



No. 13-001273- -00005-0000

Fecha: 2014-07-07 16:39:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

R. Olarte
i. Moure

Agudeiro
s A. Parra
F. Acosta
rés Rincón
a Guevara
s Alvarado
L. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel E. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Celis
Catalina Jiménez
David Ramírez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 13-001.273

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE (4-
(PIRROLIDIN/AZETIDIN-3-ILOXI)-6-(HETEROARIL)-5,6,7,8-

TETRAHIDROPIRIDO[4,3-d]PIRIMIDINA Y

N-(PIRROLIDIN/AZETIDIN-3-IL-6-(HETEROARIL)-5,6,7,8-

TETRAHIDROPIRIDO[4,3-d]PIRIMIDIN-4-AMINO, ACTIVOS

COMO INHIBIDORES DE PI3K"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2012/000148

RESPUESTA AL OFICIO No. 4295, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 014 DE

FECHA 08 DE ABRIL DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 13 de marzo de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 4, 9 y 11;
- en la Reivindicación 1 se limitan las definiciones de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴;

- en la nueva Reivindicación 6 que corresponde a la antigua Reivindicación 7 se eliminan los compuestos :

Furan-3-il-[(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il]-metanona; y

Furan-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona; y se introducen los compuestos

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona; y

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona que encuentran soporte en el Ejemplo 12;

- se agregan las nuevas Reivindicaciones 7 a 11 que encuentran soporte en los Ejemplos 1, 20, 67, 68 y 81 respectivamente;
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia se reenumeran de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

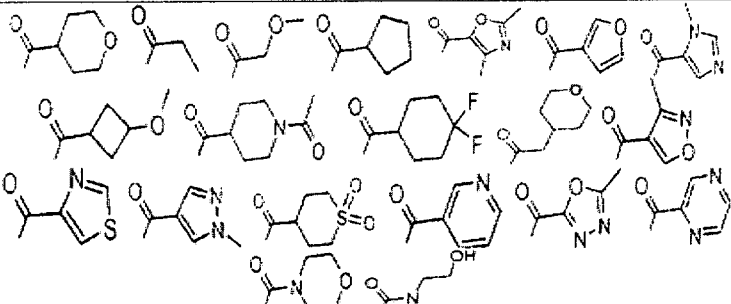
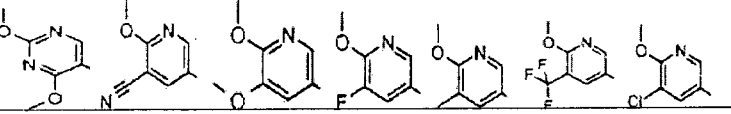
2. a- El Examinador argumenta que el título de la solicitud es ambiguo debido a que al mencionar “derivados de pirido pirimidina” se incluyen muchos compuestos que no hacen parte de la presente invención, por lo cual debe ser modificado.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

“DERIVADOS DE (4-(PIRROLIDIN/AZETIDIN-3-ILOXI)-6-(HETEROARIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROPIRIDO[4,3-d]PIRIMIDINA Y N-(PIRROLIDIN/AZETIDIN-3-IL-6-(HETEROARIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROPIRIDO[4,3-d]PIRIMIDIN-4-AMINO, ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE PI3K”

3. a- El Examinador señala lo siguiente en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

la Reivindicación 1 no es concisa debido a que menciona sustituyentes que a pesar de ser una restricción de una generalidad, están definidos de manera amplia y generan muchas posibilidades de sustitución, como alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈), alcoxido(C₁₋₈), carbonilalquilo(C₁₋₈), sulfonilalquilo(C₁₋₈), heterocicloalquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heteroarilalquilo(C₁₋₈), N-alquilo(C₁₋₈), N,N-dialquilo(C₁₋₈), entre otros, los cuales dan lugar a muchísimos compuestos que hacen que no se pueda establecer el verdadero alcance de la solicitud, ante esto, el Examinador sugiere restringir los sustituyentes de acuerdo con los ejemplos como se ilustra en la siguiente tabla:

Sustituyente	Soporte en la Descripción
R ¹	
R ²	
Y	O, NH

las Reivindicaciones 2 a 6 deben mencionar las características técnicas esenciales de los sustituyentes R² y R⁴ de acuerdo con la observación realizada a la Reivindicación 1;

las Reivindicaciones 9 y 10 deberían ir en orden contrario debido a que la Reivindicación 10 reclama una composición que solo contiene al compuesto de la formula (I) mientras que la Reivindicación 9 reclama una combinación de compuestos activos, de hecho, el Examinador sostiene que la Reivindicación 9 no es concisa dado que al reclamar “uno o más agentes terapéuticamente activos” el alcance de la reivindicación es muy general puesto que hay una gran cantidad de compuestos que tienen actividad terapéutica que no pueden incluirse dentro de la presente invención;

la Reivindicación 11 no es concisa debido a que el proceso de síntesis emplea términos muy generales como “grupo protector, base, solvente orgánico, grupo activador, base de amida”, por lo que sugiere indicar las sustancias específicas que intervienen en el proceso reclamado.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención del Examinador acerca de las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, en donde las definiciones de los

sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) han sido limitados de acuerdo a lo descrito en la solicitud, de la siguiente manera:

- la definición del sustituyente R¹ ha sido limitada y ahora encuentra soporte en los Ejemplos 65 y 66;
- la definición del sustituyente R⁴ ha sido limitada y ahora encuentra soporte en los Ejemplos 15, 19, 26, 27, 73-76 y 90;
- la definición del sustituyente R² ha sido limitada y ahora encuentra soporte en el Ejemplo 60;

A pesar de dichas limitaciones, me permito recordarle al Examinador que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes. En particular, el solicitante está en todo el derecho de detallar y especificar la invención de acuerdo con la complejidad de los sustituyentes de la fórmula estructural hasta tal punto que se pueda dejar claro y evidente el alcance de la invención, ante cualquier posible caso de infracción a que haya lugar. En este orden de ideas, las actual Reivindicación 1, así como sus reivindicaciones dependientes son lo suficientemente claras y específicas para determinar los compuestos que se desean proteger y permitirle a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar con absoluta claridad y sin ambigüedades el alcance de la protección de la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que las anteriores modificaciones corresponden a drásticas limitaciones del alcance inicialmente pretendido y, reclaman una generalización razonable de los compuestos ilustrados en el Capítulo Descriptivo. Por tal razón, llamo la atención sobre las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en donde se establece que “*se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, **pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos***”¹ (mi negrilla, mi subrayado).

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2012. Sección 3.3.4.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las variaciones de los diferentes sustituyentes del compuesto central de la presente invención que se encuentran dentro del alcance de la invención, como sugiere el Examinador, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Vale la pena recordarle a el examinador que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

ii) Ahora bien, al respecto de la objeción formulada acerca de las Reivindicaciones 2 a 6 (actuales Reivindicaciones 2 a 5), considero que dichas reivindicaciones al ser dependientes de la Reivindicación 1 están plenamente definidas y caracterizadas toda vez que los sustituyentes y los compuestos que protege la fórmula (I) de la Reivindicación 1 han sido limitados de manera clara e inequívoca, de hecho, las relaciones de dependencia en el Capítulo Reivindicatorio lo que buscan es reclamar y especificar modalidades particulares sobre la materia reclamada en la reivindicación independiente sin tener necesidad de repetir las limitaciones que están señaladas en dicha reivindicación independiente, lo que hace que el Capítulo Reivindicatorio sea claro.

Es decir, el objeto de dichas reivindicaciones independientes corresponde a modalidades **preferidas** de la invención. De manera particular, en dichas reivindicaciones el compuesto reclamado se encuentra previamente definido mediante las características esenciales mencionadas en la Reivindicación 1 (de la cual dependen), y simplemente especifican el alcance particular de ciertos radicales y fórmulas que ya estaban definidas en la reivindicación independiente. Al respecto, me permito señalar respetuosamente que de acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una **reivindicación dependiente** “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”² y además “**contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y** además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que **limitan el objeto a proteger**”³ (mi subrayado, mi negrilla). Así, la función de una reivindicación dependiente es precisamente evitar la **repetición innecesaria** de la materia reclamada en una reivindicación

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

³ Ibídem.

independiente cuando se quiere limitar o añadir características particulares de la invención. Las Reivindicaciones 2 a 5 limitan características del compuesto de la Reivindicación 1, por lo que contrario a restarle claridad al Capítulo Reivindicatorio, protegen modalidades específicas de la invención. Por tal razón considero respetuosamente que las Reivindicaciones dependientes 2 a 5 cumplen con los requisitos de claridad.

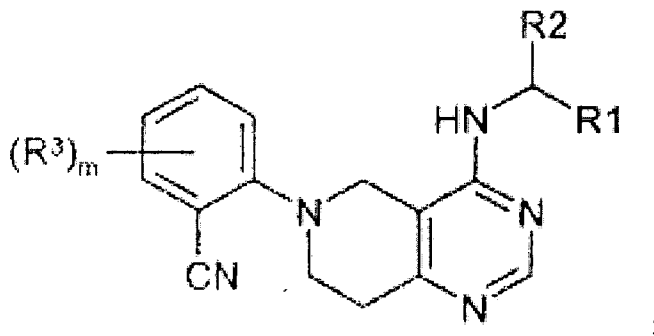
iii) Acerca de las Reivindicaciones 9 y 11, considero superadas las objeciones del Examinador en la medida que dichas Reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio.

iv) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

v) Adicionalmente, me permito presentar adjuntas a este memorial las hojas sustitutas de las páginas 262 y 263 del Capítulo Descriptivo en las cuales se corrige un error tipográfico involuntario, en el cual se reemplaza el término “Ejemplos” con el término “Ejemplo”.

4. a- i) El Examinador señala la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2008/130481 (D1) y US2006/0258689 (D2)

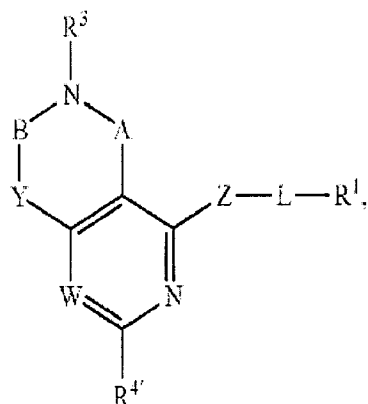
En particular, el Examinador señala que D1 divulga compuestos derivados de tetrahidropirido [3,4-d] pirimidinas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes:



A su vez, D2 revela compuestos heterociclos fusionados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



El Examinador presenta el siguiente cuadro comparativo de las características esenciales de la presente invención frente a las características esenciales divulgadas en el arte previo:

Solicitud	D1	D2
Compuesto de la fórmula I Y es O ó NR² (R² es H)	Compuesto de la fórmula I (Pág. 3, párr. [0009])	Compuesto de la fórmula 3 (Pág. 17, párr. [0232] – [0237]) L es un enlace; R⁴ es H
Donde m es 0 ó 1; R¹ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo o COOR⁴ (R⁴ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆)	R² Donde R¹ es cicloalquilo, arilo o heteroarilo; R² es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo (Pág. 3, párr. [0009])	R¹ es un heterociclo sustituido (Pág. 17, párr. [0236]) que puede ser (Pág. 7, párr. [0105]) Donde Y es NR⁴ (R⁴ es heteroarilo sustituido o carbonilo sustituido) (Pág 2, párr. [0019])
R² es fenilo, piridilo sustituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, hidroxialquilo C₁₋₆, N-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquilamino C₁₋₆, entre otros	(R³)_m Donde R² es alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, entre otros (Pág. 3, párr. [0009])	(R⁴)_m Donde X es C o NR⁴; R⁴ es H, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, entre otros (Pág. 17, párr. [0237])

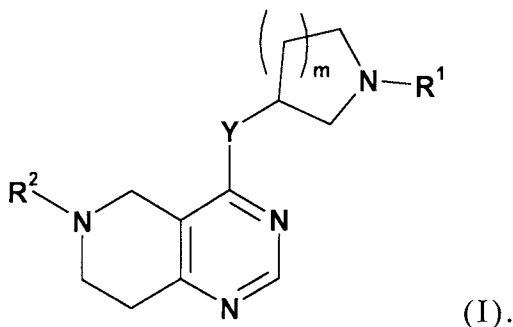
Para el Examinador, la diferencia entre los compuestos de la presente invención frente a los compuestos de D1 consiste en que los compuestos aquí reclamados se sustituyen en la posición 4 del anillo de pirido[3,4-b] pirimidina por un grupo (azetidin/pirrolidin)-3-ilamino, mientras que los compuestos divulgados por D1 están sustituidos por un grupo aril/heteroaril metilamino en la posición correspondiente.

No obstante, el Examinador afirma que dicha diferencia no le concede un efecto técnico ventajoso a la presente solicitud, adicionalmente, el Examinador argumenta que D2 da a conocer compuestos derivados de tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina de fórmula 3 en donde L es un enlace y R¹ es un heterociclo sustituido el cual puede ser azetidin o pirrolidin.

Debido a lo anterior, el Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia modificaría los compuestos mencionados en D1 reemplazando el grupo metilamino en la posición 4 del anillo de pirido[3,4-d] pirimidina por el sustituyente L-R¹ sugerido por D2, para llegar así al objeto de la presente solicitud de manera obvia, por lo cual la presente invención carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a las afirmaciones del Examinador me permito expresar lo siguiente:

i) En primer lugar, me permito señalar que la presente invención reclama específicamente compuestos derivados de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina de Fórmula (I), útiles como inhibidores de PI3K:

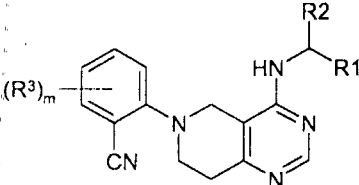
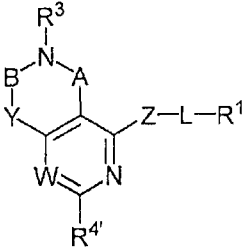


Contrario a los compuestos de la presente invención, es evidente que:

- D1 divulga compuestos derivados de 2-(4-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo; y
- D2 divulga compuestos derivados de tetrahidronaftiridinas y tetrahidropirido[3,4-d]pirimidinas.

A continuación presento una tabla donde se evidencian las diferencias estructurales en comparación con los compuestos aquí reclamados:

Documento	Fórmula	Diferencias con la presente solicitud
-----------	---------	---------------------------------------

D1		R1 y R2 no pueden formar una estructura cíclica con un anillo directamente enlazado a un grupo azetidina/pirrolidina y el grupo fenilo unido al núcleo está necesariamente sustituido por un grupo ciano.
D2		Los ejemplos en D2 no enseñan para la fracción Z-L-R¹ un grupo azetidina/pirrolidina unido directamente a un grupo amino/oxi, y mucho menos sustituido por un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo o -C(O)R⁴.

Así las cosas, D1 y D2 enseñan compuestos estructuralmente diferentes a los compuestos de la presente invención, los cuales presentan como núcleo un grupo 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina con un grupo azetidina/pirrolidina N-sustituida en posición 4 por medio de un grupo amino/oxi. Nada en el arte previo citado por el Examinador proporciona sugerencia o motivación alguna que guíe a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar particular y específicamente los compuestos con las características estructurales aquí reclamadas. De hecho, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador, habría estado inclinada a producir y sintetizar compuestos estructuralmente diferentes.

En adición a lo anterior, es importante resaltar que los únicos documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional, D1 y D2, fueron clasificados como documentos de tipo “A”, es decir, documentos que simplemente definen el estado de la técnica y no son considerados de relevancia particular en el análisis de la novedad o del nivel inventivo.

Así las cosas, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los compuestos aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a

20

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo.

Ahora bien, con el ánimo de proporcionar más evidencia en relación con el nivel inventivo de la presente invención, me permito indicar que la presente solicitud contiene los resultados biológicos que demuestran que los compuestos de la presente invención tienen cierta actividad inhibitoria sobre las isoformas alfa y delta de PI3K (véanse las páginas 330-336 del Capítulo Descriptivo) como se muestra a continuación:

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
1	2.0378	0.015
2	3.391	0.009
3	2.386	0.015
4	1.764	0.033
5	0.749	0.020
6	0.987	0.044
7	1.973	0.013
8	2.494	0.027
9	2.906	0.009
10	0.668	0.009
11	1.199	0.011
12	0.952	0.012
13	1.802	0.013
14	1.832	0.013
15	1.631	0.014
16	1.684	0.016
17	7.678	0.017
18	0.871	0.033
19	3.056	0.033
20	1.839	0.048
21	0.320	0.008
22	0.580	0.008
23	0.129	0.010
24	0.374	0.009
25	0.820	0.026
26	0.368	0.021
27	3.410	0.040
28	1.214	0.004
29	2.585	0.011
30	2.831	0.040
31	3.024	0.021
32	2.036	0.023

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
33	1.967	0.018
34	1.648	0.014
35	4.232	0.049
36	4.103	0.025
37	7.021	0.031
38	3.306	0.016
39	0.434	0.009
40	0.260	0.006
41	0.515	0.014
42	0.863	0.013
43	0.728	0.016
44	1.189	0.016
45	0.860	0.018
46	0.803	0.027
47	0.656	0.025
48	0.518	0.029
49	0.388	0.034
51	0.912	0.044
52	1.024	0.046
53	0.504	0.006
54	0.384	0.005
55	0.661	0.005
56	0.860	0.013
57	0.590	0.025
58	3.060	0.030
59	9.100	0.028
60	3.333	0.045
61	0.589	0.012
62	0.489	0.023
63	0.791	0.051
64	2.331	0.032
65	0.738	0.023
66	1.280	0.014
67	0.262	0.023
68	0.043	0.007
69	0.056	0.003
70	0.121	0.006
71	0.057	0.003
72	0.093	0.004
73	0.054	0.004
74	0.113	0.004
75	0.118	0.004
76	0.106	0.007
77	1.290	0.044
78	0.384	0.012
79	0.781	0.017

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
80	0.430	0.016
81	0.651	0.02
82	0.066	0.003
83	0.432	0.017
84	0.058	0.009
85	0.569	0.021
86	1.330	0.020
87	0.452	0.012
88	1.336	0.034
89	1.189	0.029
90	1.991	0.038
91	0.924	0.011
92	2.545	0.009
93	0.872	0.024
94	1.714	0.021
95	0.757	0.053

A la luz de los resultados mencionados anteriormente, se puede concluir que la totalidad de los compuestos ejemplificados resultan ser inhibidores eficaces de PI3K, lo cual da soporte al concepto inventivo desarrollado en la medida que demuestra que las modalidades definidas y reclamadas en las Reivindicaciones poseen un efecto terapéutico común.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. En el presente caso, los compuestos reclamados por la presente invención tienen una estructura no obvia respecto al estado del arte, y la actividad presentada por los mismos es sorprendente, lo que es una evidencia innegable de nivel inventivo.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en el arte previo citado para desarrollar los compuestos aquí reclamados y mucho menos con la expectativa de éxito de que presentaran los efectos sorprendentes e

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Ibidem. Sección 10.8.1.

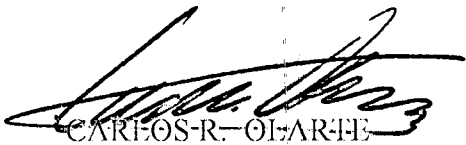
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

inesperados mostrados anteriormente, lo cual es en esencia distinto de la materia inventiva y novedosa que se reclama en la presente solicitud.

5. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

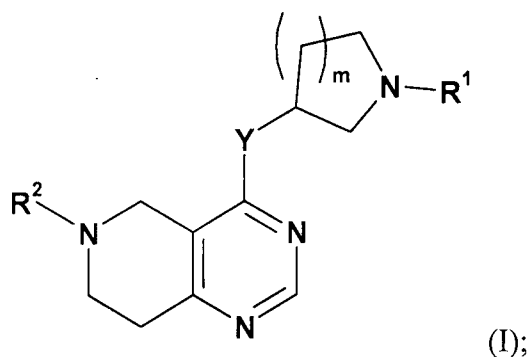
- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 3 reivindicaciones adicionales;
- Hojas sustitutas de las páginas 262 y 263 del Capítulo Descriptivo.

Kj

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un derivado de tetrahidro-pirido-pirimidina de la fórmula (I), y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en donde:

Y se selecciona a partir de O o NR³;

R¹ se selecciona a partir de piridilo, pirimidinilo; o

-C(O)-R⁴

en donde:

R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino,

en donde 'alquilo de 1 a 8 átomos de carbono' en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por hidroxilo;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' puede estar insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno o hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

en donde 'heteroarilo' se selecciona a partir de: furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o

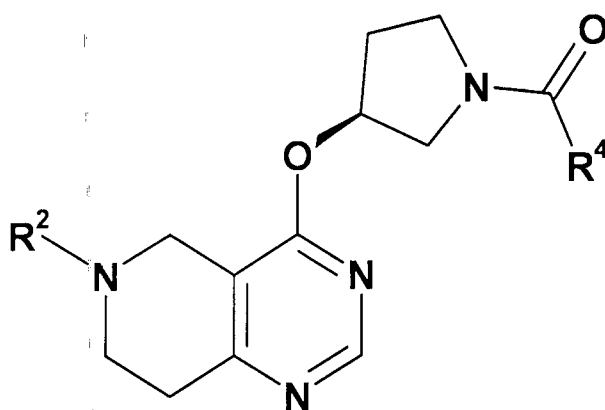
pirazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o hidroxilo; en donde 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

R^2 se selecciona a partir de piridilo, pirimidinilo o quinolinilo cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o amino;

R^3 es H; y

m se selecciona a partir de 0 o 1.

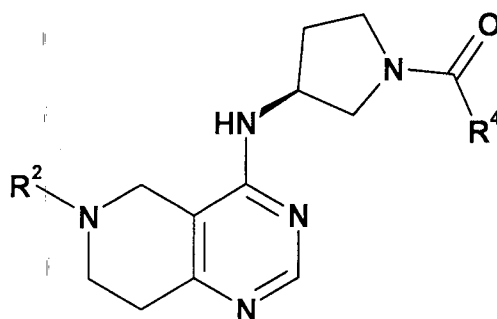
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula (Id'):



(Id');

y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula (Ie'):



(Ie');

y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde:
 R^1 , si está presente, es $-C(O)-R^4$, en donde:

R^4 se selecciona a partir de heterociclilo, cicloalquilo de 4 a 8 átomos de carbono o heteroarilo;

en donde 'cicloalquilo de 4 a 8 átomos de carbono' puede estar insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahydro-pirano, piperidinilo, tetrahydro-tiopirano, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

en donde 'heteroarilo' se selecciona a partir de: furano, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo;

en donde 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^1 , si está presente, es $-C(O)-R^4$; y

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino,

en donde 'alquilo de 1 a 8 átomos de carbono' en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por hidroxilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en:

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona;

17

{3-[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

2-metoxi-5-{4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

1-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;

1-{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;

{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

2-amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-amino-5-{4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

(S)-(3-(6-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(S)-2-metoxi-5-(4-(1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-(4-(1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-nicotinonitrilo;

(S)-5-(4-(1-(ciclopentan-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo;

5-(4-(1-(ciclopentan-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo;

(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

Furan-3-il-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

Furan-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;

(3-metoxi-ciclobutil)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(3-metoxi-ciclobutil)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;

1-(4-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;

1-(4-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona;

5-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona;

5-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;

{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;

{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;

{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;

{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona;

{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona;

(4,4-difluoro-ciclohexil)-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(4,4-difluoro-ciclohexil)-{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

2-metoxi-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

5-{4-[(S)-1-(2,4-dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;

5-{4-[1-(2,4-dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;

5-{4-[(S)-1-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;

5-{4-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona;

20

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

Isoxazol-3-il-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

Isoxazol-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

Isoxazol-5-il-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

Isoxazol-5-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

2-metoxi-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-{4-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(1,1-dioxo-hexahidro-1 lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(1,1-dioxo-hexahidro-1 lambda*6*-tiopiran-4-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

(S)-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tiazol-5-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tiazol-5-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-metanona;

4-((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona;

4-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(piridin-3-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(piridin-3-il)-metanona;

(S)-(1H-imidazol-4-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(1H-imidazol-4-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;

5-((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona;

5-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(piridin-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(piridin-4-il)-metanona;

22

(S)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(1H-pirazol-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(1H-pirazol-4-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(pirazin-2-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(pirazin-2-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona;

{(S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-amino-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-amino-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)azetidín-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;



{(S)-3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

[(S)-3-(6-quinolin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

[3-(6-quinolin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(S)-1-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-1-ona;

1-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-1-ona;

1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;

1-{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;

2-metoxi-5-[4-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;

2-metoxi-5-[4-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;

(S)-6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-4-(1-(piridin-2-il)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-4-(1-(piridin-2-il)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

(S)-6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

(S)-1-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;

1-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-
pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;
(S)-2-metoxi-5-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-amino)-7,8-
dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-nicotinonitrilo;
2-metoxi-5-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-amino)-7,8-
dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-nicotinonitrilo;
(S)-1-(4-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-
[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona;
1-(4-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-
d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona;
(2,2-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-
piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-
metanona;
(2,2-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-
il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;
(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-
d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-5-il)-metanona;
(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-
pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-5-il)-metanona;
((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-
d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-((1s,4R)-4-metoxi-ciclohexil)-metanona;
(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-
pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-((1s,4R)-4-metoxi-ciclohexil)-metanona;
((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-
d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-metanona;
(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-
pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-metanona;
((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-
5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;
((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-
5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;
((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-
5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;
((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-
5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;
(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-
4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;



(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-5-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-5-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-4-il)-metanona;

(2,2-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-((S)-3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(2,2-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona;

(S)-1-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;

1-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;

(S)-(3-(6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona;

(1-tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il}}-metanona;

(1-tetrahidro-piran-4-il)-{3-{6-(5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il}}-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-oxi)-pirrolidin-1-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-oxi)-pirrolidin-1-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-oxi)-pirrolidin-1-il)-(morfolino)-metanona;

(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-oxi)-pirrolidin-1-il)-(morfolino)-metanona;

26

(S)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;
4-hidroxi-piperidin-1-il)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metanona;
(S)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-metil-pirrolidin-1-carboxamida;
N-(2-hidroxi-etil)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-metil-pirrolidin-1-carboxamida;
(S)-1-(4-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etanona;
1-(4-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etanona;
(S)-2-metoxi-5-(4-(1-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-nicotinonitrilo;
2-metoxi-5-(4-(1-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-nicotinonitrilo;
(S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-4-il)-metanona;
(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(oxazol-4-il)-metanona;
1-(4-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona;
1-(4-{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;
{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
{3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
{(S)-3-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona; y
{3-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona.



7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es 1-{(S)-3-[6-(6-metoxo-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de Reivindicaciones 1 a 11, en la forma de una sal seleccionada a partir de:
- citrato, fumarato o napadisilato; o
 - fosfato, clorhidrato o hipurato.
13. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de Reivindicaciones 1 a 12, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0061869

Bogotá D.C., Junio 11 de 2014 - 14:54:44

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	56259	28/05/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001273- -00005-0000

Fecha: 2014-07-07 16:39:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 11 de 2014 - 14:54:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0064131

Bogotá D.C., Junio 17 de 2014 - 10:56:28

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	45840	30/04/2014		1.750.00
RECIBO DE CA	999999999	56267	28/05/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56269	28/05/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	60724	06/06/2014		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63959	16/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63960	16/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63961	16/06/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31.000.00

31.000.00

\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001273- -00005-0000

Fecha: 2014-07-07 16:39:18

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 32

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 17 de 2014 - 10:56:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066807

Bogotá D.C., Junio 25 de 2014 - 11:38:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601291880	24/06/2014	13.071.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001273- -00005-0000

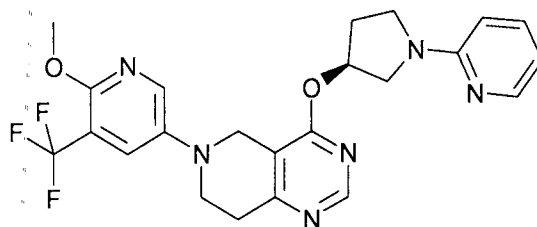
Fecha: 2014-07-07 16:39:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 32

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

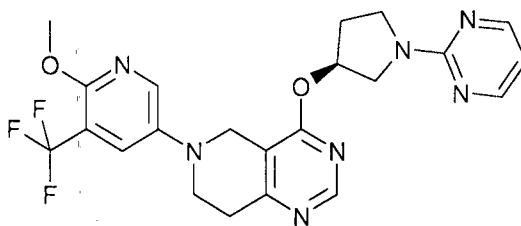
Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 25 de 2014 - 11:39:01



Ejemplo 65: 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

A un frasco de vidrio se le agregaron diclorhidrato de 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparado utilizando el paso 1 del Ejemplo 91 a partir del intermediario 13) (75 miligramos, 0.16 milimoles), 2-bromo-piridina (1 mililitro, 10.25 milimoles), y N,N-di-isopropil-etil-amina (0.14 mililitros, 0.80 milimoles). El frasco se tapó, y la mezcla se calentó en el reactor de microondas a 160°C durante 20 minutos. La purificación mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP, dieron la 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como un sólido color café claro (19 miligramos, 25 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298K) δ ppm 2.24 - 2.44 (m, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.47 - 3.69 (m, 5 H) 3.77-3.85 (m, 1H) 3.88 - 3.93 (m, 3 H) 4.12 - 17 (m, 2 H) 5.73 - 5.81 (m, 1 H) 6.40 - 6.52 (d, 1 H) 6.56 - 6.58 (m, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 8.61 - 8.66 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=473.0, Rt ⁽⁴⁾= 0.85 minutos.



Ejemplo 66: 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

A un frasco de vidrio se le agregaron diclorhidrato de 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-1-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparado utilizando el paso 1 del Ejemplo 91 a partir del intermediario, **13**) (75 miligramos, 0.16 milimoles), 2-bromopirimidina (55 miligramos, 0.342 milimoles), y N,N-di-isopropil-etilamina (0.15 mililitros, 0.85 milimoles). El frasco se tapó, y la mezcla se calentó en el reactor de microondas a 160°C durante 20 minutos. La purificación mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP, dieron la 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como un sólido color café (17 miligramos, 21 por ciento de rendimiento) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298K) δ ppm 2.23 - 2.43 (m, 2 H) 2.85 - 2.99 (t, 2 H) 3.22 - 3.94 (m, 9 H) 4.08 - 4.27 (m, 2 H) 5.70 - 5.80 (m, 1 H) 6.56 - 6.66 (t, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 1 H) 8.12 - 8.27 (m, 1 H) 8.28 - 8.42 (m, 2 H) 8.59 - 8.68 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=474.2, Rt⁽¹⁾= 1.91 minutos.