-Benzyl-1-methyl-6-(3-phenyl-propionyl)-1H-quinazoline-2,4-dione,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (E)-3-pyridin-4-yl-allyl ester,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (E)-3-pyridin-3-yl-allyl ester,
- 3-Benzyl-1-methyl-6-[2-(pyridin-4-ylsulfanyl)-acetyl]-1*H*-quinazoline-2,4-dione,
- 3-(4-Aminomethyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-

quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,

- Methyl 4'-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylate,
- 4'-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
- Ethyl 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 2-Methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-2-methyl-benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- {4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-phenyl}-acetic acid,
- 1-Methyl-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide,
- 1-Ethyl-3-(3-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 1-Ethyl-3-(3-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic

acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,

- 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(3-chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate(2-hydroxy-ethyl)-trimethyl-ammonium,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemicalcium ,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemimagnesium ,
- 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic

acid 3-methoxy-benzylamide,

- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- tert-Butyl 1-{4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-cyclopropanecarboxylate,
- 1-{4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid,
- 3-Benzyl-6-benzylsulfanyl-1-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione,
- 3-Benzyl-1-methyl-6-phenylmethanesulfinyl-1H-quinazoline-2,4-dione,
- 3-Benzyl-1-methyl-6-phenylmethanesulfonyl-1H-quinazoline-2,4-dione,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid tert-butoxycarbonylmethyl ester,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid dimethylamino-dimethyl-propyl ester,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid dimethylamino-methyl-propyl ester,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid chloromethyl ester,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-1-butanoyloxymethyl ester,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-amino-3-methyl-butanoyloxymethyl ester hydrochloride,
- 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-(2-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butanoyloxymethyl ester,
- and 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazoline-3-ylmethyl]- benzoic acid 2-(2-amino-3-methyl-butanoylamino)-3-methyl-butanoyloxymethyl ester.

16-A compound of formula (I) according to Claim 1 which is:

- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid (1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide,
- 4-[6-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemicalcium salt,
- Methyl 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H* - quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Methyl 2-hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 3-(4-Chloro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide,
- 4-{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- 2-Hydroxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- Methyl 4-[6-(3-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide,
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,

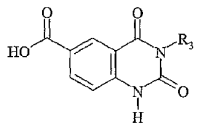
- Methyl 4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate,
- 1-Methyl-3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H]-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-{4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid,
- 4-Pyridylmethyl 3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylate,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide,
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Dimethylcarbamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-[4-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Bromo-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 3-(3,4-Difluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- 3-Benzyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 1-Methyl-3-(4-methylcarbamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,

- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 4-[6-(4-Hydroxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- Methyl 4-[6-(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 3-(4-Chlorobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide ,
- 1-Methyl-3-[4-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide,
- 4-Pyridylmethyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- Methyl 4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Amino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-3-(4-nitro-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 2-Methoxy-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 1-Methyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoyl-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,

- 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 2-Methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- 3-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy benzylamine,
- 4-[1-Ethyl-6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline -6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 4-[1-Methyl-6-(4-methylsulfanyl-benzylcarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 4-{6-[(Benzofurazan-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoic acid,
- Methyl 2-methyl-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 3-(4-Acetylamino-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 3-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylate,
- {4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetic acid,

- (4-{1-Methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-phenyl)-acetic acid,
- 3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide,
- Methyl {4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-phenyl}-acetate,
- 3-(3-Fluoro-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 2,4-Dioxo-3-(thien-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide,
- 1-Methyl-3-(4-methylsulfamoyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Methyl 4-{1-methyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl}-benzoate,
- 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- 4-[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoic acid hemimagnesium salt,
- 4-[6-(4-Methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3-ylmethyl]-benzoic acid,
- 3-[4-(N-methylsulfonylamino)-benzyl]-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- Ethyl 2-Fluoro-4-[6-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-ylmethyl]-benzoate,
- 3-(4-Dimethylsulfamoyl-benzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazoline-6-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide,
- and 3-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-6-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amide.

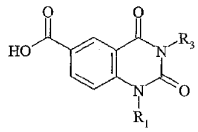
17-Intermediate compound of formula (III):



(III)

in which R_3 is as defined in the compound of formula (I).

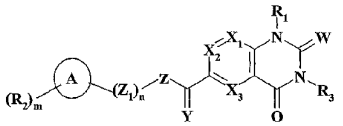
18-Intermediate compound of formula (IV):



(IV)

in which R_1 et R_3 are as defined in the compound of formula (I).

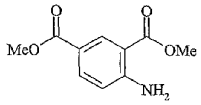
19- Process for manufacturing a compound of general formula (I):



(I)

in which R_2, R_3, Z_1, A, n and m are as defined in Claim 1, R_1 is H, X_1, X_2 and X_3 are CH, Y is O, Z is N-R_7 and W is O,

the said process being characterized in that it comprises the reaction of a compound of formula (II):



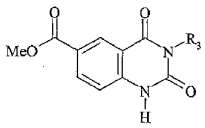
(II)

with pyridine and the compound of general formula (V):

$O=C=N-R_3$ (V)

in which R_3 is as defined in Claim 1,

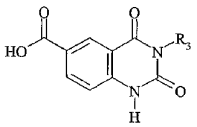
to give the compound of general formula (VI):



(VI)

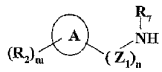
in which R_3 is as defined hereinbefore,

followed by reacting the compound of general formula (VI) in the presence of LiOH to give the compound of general formula (III) in which R_3 is as defined hereinbefore:



(III)

the said compound of general formula (III) is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of general formula (VII):

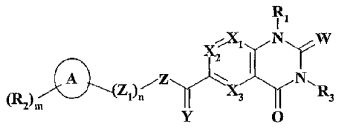


(VII)

in which R_7 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, aryl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in Claim 1,

to give the compound of general formula (I) in which R_1 represents hydrogen, X_1, X_2 and X_3 are CH, Y is O, Z is N-R_7, W is O, and A, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined hereinbefore.

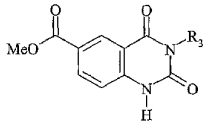
20- Process for manufacturing a compound of general formula (I):



(I)

in which R_1, R_2, R_3, A, Z_1, m and n are as defined in Claim 1, X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is N-R_7,

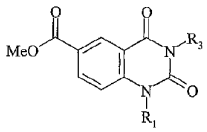
the said process being characterized in that a compound of general formula (VI):



(VI)

in which R_3 is as defined in Claim 1,

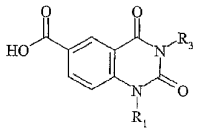
is reacted, in the presence of a base, with compound (VIII) of general formula X-R_1, in which R_1 is as defined in Claim 1 and X is a leaving group such as halogen, to give the compound of general formula (IX):



(IX)

in which R_1 and R_3 are as defined hereinbefore,

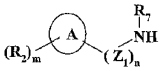
said compound of general formula (IX) is reacted in the presence of LiOH to give the compound of general formula (IV):



(IV)

in which R_1 and R_3 are as defined hereinbefore,

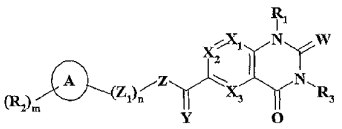
said compound of general formula (IV) is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of general formula (VII):



(VII)

in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,

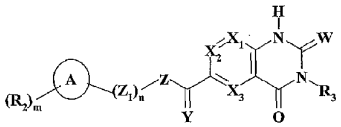
to give the compound of general formula (I):



(I)

in which R_1, R_2, R_3, A, Z_1, m and n are as defined in the Claim 1, X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is N-R_7.

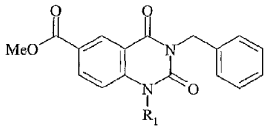
21- Process for manufacturing the compound of general formula (I) in which R_1, R_2, R_3, W, X_1, X_2, X_3, A, Z_1, m and n are as defined in Claim 1, Y is O and Z is N-R_7, characterized in that a compound of general formula (I):



in which R_1 is H, and R_2, R_3, W, Y, Z, X_1, X_2, X_3, A, Z_1, m and n are as defined hereinbefore,

is reacted, in the presence of a base, with a compound (VIII) of general formula X-R_1, in which R_1 is as defined in Claim 1 and X is a leaving group such as halogen, to give the compound of general formula (I) in which R_1 is as defined in Claim 1.

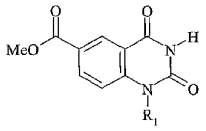
22- Process for manufacturing a compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, Z is N-R_7, R_3 is H, and R_1, R_2, A, Z_1, m and n are as defined in Claim 1 characterized in that a compound of general formula (XI):



(XI)

in which R_1 is as defined hereinbefore,

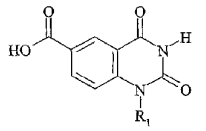
is reacted with $AlCl_3$ in a solvent such as benzene, to give the compound of general formula (XII):



(XII)

in which R_1 is as defined hereinbefore,

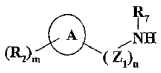
said compound of general formula (XII) is reacted in the presence of LiOH and a mixture of dioxane/H_2O to give the compound of general formula (XIII):



(XIII)

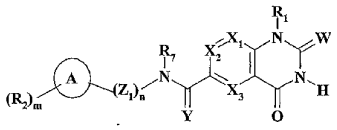
in which R_1 is as defined hereinbefore,

said compound of general formula (XIII) is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU with the compound of general formula (VII):



(VII)

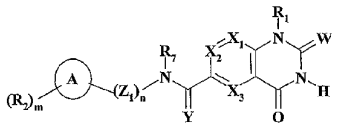
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in Claim 1, to give the compound of general formula (XIV):



(XIV)

in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, and R_7, A, R_2, R_1, Z_1, m and n are as defined hereinbefore.

23-The process for manufacturing a compound of general formula (I) characterized in that it comprises a step in which the compound of general formula (XIV):

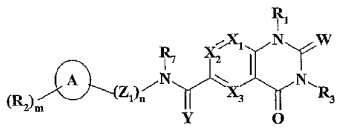


(XIV)

in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, and R_7, A, R_2, R_1, Z_1, m and n are as defined in Claim 1,

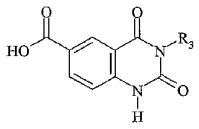
is reacted with compound (XV) of general formula X-R_3, in which R_3 is as defined in Claim 1 and X is a leaving group such as halogen,

to give the compound of general formula (I):



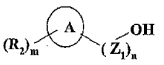
in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O, and R_7, A, R_2, R_3, R_1, Z_1, m and n are as defined in Claim 1,

24- Process for manufacturing a compound of general formula (I) in which X_1, X_2 and X_3 are CH, W is O, Y is O and Z is O, characterized in that a compound of general formula (III):



(III)

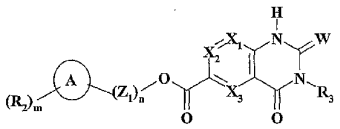
in which R_3 is as defined in Claim 1,
is reacted with a compound of general formula (XVI):



(XVI)

in which A, R_2, Z_1, m and n are as defined in Claim 1,

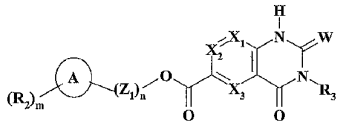
to give a compound of general formula (XVII):



(XVII)

in which A, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, X_1, X_2 and X_3 are CH, and W is O.

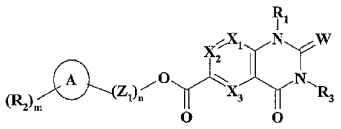
25- Process for manufacturing a compound of general formula (I), the said process is characterized in that the compound of formula (XVII) :



(XVII)

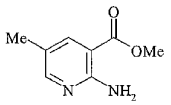
in which A, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined in Claim 1, X_1, X_2 and X_3 are CH; and W is O,

is reacted, in the presence of a base, with compound (VIII) of general formula X-R_1, in which R_1 is as defined in Claim 1 and X is a leaving group such as halogen,
to give the compound of general formula (I) :



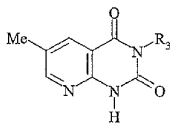
in which A, R_1, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined in hereinbefore, X_1, X_2 and X_3 are CH, and W is O.

26- Process for manufacturing a compound of general formula (I) in which X_2 and X_3 are CH, X_1 is N, Z is O, Y is O, R_1 is H, W is O, and A, R_2, R_3, Z_1, m and n are as defined in Claim 1,
characterized in that the said process comprises a step in which a compound of general formula (XIX):



(XIX)

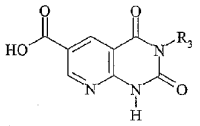
is reacted with pyridine and a compound (V) of general formula O=C=N-R_3 in which R_3 is as defined in Claim 1,
to give a compound of general formula (XX):



(XX)

in which R_3 is as defined hereinbefore,

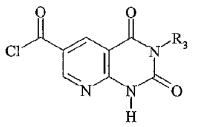
said compound of general formula (XX) is reacted in the presence of $KMnO_4$ to give the compound of general formula (XXI):



(XXI)

in which R_3 is as defined hereinbefore,

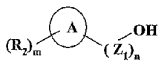
said compound of general formula (XXI) is reacted in the presence of $SOCl_2$ and optionally of a solvant to give the compound of general formula (XXII):



(XXII)

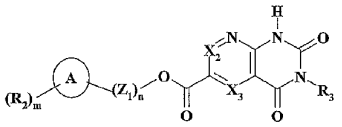
in which R_3 is as defined hereinbefore,

said compound of formula (XXII) is reacted with the compound of general formula (XVI):



(XVI)

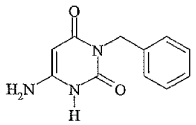
in which A, R_2, Z_1, n and m are as defined in Claim 1,
to give the compound of general formula (XXIV) :



(XXIV)

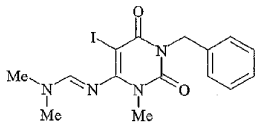
in which X_2 and X_3 are CH and A, n, m, Z_1, R_2 and R_3 are as defined hereinbefore.

27- A process for manufacturing a compound of genral formaula (I) in which X_2 and X_3 are CH, X_1 is N, Z is $-NR_7$ in which R_7 is as defined in the compound of formual (I), W is O, and Y is O, characterized in that the said process comprises a step in which a compound of general (XXV):



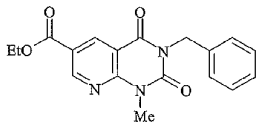
(XXV)

is reacted in a first step with N,N'-dimethylformamide dimethyl acetal under reflux of DMF , and in a second step with N-iodosuccinimide, to give a compound of formula (XXVI):



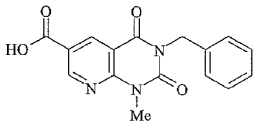
(XXVI)

followed by reacting th compound of formula (XXVI) whith ethyl acrylate in the presence of palladium diacetate, CuI and a base, to give the compound of general formula (XXVII):



(XXVII)

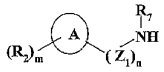
followed by reacting the compound of formula (XXVII) in the presence of LiOH to give the compound of general formula (XXVIII):



(XXVIII)

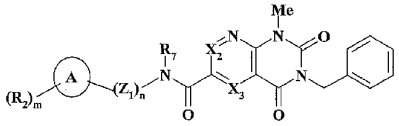
the said compound of formula (XXVIII) :

- either is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

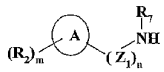
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXIX):



(XXIX)

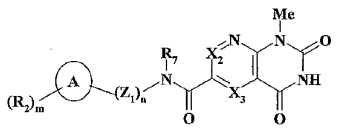
in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_2 and X_3 represents each -CH group,

- or is reacted in a first step with $AlCl_3$ in the presence of benzene, and in a second step in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

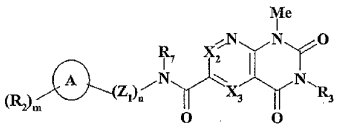
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXX):



(XXX)

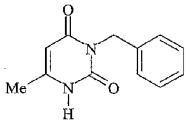
in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_2 and X_3 represents each -CH group,

followed by reacting the compound of formula (XXX) with a compound of formula R_3-X in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I), in the presence of a base, to give the compound of formula (XXXI):



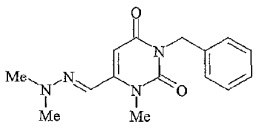
(XXXI)

28- A process for manufacturing a compound of genral formaula (I) in which X_1 and X_3 are CH, X_2 is N, Z is -NR_7 in which R_7 is as defined in the compound of formual (I), W is O, and Y is O, characterized in that the said process comprises a step in which a compound of general (XXXII):



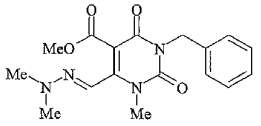
(XXXII)

is reacted in a first step with selenium dioxide in the presence of acetic acid, in a second step with dimethylhydrazine, and in a third step with N,N'-dimethylformamide dimethylacetal under reflux of DMF, to give a compound of formula (XXXIII):



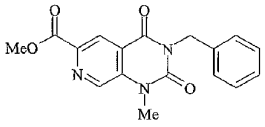
(XXXIII)

followed by reacting th compound of formula (XXXIII) whith methyl acrylate in the presence of palladium diacetate, to give the compound of general formula (XXXIV):



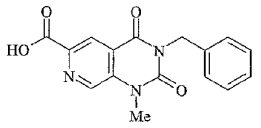
(XXXIV)

followed by reacting the compound of formula (XXXIV) whith chlorobenzene and acetic acid to give the compound of formula (XXXV):



(XXXV)

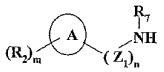
followed by reacting the compound of formula (XXXV) in the presence of a base to give the compound of general formula (XXXVI):



(XXXVI)

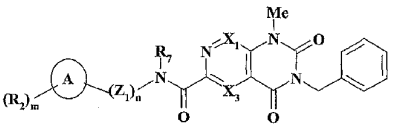
the said compound of formula (XXXVI) :

- either is reacted, in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

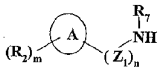
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXXVII):



(XXXVII)

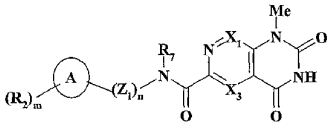
in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_1 and X_3 represents each -CH group,

- or is reacted in a first step with $AlCl_3$ in the presence of benzene, and in a second step in the presence of an acid activator such as TOTU, with the compound of formula (VII):



(VII)

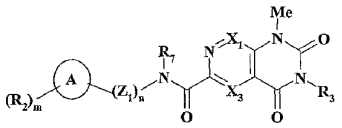
in which R_7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, and A, R_2, Z_1, m and n are as defined in the summary of the invention,
to give the compound of general formula (XXXVIII):



(XXXVIII)

in which A, R_2, R_7, Z_1, m and n are as defined hereinbefore, and X_1 and X_3 represents each -CH group,

followed by reacting the compound of formula (XXXVIII) with a compound of formula R_3-X in which R_3 is as defined in the compound of general formula (I), in the presence of a base, to give the compound of formula (XXXIX):



(XXXIX)

29- Pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable excipient.

30- Use of a compound according to any one of Claims 1 to 16, for the preparation of a medicinal product intended for treating a disease or complaint involving therapy by inhibition of type-13 matrix metalloprotease.

31- Use according to Claim 30, characterized in that the disease is arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, periodontal diseases, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), age-related macular degeneration (ARMD) and cancers.

32- Use according to Claim 31, characterized in that the disease is arthritis.

33- Use according to Claim 31, characterized in that the disease is osteoarthritis.

34- Use according to Claim 31, characterized in that the disease is rheumatoid arthritis.

35- A method for treating a disease or complaint involving a therapy by inhibition of MMP-13, the said method comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 16 to a patient.

36- A method for treating according to Claim 35 characterized in that the disease or the complaint are selected from arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis,

periodontal diseases, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, cardiac insufficiency, atherosclerosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), age-related macular degeneration (ARMD) and cancers.

37- A method for treating according to Claim 35 charactherized in that the disease is arthritis.

38- A method for treating according to Claim 35 charactherized in that the disease is osteoarthritis.

39- A method for treating according to Claim 40 charactherized in that the disease is rheumatoid arthritis.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/01979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/96 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D405/14
C07D409/14 C07D471/04 C07D403/12 C07D403/10 C07D401/10
C07D413/10 C07D401/06 A61K31/5025 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIVERTON N J ET AL: "Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: substituted quinazolinediones and quinazolinones as potent fibrinogen receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 5, 3 March 1998 (1998-03-03), pages 483-486, XP004136889 ISSN: 0960-894X see compound 7 page 481 ---	17,18
X	H OGAWA ET AL: "Studies on positive inotropic agents V" CHEM PHARM BULL, vol. 36, no. 6, 1988, pages 2253-2258, XP001080174 see compound X chart I ---	17,18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2002	25/06/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scruton-Evans, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ial Application No
PCT/EP 02/01979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 //(C07D471/04,239:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,OHIO,US; XP002201020 ORDER NO A1240/0056923 & "SCREENING COLLECTION" 28 March 2000 (2000-03-28) , ZELINSKY INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY , 47 LENINSKY PROSPECT, MOSCOW, 117913 RUSSIA --- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2002	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scruton-Evans, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int nal Application No
PCT/EP 02/01979

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002201021 ORDER NOS CHS 1938401 CHS 1938397 CHS 1938395 & "CHEMSTAR PRODUCT LIST" 16 May 2001 (2001-05-16) , CHEMSTAR LTD , LENINGRADSKII PROSPECT 47, OFFICE 465, MOSCOW,125167 RUSSIA ---	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002201022 ORDER NOS STOCKIN-2756, A1336/0060317,STOCKIS-85693,STOCKIS-77305, STOCKIS-81043,STOCKIS-82046 & "AMBINTER:EXPLORATORY LIBRARY" 21 January 2002 (2002-01-21) , AMBINTER , 46 QUAI LOUIS BLERIOT,PARIS,F-75016, FRANCE ---	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002201023 ORDER NOS C-055658, C-055656, Z-007159,Z-007158,C-055659 & "SCIENTIFIC EXCHANGE PRODUCT LIST" 1 June 2001 (2001-06-01) , SCIENTIFIC EXCHANGE, INC , PINE RIVER ROAD,PO BOX 918,CENTER OSSIPEE, NH 03814, USA ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 3, 10 February 1960 (1960-02-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 2375e, NESTEROV: XP002201019 abstract & SU 119 879 A (NESTEROV ET AL) 21 May 1959 (1959-05-21) Compound pyrimido'5,4-d!pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione , 6-(benzylthio)-, RN 100382-60-3 --- -/--	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int el Application No
PCT/EP 02/01979

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MURATA, SHIZUAKI ET AL: "Regioselective synthesis of 6-substituted lumazines by using highly reactive lumazine 6-triflate" retrieved from STN Database accession no. 128:243870 XP002201024 abstract & CHEMISTRY AND BIOLOGY OF PTERIDINES AND FOLATES 1997, PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PTERIDINES AND FOLATES, 11TH, BERCHTESGADEN, GERMANY, JUNE 15-20, 1997 (1997), 17-22. EDITOR(S): PFLEIDERER, WOLFGANG ROKOS, HARTMUT. PUBLISHER: BLACK, compound RN 191275-58-8	1
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIM, YEONHEE ET AL: "Side chain reactions of 6-acetyl-1,3,7-trimethyllumazine" retrieved from STN Database accession no. 128:243871 XP002201025 abstract & CHEMISTRY AND BIOLOGY OF PTERIDINES AND FOLATES 1997, PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PTERIDINES AND FOLATES, 11TH, BERCHTESGADEN, GERMANY, JUNE 15-20, 1997 (1997), 41-44. EDITOR(S): PFLEIDERER, WOLFGANG ROKOS, HARTMUT. PUBLISHER: BLACK, compound RN 109879-41-6	1
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ABOU-HADEED, KHALED ET AL: "Pteridines. CVIII. Reactions of 6,7-dichloro-1,3-dimethyllumazine with sulfur nucleophiles" retrieved from STN Database accession no. 126:212115 XP002201026 compound RN 188023-01-0 abstract & PTERIDINES (1996), 7(4), 113-122 , -/--	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int al Application No
PCT/EP 02/01979

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SLADOWSKA, H. ET AL: "Synthesis and properties of amides of 1-benzyl-3-methyl- and 1-butyl-3-phenyl-7-methyl-4-oxo-2-thioxo (2,4-dioxo)-1,2,3,4-tetrahydropyrido'2,3-d!pyrimidine-6-carboxylic acids" retrieved from STN Database accession no. 107:58977 XP002201027 compounds 109493-30-3 and 109493-25-6 abstract & FARMACO, ED. SCI. (1986), 41(12), 954-63 ,	1,29
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LESPAGNOL, ALBERT ET AL: "Study on antifolic agents. 1. Derivatives of 4-nitrobenzene-1,3- dicarboxylic acid" retrieved from STN Database accession no. 87:152121 XP002201028 compound RN 64152-16-5 abstract & BULL. SOC. PHARM. LILLE (1977), 33(1), 67-77 ,	1
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GHOSE, ARUP K. ET AL: "A general distance-geometry three-dimensional receptor model for diverse dihydrofolate reductase inhibitors" retrieved from STN Database accession no. 101:16805 XP002201029 compound RN 52979-05-2 and 52979-04-1 abstract & J. MED. CHEM. (1984), 27(7), 901-14 ,	1,29
X	DE 24 41 959 A (CIBA GEIGY AG) 13 March 1975 (1975-03-13) compound rn 56044-13-4, Piperidine,1-'(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-6-quinazolinyl)sulfonyl!	1

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir al Application No
PCT/EP 02/01979

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 64400 A (BEMIS GUY ;VERTEX PHARMA (US); COCHRAN JOHN (US); SALITURO FRANCES) 16 December 1999 (1999-12-16) see general formula and page 5, lines 17-end	1-39
A	REITER L A ET AL: "Inhibition of MMP-1 and MMP-13 with phosphinic acids that exploit binding in the S2 pocket" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 2, 18 January 1999 (1999-01-18), pages 127-132, XP004152585 ISSN: 0960-894X the whole document	1-39
A	CHEN J M ET AL: "STRUCTURE-BASED DESIGN OF A NOVEL, POTENT, AND SELECTIVE INHIBITOR FOR MMP-13 UTILIZING NMR SPECTROSCOPY AND COMPUTER-AIDED MOLECULAR DESIGN" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 122, 2000, pages 9648-9654, XP001010185 ISSN: 0002-7863 the whole document	1-39
A	WO 97 43239 A (BRITTELLI DAVID R ;ZANDT MICHAEL C VAN (US); DIXON BRIAN R (US); B) 20 November 1997 (1997-11-20) the whole document	1-39

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP 02/01979

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 35-39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/01979

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
SU 119879	A		NONE		
DE 2441959	A	13-03-1975	AU	7296174 A	11-03-1976
			DE	2441959 A1	13-03-1975
			DK	408574 A	05-05-1975
			FR	2243195 A1	04-04-1975
			NL	7411179 A	10-03-1975
			OA	4773 A	31-08-1980
			SE	7410216 A	07-03-1975
			BE	819580 A1	05-03-1975
			JP	50050390 A	06-05-1975
WO 9964400	A	16-12-1999	AU	4429799 A	30-12-1999
			EP	1086085 A1	28-03-2001
			WO	9964400 A1	16-12-1999
			US	2001025044 A1	27-09-2001
WO 9743239	A	20-11-1997	AU	714207 B2	23-12-1999
			AU	3122097 A	05-12-1997
			BR	9709086 A	03-08-1999
			CA	2254731 A1	20-11-1997
			CN	1225621 A	11-08-1999
			EP	0923530 A1	23-06-1999
			HR	970244 A1	30-04-1998
			JP	11510821 T	21-09-1999
			WO	9743239 A1	20-11-1997
			ZA	9704030 A	19-02-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July '992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 1/04	Ａ６１Ｐ 1/04		
Ａ６１Ｐ 9/04	Ａ６１Ｐ 9/04		
Ａ６１Ｐ 9/10	Ａ６１Ｐ 9/10		
Ａ６１Ｐ 11/00	Ａ６１Ｐ 11/00		
Ａ６１Ｐ 11/06	Ａ６１Ｐ 11/06		
Ａ６１Ｐ 17/06	Ａ６１Ｐ 17/06		
Ａ６１Ｐ 19/02	Ａ６１Ｐ 19/02		
Ａ６１Ｐ 19/10	Ａ６１Ｐ 19/10		
Ａ６１Ｐ 25/28	Ａ６１Ｐ 25/28		
Ａ６１Ｐ 27/02	Ａ６１Ｐ 27/02		
Ａ６１Ｐ 29/00	Ａ６１Ｐ 29/00		
Ａ６１Ｐ 35/00	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ｃ０７Ｄ 401/06	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ｃ０７Ｄ 401/12	Ｃ０７Ｄ 401/06		
Ｃ０７Ｄ 403/10	Ｃ０７Ｄ 401/12		
Ｃ０７Ｄ 403/12	Ｃ０７Ｄ 403/10		
Ｃ０７Ｄ 405/06	Ｃ０７Ｄ 403/12		
Ｃ０７Ｄ 405/12	Ｃ０７Ｄ 405/06		
Ｃ０７Ｄ 405/14	Ｃ０７Ｄ 405/12		
Ｃ０７Ｄ 409/06	Ｃ０７Ｄ 405/14		
Ｃ０７Ｄ 409/12	Ｃ０７Ｄ 409/06		
Ｃ０７Ｄ 409/14	Ｃ０７Ｄ 409/12		
Ｃ０７Ｄ 413/06	Ｃ０７Ｄ 409/14		
Ｃ０７Ｄ 413/10	Ｃ０７Ｄ 413/06		
Ｃ０７Ｄ 471/04	Ｃ０７Ｄ 413/10		
	Ｃ０７Ｄ 471/04	１１７Ｚ	
	Ｃ０７Ｄ 471/04	１１８Ｚ	

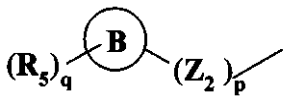
(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シャルル・アンドリアンジャーラ
フランス国Ｆ－９４２６０フレスネ．リューオーギュストデクス３
(72)発明者 ニコール・シャンテルーバーヴィアン
アメリカ合衆国ミシガン州４８１０４．アンアーバー．オリヴィアアベニュー１２２５
(72)発明者 ベルナール・ゴウディリエール
フランス国Ｆ－９２０００ナンテール．リュードゥジリナ２８
(72)発明者 アンリ・ジャコベル
フランス国Ｆ－９１５５０パレヴィエーイポスト．アベニュドュジェネラルドゥゴール６５
(72)発明者 ダニエル・フレッド・オートワイン
アメリカ合衆国ミシガン州４８１７６．セイライン．オークパークドライブ３５９４
(72)発明者 ウィリアム・チェスター・パット
アメリカ合衆国ミシガン州４８１１８．チェルシー．イーストサミット１６０

(72)発明者　リー・パム
アメリカ合衆国ミシガン州４９５０７．グランドラピッズ．ビューキャナーナ・エス・ダブルユー１６０９
(72)発明者　カサリン・ローズ・コストラン
アメリカ合衆国ミシガン州４８１７６．セイライン．ムーンロード９８７６
(72)発明者　マイクル・ウィリアム・ウィルソン
アメリカ合衆国ミシガン州４８１０５．アンアーバー．チャータープレイス３５２０

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB06 BB08 BB09 CC31 CC47 CC58 CC81
CC92 DD12 DD28 DD31 EE01
4C065 AA04 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH08 JJ01 KK01 KK09
LL04 PP03 PP07 PP12 QQ04 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46 BC62 BC71 BC73 CB09 GA07
GA08 GA09 GA12 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA14 ZA15
ZA33 ZA36 ZA45 ZA67 ZA68 ZA96 ZA97 ZB15 ZB26 ZC20
ZC41 ZC52

【要約の続き】
義され、Ａは芳香族または非芳香族の複素環または非複素環系であり、ｍは０～７の整数であり、基R_2は明細書に記載するとおり定義され、R_3は水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはZ_2、Ｂ、R_5、Ｐおよびｑが明細書に記載される式：
【化２】



の基を示すもの、場合によりそのラセミ型、その異性体、そのＮ－オキシド、および製薬上許容しうるその塩、およびこれを含有する医薬品は１３型マトリックスメタロプロテアーゼの特異的阻害剤として有用である。