

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036551- -00007-0000

Fecha: 2013-01-24 16:46:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 29

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia Expediente No. 10036551
Asunto Solicitud de patente para:
**DERIVADOS DE QUINAZOLINADIONA, SU
PREPARACIÓN Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS**
Solicitante **SANOFI-AVENTIS**
Fechas de solicitud 26 de marzo de 2010

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **19642** notificado por fijación en lista de 30 de octubre de 2012.
2. Mediante oficio No. **19642** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Reivindicaciones referidas a uso**

El examinador indica que las reivindicaciones 17 y 18 no son patentables porque indican uso

Al respecto nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio donde se han eliminado las reivindicaciones indicadas

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211.8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2.2. **Claridad en las reivindicaciones**

De acuerdo al Señor Examinador, el capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión debido a que (i) las reivindicaciones 1 y 6 no son claras porque tienen el término “opcionalmente” y (ii) la reivindicación 1 no es concisa porque los radicales R1, R3 y R4 son cicloalquilo y heterocicloalquilo los cuales son grupos funcionales ambiguos

En relación a las objeciones planteadas por el Examinador, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio de forma tal que se vean superadas las objeciones. Así, el término “opcionalmente” ha sido suprimido del nuevo capítulo y los radicales R1, R3 y R4 han sido definidos acorde a las sugerencias del examinador, suprimiendo los términos objetados en algunos casos, creando reivindicaciones dependientes en otros y redefiniendo el grupo funcional en ciertas circunstancias

En consecuencia, se entienden por superadas las objeciones de claridad.

2.3. **Análisis de nivel inventivo**

El Examinador refiere que los documentos D1 y D2 se consideran el estado del arte cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

El Señor Examinador refiere que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la fórmula del documento D1 radica en que la invención tiene un anillo fenilo fusionado al anillo pirimidina-2, 4- diona y un anillo heterocíclico nitrogenado unido al nitrógeno de la posición 1 del anillo de pirimidina-2,4 –diona.

El Señor Examinador refiere que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la fórmula del documento D2 radica en que la invención define como anillos heterocíclicos nitrogenados los anillos piperidinilo, pirrolidino, azetidina y homopiperidina.

El Señor Examinador refiere que el hecho de tener como anillos heterocíclicos nitrogenados los anillos piperidinilo, pirrolidino, azetidina y homopiperidina no se evidencia un efecto inesperado.

De acuerdo al Señor Examinador, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿Cómo modificar los compuestos de formula (I) conocidos en el documento D1 para conseguir compuestos derivados de anillo fusionados de pirimidina -2,4 diona como inhibidores de fosfodiesterasas?"; según el Examinador, el documento D2 anticipa la respuesta a la pregunta y no se observa un efecto técnico sorprendente.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 11 y 13 a 16 carecen de altura inventiva.

Un razonamiento similar fue referido en relación a la reivindicación 12

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

2.3.1. Del incorrecto análisis del nivel inventivo.

Su Despacho se ha pronunciado en diversas oportunidades sobre la forma de llevar a cabo el análisis de nivel inventivo, de acuerdo a las directrices dadas por el Tribunal Andino. En efecto, el Tribunal ha dicho que "*Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución*" (Proceso 36-IP-2010) y su Despacho en el "Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad" sintetiza cómo se lleva a cabo el procedimiento:

Método "problema-solución"

Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado

de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva ("hindsight" ó "a posteriori"), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método "problema-solución". Este consta de las siguientes etapas:

- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.

- Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano

Comparar las características técnicas esenciales de la invención, con las del estado de la técnica cercano, mediante una matriz (...)

(...)- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

El examinador debe re plantear el problema técnico, que la solicitud había mencionado inicialmente, a la luz del informe de búsqueda. El problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: "¿cómo modificar ó adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?" La definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos concretos del estado de la técnica y en los resultados

logrados por la invención. La expresión “problema técnico objetivo” deberá interpretarse en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares.

- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.

Dentro de los errores que ha cometido su Despacho en la aplicación del método están:

- El Estado de la Técnica cercano **debe ser un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. **En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.** El Señor Examinador ha citado **dos documentos** como los más cercanos; en consecuencia no ha utilizado el

método de forma correcta pues debe escoger un documento de acuerdo a las reglas que dicta el método.

- Dado que se tomaron dos documentos simultáneamente para realizar el examen de nivel inventivo, no es posible que el Señor Examinador determine la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano pues se trata de dos diferencias disímiles procedentes de las anterioridades lo que conlleva incongruencias en el análisis.
- Como se observa, la pregunta desarrollada por el Examinador es una pregunta genérica incongruente e indeterminada, pues no se ha identificado el estado del arte más cercano (~~el~~ documento que lo representa), lo que demuestra que no se siguió la metodología establecida.
- Dado que no se ha determinado el estado del arte más cercano, no es posible evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.
- El Tribunal es claro en establecer que *"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica"* (proceso 36-IP-2010). Como ya se ha demostrado, el Señor Examinador no ha probado la falta de nivel inventivo toda vez que siguió una metodología ajena a lo que dicta la práctica; en consecuencia las conclusiones a las que llega se basan en apreciaciones personales que son totalmente contrarias a lo que debería hacer el Señor Examinador
- Por otra parte queremos llamar la atención que el examinador determina que no existe unidad de invención apoyado en el documento D2, pero el análisis de altura inventiva lo realiza principalmente con D1, lo que muestra incongruencias en la forma de llevar a cabo el examen

En consecuencia, consideramos que el análisis hecho por el señor Examinador carece de validez.

2.3.2. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

La presente invención reclama derivados de dioxoquinazolina (nuevas reivindicaciones 1 a 18), su proceso de preparación (reivindicaciones 13 y 14) intermediarios para la preparación de los compuestos (reivindicaciones 20 y 21) y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos (reivindicaciones 22 y 23).

Los compuestos de la presente invención difieren de los del arte previo al menos por la naturaleza del grupo heterocíclico en la posición 1 del anillo de dioxoquinazolina o la naturaleza de dicho anillo de dioxoquinazolina *per se* con el sustituyente siendo fenilo. En consecuencia, la presente solicitud es novedosa frente a lo revelado en las anterioridades.

Si se considera D2 como el estado del arte más cercano, éste describe compuestos de dioxoquinazolina con propiedades de inhibición de la fosfodiesterasa de donde los compuestos de la presente invención difieren en al menos la naturaleza del grupo en la posición 1 del anillo de quinazolina (heterocíclico saturado incluyendo un átomo de nitrógeno y no un fenil como en D2). En consecuencia, el problema técnico objetivo puede ser ¿cómo encontrar compuestos de quinazolinona teniendo propiedades de inhibición de fosfodiesterasa? En vista de las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente solicitud y los descritos en D2, como también el hecho que los compuestos de la presente solicitud tienen propiedades inhibitoras de PDE7 (característica ausente en D2), no resulta obvio que dichos componentes mantengan las propiedades de inhibición deseadas. Además de lo anterior, D1 no aporta nada a D2 para llegar a lo aquí reivindicado. La presente invención resulta con altura inventiva en vista del arte previo citado

Queremos resaltar que dado que se ha demostrado la altura inventiva y la novedad de los compuestos de las primeras reivindicaciones, el proceso de la reivindicación 19 resulta con novedad y altura inventiva.

2.4. **Unidad de invención**

El Señor Examinador refiere que la presente solicitud carece de unidad de invención *a posteriori* considerando el documento D2.

Como ya se ha demostrado, D2 no puede afectar la patentabilidad de los compuestos de las reivindicaciones de la presente invención. En consecuencia, no es posible que la presente solicitud carezca de unidad de invención *a posteriori* basado en lo relacionado por el antecedente. Por consiguiente, la presente solicitud posee unidad de invención.

3. **Modificación de la solicitud en trámite**

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado donde se ha restringido el capítulo reivindicatorio original y se han agregado reivindicaciones dependientes que refieren formas particulares de la invención con características técnicas contenidas como opcionales en el capítulo original.

4. **Concesión de solicitudes equivalentes**

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. Por lo mismo, también queremos llamar la atención de este Despacho en relación a que esta misma solicitud de patente ha sido concedida en Estados Unidos y en Europa se concederá en las próximas semanas. Nos permitimos entonces presentar el documento US 8242126 correspondiente al privilegio concedido en Estados Unidos.

5. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 19642, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. **ANEXOS**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 23 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.
- Copia del documento US 8242126 correspondiente al privilegio concedido en Estados Unidos.
- Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

SANOFI-AVENTIS

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	174 avenue de France,	75013 Paris
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.036.551

Aparece

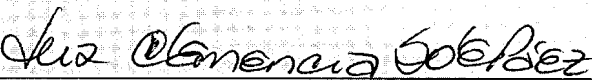
Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 23 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**
- ☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

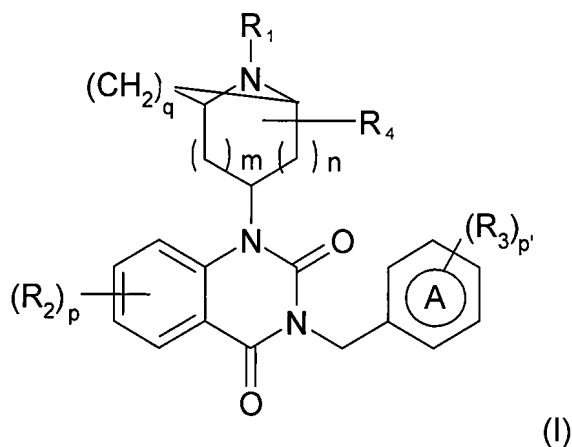
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.
- ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$150.000, teniendo en cuenta que ya fueron pagas 8 reivindicaciones con la presentación de la solicitud.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

 RBL\NCA\WPC14775\ID-234742

REIVINDICACIONES

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



en la que

— A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

— R_1 representa:

- un átomo de hidrógeno,
- $-C(O)R$ en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6), o un grupo alquilo (C_1-C_6),

— R_2 representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo nitro,
- un grupo alquilo (C_1-C_6)
- un grupo $-ORa$ en el que Ra representa :
 - . un átomo de hidrógeno,
 - . un grupo alquilo (C_1-C_6)
 - . un grupo alquinilo (C_2-C_6) ;

— R_3 representa :

- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxilo,
- un grupo ciano,
- un grupo $-SCF_3$,
- un grupo nitro,

- un grupo oxo,
- un grupo $-S(O)_{0-2}$ -alquilo, un grupo $-S(O)_{0-2}$ -heterocicloalquilo conteniendo dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, un grupo $-O-SO_2$ -arilo;
- un grupo -alquil-amino-alquilo o -cicloalquil-amino-alquilo, sin sustituir o sustituido en el alquilo terminal,
- un grupo sulfonamida sustituido o sin sustituir,
- un grupo arilo o un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo monocíclico o policíclico y estando sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6), con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alcoxi(C_1-C_6),
- un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6),
- un grupo alquilo (C_1-C_6), sin sustituir o sustituido con :
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo arilo, sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con uno o varios grupo(s) hidroxí,
 - un grupo heteroarilo,
 - uno o varios grupo(s) hidroxí, sin sustituir o sustituido(s) con un grupo arilo, o
- un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido con un grupo $CO(O)Ra$, o con un grupo alquilo(C_1-C_6),
- un grupo $-C(O)NRbRc$,
- un grupo $-C(O)ORc$, o un grupo $-O-C(O)ORc$
- un grupo alcoxi (C_1-C_6), sin sustituir o sustituido con :
 - un grupo amino-alquilo,
 - un grupo cicloalquilo, (C_3-C_8)
 - un grupo heterocicloalquilo,
 - un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico,
 - uno o varios grupo(s) hidroxí,
 - uno o varios átomo(s) de halógeno,
 - un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo $-C(O)ORc$,
 - un grupo $-C(O)NRbRc$,
 - un grupo oxo, y/o
 - un grupo arilo, sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi(C_1-C_6), un grupo $-O$ -halógenoalquilo y/o con un grupo halógenoalquilo,
- un grupo $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_6), un grupo $-O$ -arilo, o un grupo $-O$ -heterocicloalquilo, cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con
 - un grupo arilo,
 - un grupo oxo,
 - uno o varios átomo(s) de halógeno, y/o

- un grupo alquilo(C_1-C_6), sustituido o sin sustituir con un grupo arilo y/o un grupo oxo,
- un grupo $-NH-CO-NH$ -arilo, un grupo $-NH-CO-NH$ -heteroarilo, o un grupo $-NH-CO-NH$ -alquilo(C_1-C_6), estando cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo nitro, con uno o varios grupo(s) hidroxilo o con un grupo alcoxi(C_1-C_6),
- un grupo $-N$ -alquilo(C_1-C_6), el grupo alquilo(C_1-C_6) pudiendo estar sustituido con
 - uno o varios grupo(s) oxo, y/o
 - uno o varios grupo(s) arilo, sin sustituir o sustituido(s) con uno o varios átomo(s) de halógeno y/o con un grupo SO_2 ,
- un grupo $-NH-CO$ -arilo, un grupo $-NH-CO$ -heteroarilo, estando cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;

o bien R_3 forma con A un grupo heteroarilo policíclico sin sustituir o sustituido con un grupo alcoxi(C_1-C_6), un grupo alquilo(C_1-C_6) sin sustituir o sustituido con un grupo arilo sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;

— R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo o un grupo alquilo (C_1-C_5);

— Rb representa :

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C_1-C_6) sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxilo, ciano, amino, heterocicloalquilo, alcoxi(C_1-C_6), o con un grupo arilo sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno,
- . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),
- . un grupo alquinilo (C_2-C_6) ,
- . un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- un grupo arilo sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;

— R_c representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C_1-C_6) sin sustituir o sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;

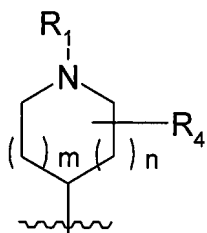
o también Rb y R_c forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heteroarilo policíclico, o un grupo heterocicloalquilo ;

— m y n representan independientemente uno del otro el valor 0, 1 ó 2, entendiéndose que $m+n \leq 3$;

— p y p' representan independientemente el uno del otro el valor 1, 2 ó 3, entendiéndose que cuando p es superior o igual a 2, los grupos R_2 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros y cuando p' es superior o igual a 2

los grupos R_3 están sobre átomos de carbono distintos y pueden ser diferentes los unos de los otros;

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



— r representa el valor 0 ó 1.

2. Compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque cuando R es alquilo, dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más de los siguientes grupos :

- . uno o varios grupo(s) hidroxil,
- . un grupo benciloxi,
- . un grupo alcoxi(C_1-C_6), o
- . un grupo cicloalquilo (C_3-C_6),

3. Compuesto de la reivindicación 2 caracterizado porque R_1 representa el grupo alcoxi(C_1-C_6), este grupo no está sustituido o está sustituido por un grupo arilo

4. Compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque cuando R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) este no está sustituido o está con un $-NH_2$, o con un grupo $-NHC(O)R_b$.

5. Compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizado porque cuando R_a es un grupo alquilo un grupo alquilo(C_1-C_6) este no está sustituido o está sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, con uno o varios grupo(s) hidroxil o con uno o varios grupo(s) ciano.

6. Compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque cuando R_3 es un grupo $-O-SO_2$ -arilo este no está sustituido o está sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;

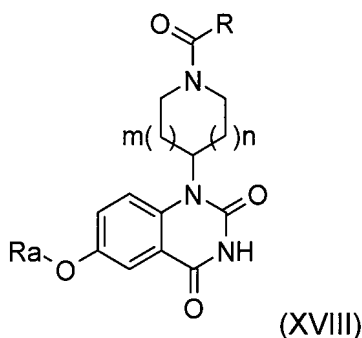
7. Compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque cuando R_3 es un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con uno o varios grupo(s) hidroxil sustituido(s) con un grupo arilo, el grupo arilo no está sustituido o está sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno.

8. Compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque cuando R₃ es un grupo –O-cicloalquilo (C₃-C₆), un grupo -O-arilo, o un grupo –O-heterocicloalquilo, y alguno de ellos está sustituido con un grupo arilo, el grupo arilo no está sustituido o está sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno, o con un grupo alquilo(C₁-C₆)
9. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo.
10. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque q = 0, m y n = 1.
11. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9 o 10 caracterizado porque R₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₆), en particular un metilo sustituido con un grupo -NH-CO-Rb, siendo Rb tal como se ha definido en la reivindicación 1.
12. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9 o 10, caracterizado porque R₂ representa un grupo –ORa, siendo Ra tal como se ha definido en la reivindicación 1.
13. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9 o 10 caracterizado porque R₂ es un átomo de halógeno, o un ciano, o un hidrógeno, o un hidroxilo, o un alquilo (C₁-C₆) sin sustituir o sustituido con un –NH₂, o con un grupo –NHC(O)Rb.
14. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A es un fenilo, R₁ es un grupo –C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R₂ es –ORa.
15. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A es un fenilo, R₁ es un grupo –C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, y R₂ es un metilo sustituido con el grupo -NH-CO-Rb, siendo Rb tal como se ha definido en la reivindicación 1.
16. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que A es un fenilo, R₁ es un grupo –C(O)R en el que R representa un átomo de hidrógeno, q es igual a 0, n y m valen 1, p es igual a 2, uno de los R₂ es –ORa, siendo Ra tal como se ha definido en la fórmula general (I) y el otro de los R₂ es un átomo de halógeno.
17. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9 o 10, caracterizado por que el grupo R₂ está en posición 6 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina, y por que además puede haber un grupo R₂, idéntico o diferente, en posición 7 del núcleo 2,4-dioxo-1,2,3,4 tetrahydroquinazolina; en el estado de base, de

hidrato o de solvato, de isómeros o de sus mezclas.

18. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, elegido entre los compuestos n° 1 a 6, 11 a 14, 16, 20, 22 a 25, 32 a 43, 47 a 52, 55 a 59, 72, 74, 76, 78, 79, 89 a 91, 97, 102, 108, 111, 112, 114, 116 a 118, 124, 130, 131, 133 a 135, 143, 145, 155, 158, 160, 165 a 167, 170, 175, 178, 183 a 186, 188, 189, 190, 193, 194, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 218, 223, 224, 226, 228, 230, 232 a 234, 239, 240, 242, 243, 245, 246, 250, 251, 254, 258, 263, 264, 270, 275, 276, 278 a 280, 282, 283, 285 a 287, 289, 292, 294, 295, 287 a 302, 305 a 312, 315 a 345, 349 a 355, 357, 358, 360, 362, 369, 371, 373, 375 a 377, 379 a 394, y 403.

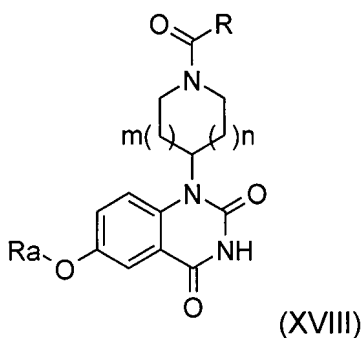
19. Procedimiento de preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



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

con un compuesto de fórmula (XIX) o (XX) por una reacción de alquilación o de Mitsunobu, respectivamente.

20. Compuesto de fórmula general (XVIII)



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

21. Compuesto de fórmula general (XVIII) según la reivindicación 19 elegido entre el compuesto n° **32** 4-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il] piperidina-1-carbaldehído y el compuesto n° **55** 4-{6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il}piperidina-1-carbaldehído en el estado de base, de hidrato, de solvato, o de sus mezclas.

22. Medicamento, caracterizado porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

23. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

RBL\RBL\ID-234663\WPC14775



US008242126B2

(12) **United States Patent**
Clauss et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,242,126 B2**
(45) **Date of Patent:** **Aug. 14, 2012**

(54) **QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES,
PREPARATION THEREOF AND
THERAPEUTIC USES THEREOF**

(75) **Inventors:** **Annie Clauss**, Paris (FR); **Christophe
Glaess**, Paris (FR); **Gilbert Marciniak**,
Paris (FR); **Nicolas Muzet**, Paris (FR);
Jean-Francois Nave, Paris (FR); **André
Seyer**, Paris (FR); **Bertrand Vivet**, Paris
(FR)

(73) **Assignee:** **Sanofi**, Paris (FR)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **12/754,163**

(22) **Filed:** **Apr. 5, 2010**

(65) **Prior Publication Data**
US 2010/0298298 A1 Nov. 25, 2010

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No.
PCT/FR2008/001384, filed on Oct. 3, 2008.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 3, 2007 (FR) 07 06931

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/517 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/266.22**; 514/266.3; 544/284;
544/285

(58) **Field of Classification Search** 544/284,
544/285

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 93/19068	9/1993
WO	WO 2006/092691	9/2006
WO	WO 2006/092692	9/2006
WO	WO 2007/067946	6/2007

OTHER PUBLICATIONS

West, Anthony R., *Solid State Chemistry and its Applications*, Wiley,
New York, 1988, pp. 358 and 365.*
Morissette et al. "High-throughput crystallization: polymorphs, salts,
co-crystals and solvates of pharmaceutical solids." 2004, *Advanced
Drug Delivery Reviews*, 56, 275-300.*
Wang, P., et. al., Cloning, Characterization, and Tissue Distribution
of Mouse Phosphodiesterase 7A1, *Biochemical and Biophysicai
Research Communications*, vol. 276, pp. 1271-1277, (2000).
Bender, A. T., et. al., Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecu-
lar Regulation to Clinical Use, *Pharmacological Reviews*, vol. 58,
No. 3, pp. 488-520, (2006).
Bloom, T. J., et. al., Identification and Tissue-Specific Expression of
PDE7 Phosphodiesterase Splice Variants *PNAS*, vol. 93, pp. 14188-
14192, (1996).

Diehn, M., et. al., Genomic Expression Programs and The Integration
of the CD28 Costimulatory Signal in T Cell Activation, *PNAS*, vol.
99, No. 18, (2002), pp. 11796-11801.
Gardner, C., et. al., Cloning and Characterization of the Human and
Mouse PDE7B, a Novel CAMP-Specific Cyclic Nucleotide
Phosphodiesterase, *Biochemical and Biophysical Research Commu-
nications*, vol. 272, pp. 186-192, (2000).
Giembycz, M. A., et. al., Phosphodiesterase 7 (PDE7) as a Therapeu-
tic Target, *Drugs of the Future*, (2006), vol. 31, No. 3, pp. 207-229.
Glavas, N. A., et. al., T Cell Activation Up-Regulates Cyclic
Nucleotide Phosphodiesterases 8A1 and 7A3, *PNAS*, (2001), vol. 98,
No. 11, pp. 6319-6324.
Han, P., et. al., Alternative Splicing of the High Affinity CAMP-
Specific Phosphodiesterase (PDE7) MRNA in Human Skeletal
Muscle and Heart, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 272, No.
26, (1997), pp. 16152-16157.
Kinoshita, T., et. al., Phosphodiesterase Inhibitors, Pentoxifylline
and Rolipram, Increase Bone Mass Mainly by Promoting Bone For-
mation in Normal Mice, *Bone*, vol. 27, No. 6, pp. 811-817, (2000).
Lee, R., et. al., PDE7A is Expressed in Human B-Lymphocytes and
is Up-Regulated by Elevation of Intracellular CAMP, *Cellular Sig-
nalling*, vol. 14, (2002), pp. 277-284.
Li, L., et al., CD3- and CD28-Dependent Induction of PDE7
Required for T Cell Activation, *Science*, vol. 283, pp. 848-851,
(1999).
Lowe, J. A., et. al., Structure-Activity Relationship of
Quinazolinone Inhibitors of Calcium-Independent
Phosphodiesterase, *J. Med. Chem.*, (1991), vol. 34, pp. 624-628.
Lugnier, C., et. al., Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (PDE)
Superfamily: A New Target for The Development of Specific Thera-
peutic Agents, *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 109, (2006), pp.
366-398.
Michael, T., et. al., Isolation and Characteriztion of a Previously
Undetected Human CAMP Phosphodiesterase by Complementation
of CAMP Phosphodiesterase-Deficient *Saccharomyces cerevisiae*,
The Journal of Biological Chemistry, vol. 268, No. 17, (1993), pp.
12925-12932.

(Continued)

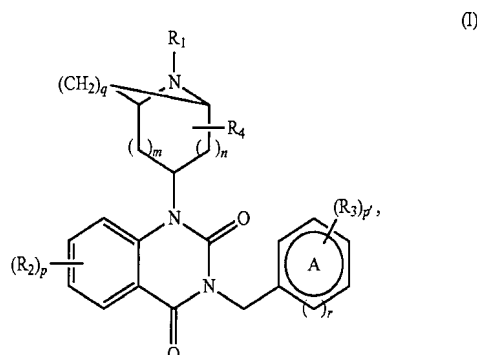
Primary Examiner — James O Wilson

Assistant Examiner — Brian McDowell

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Jiang Lin; Serena
Farquharson-Torres

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to quinazolinone derivatives of the
general formula (I):



wherein A, R₁, R₂, R₃, R₄, m, n, p, p', and r are as defined
herein, processes for the preparation thereof and their thera-
peutic applications.

12 Claims, No Drawings

tional pharmaceutical excipients, to animals and human beings for the prophylaxis or treatment of the above disorders or diseases.

The appropriate unit administration forms comprise forms by the oral route, such as tablets, soft or hard gelatin capsules, powders, granules and oral solutions or suspensions, sublingual, buccal, intratracheal, intraocular or intranasal administration forms, forms for administration by inhalation, topical, transdermal, subcutaneous, intramuscular or intravenous administration forms, rectal administration forms and implants. Use may be made, for topical application, of the compounds according to the invention in creams, gels, ointments or lotions.

By way of example, a unit administration form of a compound according to the invention in the form of a tablet can comprise the following components :

Compound No. 1 (2-{[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile)	50.0 mg
Mannitol	223.75 mg
Croscarmellose sodium	6.0 mg
Maize starch	15.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	2.25 mg
Magnesium stearate	3.0 mg

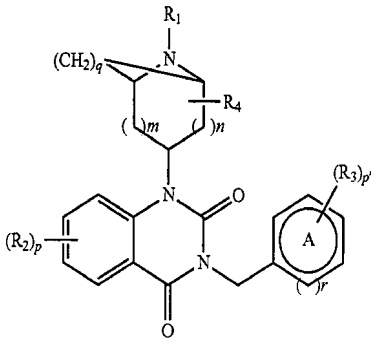
The said unit forms comprise doses in order to make possible daily administration of 0.5 mg to 800 mg of active principle per individual, more particularly of 0.5 mg to 200 mg, according to the pharmaceutical dosage form.

There may be cases where higher or lower dosages are appropriate; such dosages do not depart from the scope of the invention. According to the usual practice, the dosage appropriate to each patient is determined by the physician according to the method of administration and the weight and response of the said patient.

The present invention, according to another of its aspects, also relates to a method for the treatment and/or prevention of the pathologies indicated above which comprises the administration, to a patient, of an effective dose of a compound according to the invention or of one of its hydrates or solvates.

The invention claimed is:

1. A compound corresponding to the general formula (I)



in which

A represents an aryl group or a heteroaryl group;
R₁ represents:
a hydrogen atom,
—C(O)R in which R is a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkoxy group, an aryl group, a (C₃-C₆) cycloalkyl group or a (C₁-C₆) alkyl group, the said alkyl optionally being substituted by:

one to five hydroxyl group(s),
a benzyloxy group,
a (C₁-C₆) alkoxy group, optionally substituted by an aryl, or
a (C₃-C₆) cycloalkyl group,
—(C₁-C₆) alkyl group;
R₂ represents:
a hydrogen atom,
a halogen atom,
a cyano group,
a nitro group,
a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by an —NH₂ or else by an —NHC(O)R_b group,
an —OR_a group in which R_a represents:
a hydrogen atom,
a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by one to 13 halogen atom(s), by one to five hydroxyl group(s), by an aryl group and/or by one to five cyano group(s),
a (C₂-C₆) alkynyl group,
an aryl group;
R₃ represents:
a hydrogen atom,
a halogen atom,
a hydroxyl group,
a cyano group,
an —SCF₃ group,
a nitro group,
an oxo group,
an —S(O)₀₋₂-alkyl group, an —S(O)₀₋₂-heterocycloalkyl group, an —O—SO₂-aryl group optionally substituted by one to five halogen atom(s),
an -alkylaminoalkyl or -cycloalkylaminoalkyl group-sulphonamide group,
an aryl group or a heteroaryl group, the said group being monocyclic or polycyclic and in addition optionally being substituted by a (C₁-C₆) alkyl group, by one to five halogen atom(s) or by a (C₁-C₆) alkoxy group,
a heterocycloalkyl group optionally substituted by a (C₁-C₆) alkyl group,
a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by:
one to five halogen atom(s),
an aryl group which can be substituted by one to five halogen atom(s) or by one to five hydroxyl group(s),
a heteroaryl group,
one to five hydroxyl group(s) which can be substituted by an aryl group itself optionally substituted by one to five halogen atom(s), or
a heterocycloalkyl group optionally substituted by a CO(O)R_a group or by a (C₁-C₆) alkyl group,
a —C(O)NR_bR_c group,
a —C(O)OR_c group or an —O—C(O)OR_c group,
a (C₁-C₆) alkoxy group, optionally substituted by an aminoalkyl group,
an aminocycloalkyl group,
a cycloalkyl group,
a heterocycloalkyl group,
a monocyclic or polycyclic heteroaryl group,
one to five hydroxyl group(s),
one to five halogen atom(s),
a (C₁-C₆) alkoxy group,
a —C(O)OR_c group,
a —C(O)NR_bR_c group,
an oxo group, and/or

341

an aryl group, itself optionally substituted by one to five halogen atom(s), a cyano group, a (C₁-C₆) alkoxy group, an —O-haloalkyl group and/or a haloalkyl group,

an —O-cycloalkyl group, an —O-aryl group or an —O-heterocycloalkyl group, each optionally substituted by an aryl group, itself optionally substituted by one to five halogen atom(s) or by a (C₁-C₆) alkyl group,

an oxo group,

one to five halogen atom(s), and/or

a (C₁-C₆) alkyl group, which can itself be substituted by an aryl group and/or an oxo group,

an —NH—CO—NH-aryl group, an —NH—CO—NH-heteroaryl group or an —NH—CO—NH-(C₁-C₆) alkyl group, each optionally being substituted by one to five halogen atom(s), by a cyano group, by a nitro group, by one to five hydroxyl group(s) or by a (C₁-C₆) alkoxy group,

an —NH—CO-aryl group or an —NH—CO-heteroaryl group, each optionally being substituted by one to five halogen atom(s);

or else R₃ forms, with A, a polycyclic heteroaryl group optionally substituted by a (C₁-C₆) alkoxy group or a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by an aryl group which can itself be substituted by one to five halogen atom(s);

R₄ represents a hydrogen atom, an oxo group or a (C₁-C₆) alkyl group;

Rb represents:

a hydrogen atom,

a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by one to five halogen atom(s), by one to five hydroxyl, cyano, amino, heterocycloalkyl or (C₁-C₆) alkoxy group(s) or by an aryl group optionally substituted by one to five halogen atom(s),

a (C₃-C₆) cycloalkyl group,

a (C₂-C₆) alkynyl group,

a (C₁-C₆) alkoxy group,

an aryl group optionally substituted by one to five halogen atom(s);

Rc represents a hydrogen atom or a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by one to five halogen atom(s);

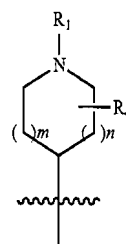
or then Rb and Rc form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a polycyclic heteroaryl group or a heterocycloalkyl group;

m and n represent, independently of one another, the value 0, 1 or 2, it being understood that m+n=2;

p and p' represent, independently of one another, the value 1, 2 or 3, it being understood that, when p is greater than or equal to 2, then the R₂ groups are on separate carbon atoms and can be different from one another and, when p' is greater than or equal to 2, then the R₃ groups are on separate carbon atoms and can be different from one another;

q represents the value 0, it being understood that, when q=0, then the nitrogenous heterocyclic group attached to the nitrogen situated in the 1 position of the 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline ring system is no longer bridged and is of the type:

342



r represents the value 0 or 1.

2. The compound of general formula (I) according to claim 1, characterized in that A represents a phenyl group or a pyridyl group.

3. The compound of general formula (I) according to claim 1 or 2, characterized in that q=0, and m and n=1.

4. The compound of general formula (I) according to claim 3, characterized in that R₂ represents a methyl substituted by an —NH—CO—Rb group.

5. The compound of general formula (I) according to claim 3, characterized in that R₂ represents an —ORa group.

6. The compound of general formula (I) according to claim 3, characterized in that R₂ is a halogen atom or a cyano or a hydrogen or a hydroxyl or a (C₁-C₆) alkyl optionally substituted by an —NH₂ or else by an —NHC(O)Rb group.

7. The compound of general formula (I) according to claim 1, characterized in that A is a phenyl, R₁ is a —C(O)R group in which R represents a hydrogen atom, q is equal to 0, n and m have the value 1 and R₂ is —ORa.

8. The compound of general formula (I) according to claim 1, characterized in that A is a phenyl, R₁ is a —C(O)R group in which R represents a hydrogen atom, q is equal to 0, n and m have the value 1 and R₂ is a methyl substituted by the —NH—CO—Rb group.

9. The compound of general formula (I) according to claim 1, characterized in that A is a phenyl, R₁ is a —C(O)R group in which R represents a hydrogen atom, q is equal to 0, n and m have the value 1, p is equal to 2, one of the R₂ groups is —ORa, and the other of the R₂ groups is a halogen atom.

10. The compound of general formula (I) according to claim 3, characterized in that the R₂ group is in the 6 position of the 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline ring system and in that there may additionally be an identical or different R₂ group in the 7 position of the 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline ring system.

11. A compound selected from the following:

No. 1: 2-{[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile;

No. 2: 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-hydroxyquinazoline-2,4(1H,3H)-dione;

No. 3: {[1-(1-acetylbenzyl)-4-yl]-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acetonitrile;

No. 4: 2-{[1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy}propanenitrile;

No. 5: {[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]oxy}acetonitrile;

No. 11: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;

No. 12: 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione;

- No. 13: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 14: 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H, 3H)-dione; 5
- No. 16: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 20: N-([3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]methyl)acetamide; 10
- No. 22: 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-6-(aminomethyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione hydrochloride; 15
- No. 23: N-([3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]methyl)formamide;
- No. 24: N-([1-(1-acetylbenzyl-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]methyl)formamide; 20
- No. 25: N-([1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl]methyl)acetamide; 25
- No. 33: 4-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 34: 4-[3-(4-chlorobenzyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde; 30
- No. 35: methyl 4-([6-(2,2-difluoroethoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]methyl)benzoate;
- No. 36: 4-([6-(2,2-difluoroethoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]methyl)benzoic acid; 35
- No. 37: 4-([6-(2,2-difluoroethoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)benzamide; 40
- No. 38: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 39: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde; 45
- No. 40: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[3-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 41: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3-ethoxy-4-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde; 50
- No. 42: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde; 55
- No. 47: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-[3-(3-hydroxypropoxy)-4-methoxybenzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 48: 4-[5-chloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde; 60
- No. 49: 4-[3-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(2,2-difluoroethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 50: 2-(5-([6-(2,2-difluoroethoxy)-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]methyl)-2-methoxyphenoxy)acetamide; 65

- No. 51: 4-[6-(2,2-difluoroethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]-3-methylpiperidine-1-carbaldehyde;
- No. 56: 4-[3-[4-(cyclopentyloxy)-3-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 57: 4-[3-(3-chlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 58: 4-[3-(4-chlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 59: 4-[3-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 72: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(2-hydroxyethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 74: 4-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 76: 4-[3-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 78: 4-[3-(3-chloro-4-methoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 79: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(2-fluoroethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 89: 2-[5-([6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl]methyl)-2-methoxyphenoxy]acetamide;
- No. 90: 4-[6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 91: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-ethoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 97: 4-[5,7-dichloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 102: 4-[7-chloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 108: 4-[6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 111: 4-[6-(difluoromethoxy)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 112: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(1-methyl-ethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 114: 4-[6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-methoxy-3-(1-methylethoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 116: 4-[6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 117: 4-[3-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 118: 4-[3-(3-ethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;

US 8,242,126 B2

345

- No. 124: 4-{3-[3-chloro-4-(2-methoxyethoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 130: 4-{3-[3,4-diethoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 5
- No. 131: 4-{3-[4-ethoxy-3-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 133: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(4-methoxy-3-methylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 10
- No. 134: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 15
- No. 135: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 143: 4-{3-[4-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 20
- No. 145: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxy-4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 155: 4-{3-[4-ethoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 25
- No. 158: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 30
- No. 160: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(4-morpholin-4-ylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 165: 4-{3-[biphenyl-4-ylmethyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 35
- No. 166: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(methylsulphanyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 167: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(pyridin-3-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 40
- No. 170: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxy-4-methylbenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 45
- No. 175: 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl]phenoxy]acetamide;
- No. 178: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxy-4-propoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 50
- No. 183: 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl]phenoxy]-N-methylacetamide; 55
- No. 184: 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl]phenoxy]-N,N-dimethylacetamide; 60
- No. 185: 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl]phenoxy]-N-methoxy-N-methylacetamide;
- No. 186: 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-ethoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde; 65

346

- No. 188: 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-(1-methylethoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 189: 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-propoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 190: 4-{3-[4-(cyclopentyloxy)-3-hydroxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 193: 4-{3-[4-(difluoromethoxy)-3-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 194: 4-{3-[4-(difluoromethoxy)-3-ethoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 200: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(thiophen-3-yl)-benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 201: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(pyridin-4-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 203: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(1-methyl-1H-indol-6-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 206: 4-{3-[4-(cyclopropylmethoxy)-3-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 207: 2-[4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl]-2-methoxyphenoxy]-N-methylacetamide;
- No. 212: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 213: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(pyridin-2-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 215: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(thiophen-2-yl)-benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 216: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(quinolin-7-ylmethyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 218: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(6-methoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 223: 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 224: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(2-methylpropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 226: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 228: 4-[3-{4-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 230: 4-[3-(1-benzothiophen-5-ylmethyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;

- No. 232: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 233: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 234: 4-[3-{4-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 239: 4-[3-{4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 240: 4-[3-{4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 242: 4-[3-{4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 243: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(3-(thiophen-3-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 245: 4-[3-(4-ethoxy-3-methoxybenzyl)-6-(2-hydroxyethoxy)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 246: 4-[3-{4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethoxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 250: 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 251: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 254: 4-[3-[3-ethoxy-4-(thiophen-2-ylmethoxy)benzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 258: 4-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(hydroxymethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 263: (2R)-2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)phenoxy]propanoic acid;
- No. 264: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(1-methyl-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 270: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 275: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(pyrimidin-5-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 276: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;

- No. 278: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 279: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[(2-(thiophen-2-yl)pyrimidin-5-yl)methyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 280: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 282: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 283: [2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)phenoxy]acetic acid;
- No. 285: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 286: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-phenylpyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 287: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 289: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[(6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 292: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 294: 4-({6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)biphenyl-2-carbonitrile;
- No. 295: (2R)-2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)phenoxy]-N-methylpropanamide;
- No. 297: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 298: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(morpholin-4-ylmethyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 299: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 300: 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 301: 2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)phenoxy]-N-ethylacetamide;
- No. 302: (2S)-2-[2-(cyclopentyloxy)-5-({6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)phenoxy]propanoic acid;
- No. 305: 4-{6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxy-4-[(3R)-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl]

- oxy}benzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 306: 4-{3-[4-(cyclobutylmethoxy)-3-methoxybenzyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 307: 4-{3-[4-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 308: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 309: 4-{3-[4-(cyclopropylmethoxy)-3-methoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 310: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(2-methylpropoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 311: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 312: 4-[3-(4-ethoxy-3-methoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 315: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[[6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 316: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[[6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl]methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 317: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[[6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl]methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 318: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[[6-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 319: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[[6-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl]methyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 320: 4-{3-[3-ethoxy-4-(thiophen-2-ylmethoxy)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 321: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 322: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-(4-pyrimidin-5-yl)benzyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 323: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[(1-methyl-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 324: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[3-methoxy-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)

- ethoxy)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 325: 4-{3-[4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethoxy]-3-methoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 326: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 327: 4-[3-[4-[(3-chlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 328: 4-[3-[[6-(3,5-dichlorophenyl)pyridin-3-yl]methyl]-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 329: 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)methyl}biphenyl-2-carbonitrile;
- No. 330: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 331: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[[6-(3-fluorophenyl)pyridin-3-yl]methyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 332: 3-[5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)methyl]pyridin-2-yl}benzonitrile;
- No. 333: 4-[3-(3,4-diethoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 334: 4-[3-[4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 335: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)benzyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 336: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]methyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 337: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(4-(morpholin-4-yl)-benzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 338: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxy-4-propoxybenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 339: 4-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 340: 5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)methyl)-2-methoxybenzonitrile;

- No. 341: 3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitrile;
- No. 342: 4-[3-(4-bromobenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 343: 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-(2-methoxyethoxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 344: 4-[3-{4-(benzyloxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 345: 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-ethoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 349: 4-[3-{4-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-(2-fluoroethoxy)benzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 350: 4-[3-{4-[(2-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 351: 4-[3-{4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 352: 4-[3-{4-[(2-chloro-6-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 353: 4-[3-{4-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 354: 4-[3-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 355: 4-[7-fluoro-3-{4-[(2-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 357: 2-{[3-(4-dichlorobenzyl)oxy]-5-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)methyl}benzonitrile;
- No. 358: 4-[3-{4-[(3,4-dichlorophenoxy)methyl]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 360: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl}piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 362: 4-[3-{4-[(4,5-dichloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 369: 4-[3-{4-[(4-chlorophenoxy)methyl]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;

- No. 371: 4-[3-{3-chloro-4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-5-ethoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 373: 4-[3-{3-chloro-4-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-5-ethoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 375: 4-[7-fluoro-3-{4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 376: 4-[3-{4-[(3,5-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 377: 4-[3-(4-{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-3-methoxybenzyl)-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 379: 4-[3-{4-[(3-chlorophenoxy)methyl]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 380: 4-[3-{4-[(3,5-difluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 381: 4-[3-{4-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 382: 4-[3-{4-[(3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 383: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-(3-methoxy-4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}benzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 384: 4-[3-{4-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 385: 4-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)methyl]-2-methoxyphenoxy]methyl}benzonitrile;
- No. 386: 3-{[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)methyl]-2-methoxyphenoxy]methyl}benzonitrile;
- No. 387: 4-[3-{4-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 388: 4-[3-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)ethoxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 389: 4-{7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-3-{4-[(3-hydroxybenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;

353

- No. 390: 4-[7-fluoro-3-{4-[(3-fluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 391: 4-[3-{4-[(3,4-difluorobenzyl)oxy]-3-methoxybenzyl}-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 392: 4-[3-[4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-3-methoxybenzyl]-7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl]piperidine-1-carbaldehyde;
- No. 393: 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)phenyl 3,4-dichlorobenzenesulphonate;

354

- No. 394: 4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)-2-methoxyphenyl 3,4-dichlorobenzene-sulphonate;
- No. 403: 3,4-dichloro-N-[4-({7-fluoro-6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy]-1-(1-formylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl}methyl)-2-methoxyphenyl]benzamide.
12. A pharmaceutical composition, characterized in that it comprises at least one compound of formula (I) according to claim 1 and also at least one pharmaceutically acceptable excipient.

* * * * *

