SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-001273- -00000-0000

Fecha: 2013-01-03 16:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE TETRAHIDRO-PIRIDO-PIRIMIDINA.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 03 de enero de 2013

P2012/000148

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A!

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-001273- -00000-0000
Fecha: 2013-01-03 16:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2012/000148**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/061393 Fecha Julio 06, 2011

Publicación Internacional No. WO2012/004299 A1 Fecha Enero 12, 2012

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE TETRAHIDRO-PIRIDO-PIRIMIDINA.**

Clasificación Internacional (51) **C07D 471/04; A61K 31/517; A61P 29/00.**

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 06, 2010	61/361,589

(9) **Comprobante de pago No.** 12- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/061393

Nigel Graham COOKE
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Británica

Paulo FERNANDES GOMES DOS SANTOS
Novartis Pharma AG,
Werk Klybeck, Postfach,
CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Portuguesa

Nadege GRAVELEAU
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Frances

Christina HEBACH
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Alemana

Klemens HÖGENAUER
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Austriaco

Gregory HOLLINGWORTH
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst
Road, HorshamSussex RH12 5AB
United Kingdom
Nacionalidad: Británica

Alexander Baxter SMITH
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Británica

Nicolas SOLDERMANN
Novartis Pharma AG,
Werk Klybeck, Postfach,
CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Francesa

Frank STOWASSER
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Alemana

Ross STRANG
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Británica

Nicola TUFILLI
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Italiana

Anette VON MATT
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Alemana

Romain WOLF
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Switzerland
Nacionalidad: Luxemburgués

Frédéric ZECRI
Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.,
100 Technology Square, Cambridge,
Massachusetts 02139
United States of America
Nacionalidad: Francesa

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : [illegible] 030-2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO

No. 13 - 000414

Bogotá D.C., Enero 03 de 2013 - 14:01:52

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870 RE

*** [illegible] go ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA [illegible]	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	143080 [illegible]		590.000.00
RECIBO DE CA	999999999	143081 [illegible]		590.000.00

*** Cuadro de [illegible] dos ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES [illegible]	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-001273- -00000-0000
Fecha: 2013-01-03 16:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-001273- -00000-0000

Fecha: 2013-01-03 16:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

P.02-F08 (2009-11-19)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla.

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-001273-0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexa: Cd

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from COOKE, Nigel Graham to NOVARTIS AG, dated 04 July 2011 (04.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from FERNANDES GOMES DOS SANTOS, Paulo to NOVARTIS AG, dated 04 July 2011 (04.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HEBACH, Christina to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HÖGENAUER, Klemens to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HOLLINGWORTH, Gregory to NOVARTIS AG, dated 29 June 2011 (29.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SMITH, Alexander Baxter to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SOLDERMANN, Nicolas to NOVARTIS AG, dated 29 June 2011 (29.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from STOWASSER, Frank to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from STRANG, Ross to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from TUFILLI, Nicola to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from VON MATT, Anette to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from WOLF, Romain to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)

VIII-2-1(iv)		an assignment from ZECRI, Frédéric to NOVARTIS AG, dated 23 June 2011 (23.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GRAVELEAU, Nadege to NOVARTIS AG, dated 30 June 2011 (30.06.2011)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 January 2012 (12.01.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/004299 A1

(51) **International Patent Classification**:
C07D 471/04 (2006.01) ***A61P 29/00*** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/EP2011/061393

(22) **International Filing Date**:
6 July 2011 (06.07.2011)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
61/361,589 6 July 2010 (06.07.2010) US

(71) **Applicant** *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants** *(for US only)*: **COOKE, Nigel Graham** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **FERNANDES GOMES DOS SANTOS, Paulo** [PT/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GRAVELEAU, Nadege** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **HEBACH, Christina** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **HÖGENAUER, Klemens** [AT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **HOLLINGWORTH, Gregory** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SMITH, Alexander Baxter** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **SOLDERMANN, Nicolas** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **STOWASSER, Frank** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **STRANG, Ross** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **TUFILLI, Nicola** [IT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **VON MATT, Anette** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **WOLF, Romain** [LU/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **ZECRI, Frédéric** [FR/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) **Agent**: **VON SPRECHER, Georg**; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

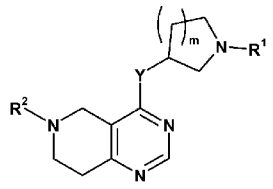
Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) **Title**: TETRAHYDRO-PYRIDO-PYRIMIDINE DERIVATIVES



(I)

(57) **Abstract**: The invention relates to substituted tetrahydro-pyrido-pyrimidine derivatives of the formula (I), wherein Y, R^1, R^2 and m are as defined in the description. Such compounds are suitable for the treatment of a disorder or disease which is mediated by the activity of the PI3K enzymes.

WO 2012/004299 A1

Tetrahydro-Pyrido-Pyrimidine Derivatives

FIELD OF THE INVENTION

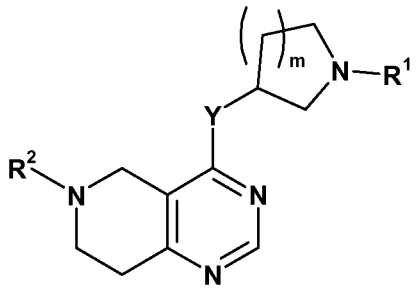
The invention relates to the preparation and use of new tetrahydro-pyrido-pyrimidine derivatives as drug candidates in free form or in pharmaceutically acceptable salt form with valuable druglike properties, such as e.g. metabolic stability and suitable pharmacokinetics, form for the modulation, notably the inhibition of the activity or function of the phosphoinositide 3' OH kinase family (hereinafter PI3K).

BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to the treatment, either alone or in combination, with one or more other pharmacologically active compounds, of PI3K-related diseases including but not limited to autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection, cancers eg of hematopoietic origin or solid tumors. The invention also relates to the treatment, either alone or in combination, with one or more other pharmacologically active compounds, includes methods of treating conditions, diseases or disorders in which one or more of the functions of B cells such as antibody production, antigen presentation, cytokine production or lymphoid organogenesis are abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, idiopathic thrombocytopenia purpura, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia, ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, chronic autoimmune urticaria, allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis), goodpasture's syndrome, AMR (antibody-mediated transplant rejection), B cell-mediated hyperacute, acute and chronic transplant rejection and cancers of haematopoietic origin including but not limited to multiple myeloma; acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; lymphocytic leukemia; myeloid leukemia; non-Hodgkin lymphoma; lymphomas; polycythemia vera; essential thrombocythemia; myelofibrosis with myeloid metaplasia; and Walden stroem disease.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a **first aspect**, the invention relates to tetrahydro-pyrido-pyrimidine compounds of the formula (I) and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof,



(I)

wherein

Y is selected from O or NR^3;

R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

or

$-C(O)-R^4$

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl,

halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

R^3 is selected from H, C_1-C_4-alkyl or halo-C_1-C_4-alkyl; and

m is selected from 0 or 1.

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 citrate salt

Figure 2 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 fumarate salt

Figure 3 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 napadisylate salt

Figure 4 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 phosphate salt

Figure 5 discloses the: X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 HCl salt

Figure 6 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 hippurate salt

Figure 7 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 anhydrous form
Figure 8 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 trihydrate
Figure 9 discloses the X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 anhydrous form

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Any formula given herein is intended to represent hydrates, solvates, and polymorphs of such compounds, and mixtures thereof.

Unless otherwise specified, the term “compounds of the invention” refers to compounds of formula (I) and subformulae thereof, salts of the compounds, hydrates or solvates of the compounds, salts of the compounds as well as stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium substitutions).

As used herein, the term "a”, "an”, "the” and similar terms used in the context of the present invention, especially in the context of the claims, are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language, *e.g.* "such as”, provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

The invention may be more fully appreciated by reference to the following description, including the following glossary of terms and the concluding examples. As used herein, the terms "including", "containing" and "comprising" are used herein in their open, non-limiting sense. Where compounds of formula I are mentioned, this is meant to include also the tautomers and N-oxides of the compounds of formula I.

Tautomers, such as tautomers between keto- and enol form, lactam- and lactim form, amid form and imidic acid form or enamine form and imine form, can be present for example in the R1 or R2 portion of compounds of formula I. The nitrogen atoms of the tetrahydro-pyrido-pyrimidine core of the compounds of formula I as well as nitrogen containing heterocyclyl and heteroaryl residues can form N-oxides.

Where the plural form is used for compounds, salts, and the like, this is taken to mean also a single compound, salt, or the like.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated:

As used herein, the term “alkyl” refers to a fully saturated branched, including single or multiple branching, or unbranched hydrocarbon moiety having up to 20 carbon atoms. Unless otherwise provided, alkyl refers to hydrocarbon moieties having 1 to 16 carbon atoms, 1 to 10 carbon atoms, 1 to 7 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-decyl and the like. Typically, alkyl groups have 1-7, more preferably 1-4 carbons.

As used herein, the term “halo-alkyl” refers to an alkyl as defined herein, which is substituted by one or more halo groups as defined herein. The halo-alkyl can be mono-halo-alkyl, di-halo-alkyl or poly-halo-alkyl including per-halo-alkyl. A mono-halo-alkyl can have one iodo, bromo, chloro or fluoro within the alkyl group. Di-halo-alky and poly-halo-alkyl groups can have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo groups within the alkyl. Typically the poly-halo-alkyl contains up to 12, or 10, or 8, or 6, or 4, or 3, or 2 halo groups. Non-limiting examples of halo-alkyl include fluoro-methyl, di-fluoro-methyl, tri-fluoro-methyl, chloro-methyl, di-chloro-methyl, tri-chloro-methyl, penta-fluoro-ethyl, hepta-fluoro-propyl, di-fluoro-chloro-methyl, di-chloro-fluoro-methyl, di-fluoro-ethyl, di-fluoro-propyl, di-chloro-ethyl and dichloro-propyl. A per-halo-alkyl refers to an alkyl having all hydrogen atoms replaced with halo atoms.

As used herein, the term “heterocyclyl” or “heterocyclic” refers to a 3 to 7 membered monocyclic or 7 to 10 membered saturated or partially saturated ring or ring system, which contains at least one heteroatom selected from N, O and S, where the N and S can also optionally be oxidized to various oxidation states. ‘Heterocyclyl’ can be attached at a heteroatom or a carbon atom. ‘Heterocyclyl’ can include fused or bridged rings as well as spirocyclic rings. Examples of heterocycles include oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl and oxepanyl.

As used herein, the term “heteroaryl” refers to a 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, or 12-membered bicyclic or 10-, 11-, 12-, 13-, 14- or 15-membered tricyclic unsaturated ring or ring system - carrying the highest possible number of conjugated double bonds in the ring(s), which contains at least one heteroatom selected from N, O and S,

wherein the N and S can also optionally be oxidized to various oxidation states. 'Heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom. 'Heteroaryl' can include fused or bridged rings as well as spirocyclic rings. Examples of heteroaryl include furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl and 1,3,5-triazinyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or partially unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-12 carbon atoms. Unless otherwise provided, cycloalkyl refers to cyclic hydrocarbon groups having between 3 and 10 ring carbon atoms or between 3 and 7 ring carbon atoms. Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include octahydroindyl, decahydronaphthyl. Exemplary tricyclic hydrocarbon bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octy. Exemplary tetracyclic hydrocarbon groups include adamantyl.

As used herein, the term "oxy" refers to an -O- linking group.

As used herein, the term "carboxy" or "carboxyl" is –COOH.

As used herein, all substituents are written in a way to show the order of functional groups (groups) they are composed of. The functional groups are defined herein above.

"Treatment" includes prophylactic (preventive) and therapeutic treatment as well as the delay of progression of a disease or disorder.

"Combination" refers to either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the formula (I) and a combination partner (e.g. an other drug as explained below, also referred to as "therapeutic agent" or "co-agent") may be administered independently at the same time or separately within time intervals, especially where these time intervals allow that the combination partners show a cooperative, e.g. synergistic effect. The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected combination partner to a single subject in need thereof, e.g. a patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time. The term "pharmaceutical combination" as used herein means a product that results from the mixing or combining of

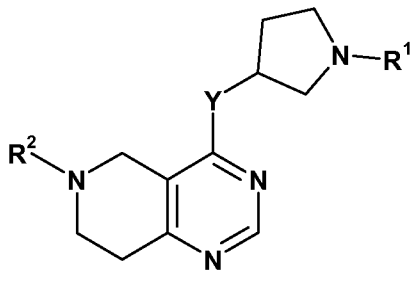
more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term “fixed combination” means that the active ingredients, e.g. a compound of formula (I) and a combination partner, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term “non-fixed combination” means that the active ingredients, e.g. a compound of formula (I) and a combination partner, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the two compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of three or more active ingredients.

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

The invention further relates to pharmaceutically acceptable prodrugs of a compound of formula (I). Particularly, the present invention also relates to pro-drugs of a compound of formula I as defined herein that convert *in vivo* to the compound of formula I as such. Any reference to a compound of formula I is therefore to be understood as referring also to the corresponding pro-drugs of the compound of formula I, as appropriate and expedient.

The invention further relates to pharmaceutically acceptable metabolites of a compound of formula (I).

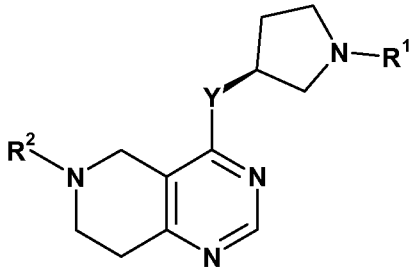
In one embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ia)



(Ia),

wherein R^1, R^2 and Y are as defined above.

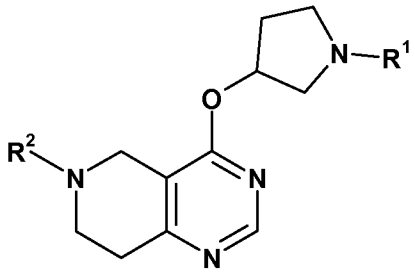
In one embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ia’)



(Ia'),

wherein R^1, R^2 and Y are as defined above.

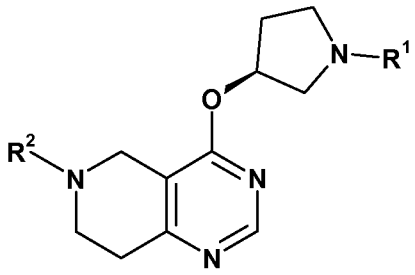
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ib)



(Ib),

wherein R^1 and R^2 are as defined above.

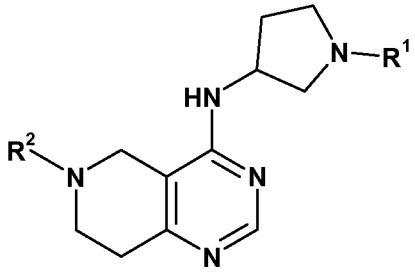
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ib')



(Ib'),

wherein R^1 and R^2 are as defined above.

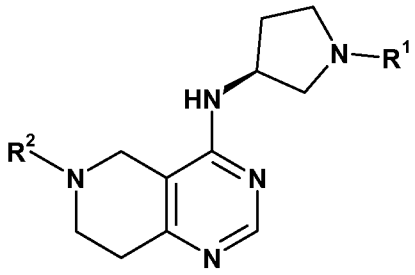
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ic)



(Ic),

wherein R^1 and R^2 are as defined above.

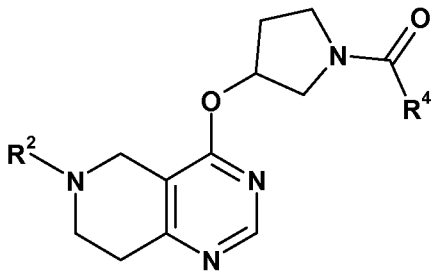
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ic')



(Ic'),

wherein R^1 and R^2 are as defined above.

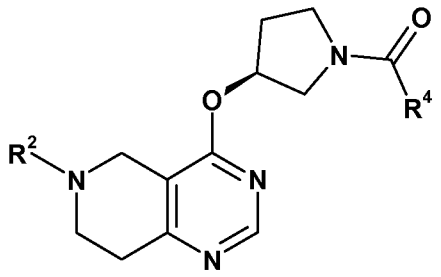
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Id)



(Id),

wherein R^4 and R^2 are as defined above.

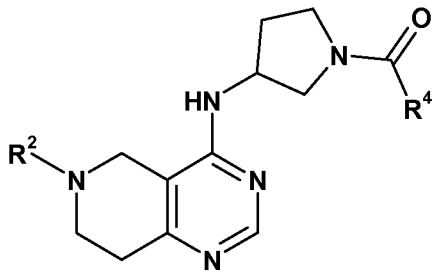
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Id')



(Id'),

wherein R^4 and R^2 are as defined above.

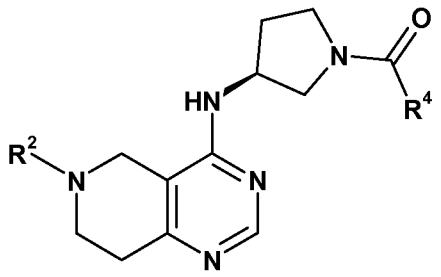
In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ie)



(Ie),

wherein R^4 and R^2 are as defined above.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, selected from a compound of the formula (Ie')



(Ie'),

wherein R^4 and R^2 are as defined above.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^2 is selected from naphthyl, pyridyl or pyrimidinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^2 is selected from 3-pyridyl or 5-pyrimidinyl; each of which is substituted by 1-2 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, wherein one substituents is located in the para position relative to the point of connection of R^2 to the core of the compound.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^2 is selected from 3-pyridyl or 5-pyrimidinyl; each of which is substituted by 1-2 substituents independently selected from halogen, cyano, C_1-C_4-alkyl, halo-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy or amino, wherein one substituents is located in the para position relative to the point of connection of R^2 to the core of the compound.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^2 is selected from 3-pyridyl or 5-pyrimidinyl; each of which is substituted by 1-2 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, methyl, trifluoromethyl, methoxy or amino, wherein one substituents is located in the para position relative to the point of connection of R^2 to the core of the compound.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia) or (Ia') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^3 is H.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^1 is selected from pyridyl or pyrimidinyl.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is as defined above.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is as defined above.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 is -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, heteroaryl, C_1-C_8-alkoxy or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl may be unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl or piperazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^4 is selected from heterocyclyl, C_4-C_8-cycloalkyl or heteroaryl;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' may be unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from fluoro, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkoxy;
wherein 'heterocyclyl' is selected from pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl or piperazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from C_1-C_4-alkyl, hydroxyl;
wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^4 is selected from heterocyclyl;
wherein 'heterocyclyl' is selected from pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl or piperazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 is -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,
wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 is -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 is -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^2 is selected from 3-pyridyl or 5-pyrimidinyl; each of which is substituted by 1-2 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, methyl, trifluoromethyl, methoxy or amino, wherein one substituents is located in the para position relative to the point of connection of R^2 to the core of the compound and

R^4 is selected from heterocyclyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl or piperazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formulae (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) or (Ic') wherein R^1 is -C(O)-R^4; or a compound of the formulae (Id), (Id'), (Ie) or (Ie') and/or a pharmaceutically acceptable salt and/or a solvate thereof, wherein

R^2 is selected from 3-pyridyl or 5-pyrimidinyl; each of which is substituted by 1-2 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, methyl, trifluoromethyl, methoxy or amino, wherein one substituents is located in the para position relative to the point of connection of R^2 to the core of the compound and

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy.

In another embodiment individual compounds according to the invention are those listed in the Examples section below.

In another embodiment, the invention provides a compound of the formula (I), selected from

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

1-{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;

1-{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

2-Amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Amino-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

(S)-(3-(6-(5-Fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(5-Fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-(4-(1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

(S)-5-(4-(1-(Cyclopentanecarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-methoxynicotinonitrile;

5-(4-(1-(Cyclopentanecarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-methoxynicotinonitrile;

(2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
(2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
Furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
Furan-3-yl-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
Furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
Furan-3-yl-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;
{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;
{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;
(3-Methoxy-cyclobutyl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
(3-Methoxy-cyclobutyl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;
({(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;
({3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;
1-(4-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;
1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-methanone;
{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-methanone;

5-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-one;

5-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-one;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-methanone;

(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-{3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazole-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

5-{4-[1-(2,4-Dimethyl-oxazole-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

5-{4-[1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

Isoxazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Isoxazol-3-yl-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Isoxazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Isoxazol-5-yl-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(thiazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(thiazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(S)-(2,4-Dimethyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(2,4-Dimethyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone;

4-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)methanone;

(S)-(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

5-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

5-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)methanone;

(S)-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanone;

(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

(S)-(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)azetidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

{(S)-3-[6-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

[(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

[3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one;

1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one;

1-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;

1-{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;

2-Methoxy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-[4-(1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitrile;

(S)-6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

(S)-6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;

1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidine-1-carbonyl)piperidin-1-yl)ethanone;

1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidine-1-carbonyl)piperidin-1-yl)ethanone;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

((1s,4R)-4-Hydroxycyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

((1s,4R)-4-Hydroxycyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

((1r,4S)-4-Hydroxycyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

((1r,4S)-4-Hydroxycyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;

1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;

(S)-(3-(6-(5-Chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(5-Chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-methanone;
(Tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(morpholino)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(morpholino)methanone;
(S)-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;
4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;
(S)-N-(2-Hydroxyethyl)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-methylpyrrolidine-1-carboxamide;
N-(2-Hydroxyethyl)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-methylpyrrolidine-1-carboxamide;
(S)-1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)piperazin-1-yl)ethanone;
1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)piperazin-1-yl)ethanone;
(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;
2-Methoxy-5-(4-(1-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;
1-(4-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;
1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;
{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;
{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone; or
{3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone.

Compounds of the formula (I) may have different isomeric forms. As used herein, the term “an optical isomer” or “a stereoisomer” refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. “Enantiomers” are a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic” mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers” are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn-Ingold-Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure

forms and intermediate mixtures. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfornate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns 1 to 12 of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

For isolation or purification purposes it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed.

In view of the close relationship between the novel compounds of the formula (I) in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the compounds or a compound of the formula (I) hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring to the compound in free form and/or also to one or more salts thereof, as appropriate and expedient, as well as to one or more solvates, e.g. hydrates.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C, are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by

carrying out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Isotopically-labeled compounds of the formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of the formula (I) that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of the formula (I) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of the formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of the formula (I).

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)-configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 %

enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known to those skilled in the art into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'-p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Compounds of the present invention are either obtained in the free form, as a salt thereof, or as prodrug derivatives thereof.

When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules.

The present invention also provides pro-drugs of the compounds of the present invention that converts *in vivo* to the compounds of the present invention. A pro-drug is an active or inactive compound that is modified chemically through *in vivo* physiological action, such as hydrolysis, metabolism and the like, into a compound of this invention following administration of the prodrug to a subject. The suitability and techniques involved in making and using pro-drugs are well known by those skilled in the art. Prodrugs can be conceptually

divided into two non-exclusive categories, bioprecursor prodrugs and carrier prodrugs. See *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generally, bioprecursor prodrugs are compounds, which are inactive or have low activity compared to the corresponding active drug compound, which contain one or more protective groups and are converted to an active form by metabolism or solvolysis. Both the active drug form and any released metabolic products should have acceptably low toxicity.

Carrier prodrugs are drug compounds that contain a transport moiety, *e.g.* that improve uptake and/or localized delivery to a site(s) of action. Desirably for such a carrier prodrug, the linkage between the drug moiety and the transport moiety is a covalent bond, the prodrug is inactive or less active than the drug compound, and any released transport moiety is acceptably non-toxic. For prodrugs where the transport moiety is intended to enhance uptake, typically the release of the transport moiety should be rapid. In other cases, it is desirable to utilize a moiety that provides slow release, *e.g.*, certain polymers or other moieties, such as cyclodextrins. Carrier prodrugs can, for example, be used to improve one or more of the following properties: increased lipophilicity, increased duration of pharmacological effects, increased site-specificity, decreased toxicity and adverse reactions, and/or improvement in drug formulation (*e.g.*, stability, water solubility, suppression of an undesirable organoleptic or physiochemical property). For example, lipophilicity can be increased by esterification of (a) hydroxyl groups with lipophilic carboxylic acids (e.g., a carboxylic acid having at least one lipophilic moiety), or (b) carboxylic acid groups with lipophilic alcohols (e.g., an alcohol having at least one lipophilic moiety, for example aliphatic alcohols).

Exemplary prodrugs are, *e.g.*, esters of free carboxylic acids and *S*-acyl derivatives of thiols and *O*-acyl derivatives of alcohols or phenols, wherein acyl has a meaning as defined herein. Suitable prodrugs are often pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid, *e.g.*, lower alkyl esters, cycloalkyl esters, lower alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted lower alkyl esters, such as the omega-(amino, mono- or di-lower alkylamino, carboxy, lower alkoxycarbonyl)-lower alkyl esters, the alpha-(lower alkanoyloxy, lower alkoxycarbonyl or di-lower alkylaminocarbonyl)-lower alkyl esters, such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art. In addition, amines have been masked as arylcarbonyloxymethyl substituted derivatives which are cleaved by esterases *in vivo* releasing the free drug and formaldehyde (Bundgaard, *J. Med. Chem*. 2503 (1989)). Moreover, drugs containing an acidic NH group, such as imidazole, imide, indole and the like, have been masked with N-acyloxymethyl groups (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Hydroxy groups have been masked as esters and ethers. EP 039,051

(Sloan and Little) discloses Mannich-base hydroxamic acid prodrugs, their preparation and use.

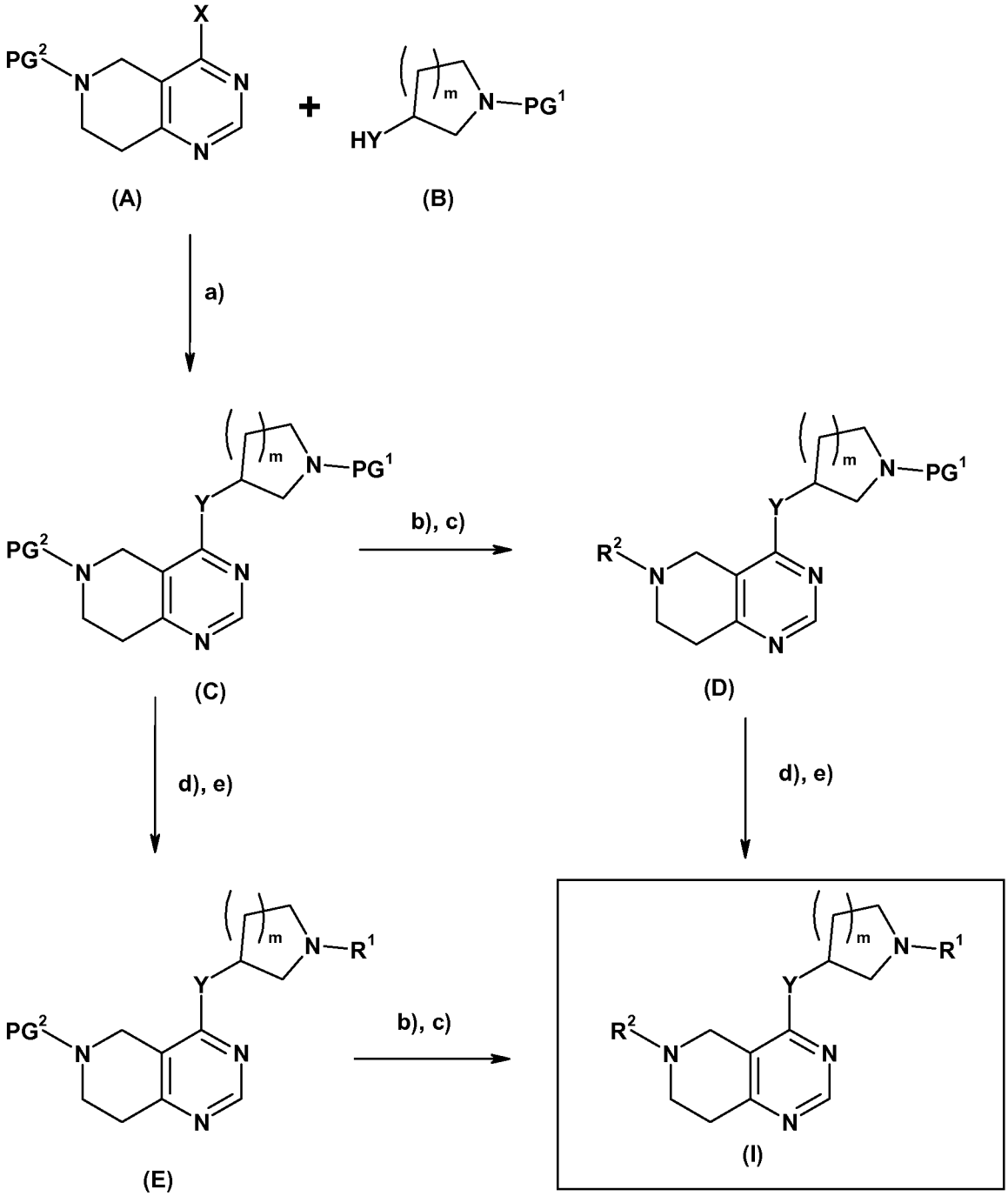
Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

The invention relates in **a second aspect** to the manufacture of a compound of formula I. The compounds of formula I or salts thereof are prepared in accordance with processes known *per se,* though not previously described for the manufacture of the compounds of the formula I.

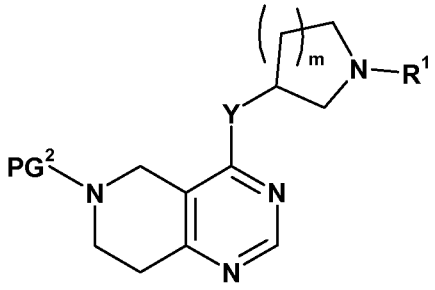
General reaction processes:

Scheme A



In one embodiment, the invention relates to a process for manufacturing a compound of formula I (Method A) comprising steps a,d,e,b, and c.

The compound of formula I is obtained via the step b of deprotecting PG^2 from the compound of formula (E), wherein PG^2 represents a suitable protectiong group, preferable a benzyl group, and the other substituents are as defined above,



(E)

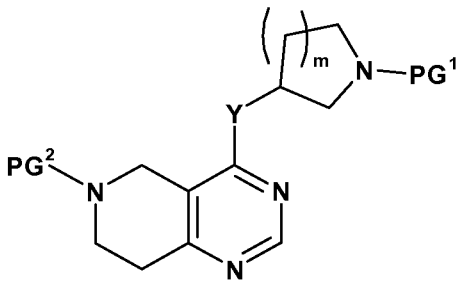
,

followed by reaction step c with

R^2-Hal,

Wherein R^2 is defined above and Hal represents halogen, particularly iodo or bromo; under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand such as X-Phos, di-tert-butyl(2'-methylbiphenyl-2-yl)phosphine or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, in the presence of a base such as preferably Cs_2CO_3 or *tert*-BuONa, in an organic solvent such as an ether, preferably dioxane or THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-120°C, preferably 120°C. The reaction is preferably carried out under an inert gas such as nitrogen or argon.

The compound of formula (E) is prepared comprising the step d of deprotecting PG^1 from the compound of formula (C), wherein PG^1 represents a suitable protecting group, for example BOC, and the other substituents are as defined above,



(C)

followed by coupling reaction step e with

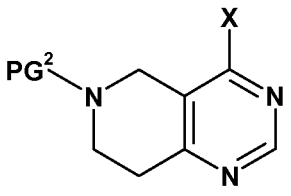
R^1-Act,

step e1: Where R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is defined above, and Act represents an activating group or a hydroxy group: The coupling reaction is an amide, urea or carbamic ester formation. There are many known ways of preparing amides urea or carbamic ester. The coupling reaction step can be carried out with Act representing an activating group, preferably in a one step procedure or with Act representing a hydroxy group either involving

a one or two step procedure. For examples of amide bond formations, see Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 and references cited therein. For examples of urea synthesis, see Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. For examples of carbamate synthesis see Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. The examples provided herein are thus not intended to be exhaustive, but merely illustrative;

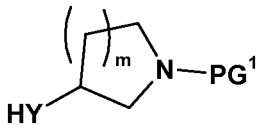
step e2: Where R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and Act represents halogen, particularly iodo or bromo: The coupling reaction is carried out in the presence of an amine base such as N,N-diisopropylethylamine. The reaction is carried out in the presence of an organic solvent or, preferably without a solvent under microwave heating e.g. at 160°C for 20 min. Alternatively, the reaction can be carried out under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand such as X-Phos or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, in the presence of a base such as preferably Cs_2CO_3 or *tert*-BuONa, in an organic solvent such as an ether, preferably dioxane or THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-120°C, preferably 120°C. The reaction is preferably carried out under an inert gas such as nitrogen or argon.

The compound of formula (C) is prepared comprising the step a of coupling a compound of formula (A), wherein PG^2 represents a suitable protectiong group, for example a benzyl group and X represents halogen, particularly chloro, or hydroxy; with a compound of formula (B) wherein PG^1 represents a suitable protecting group, for example BOC, and the other substituents are as defined above,



(A)

,



(B)

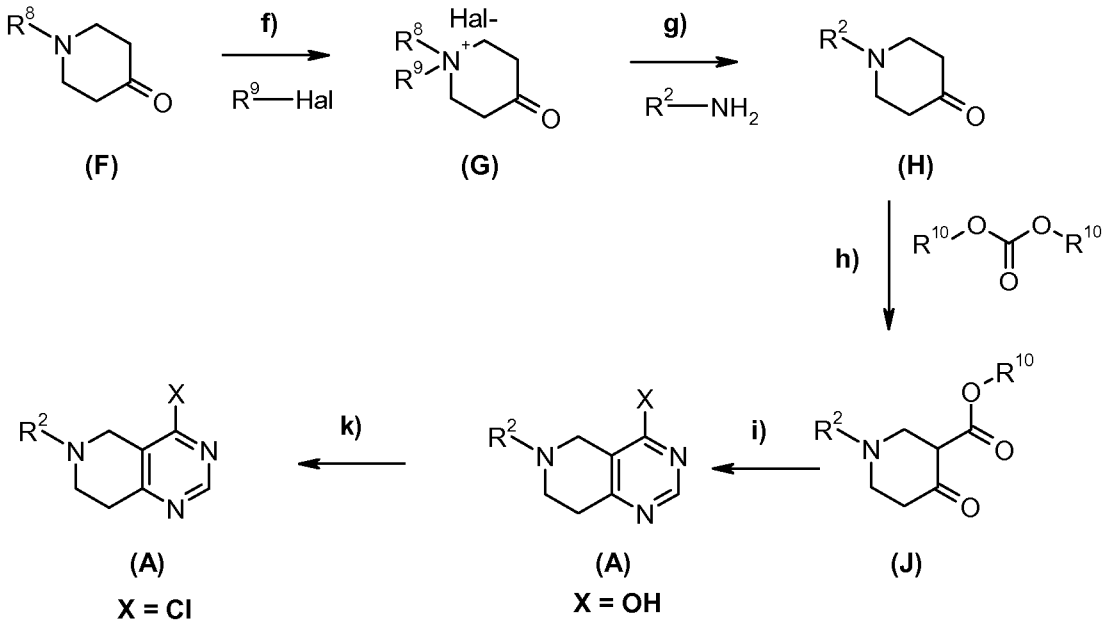
step a1: Where YH is OH and X represents halogen: The reaction takes place in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide (NaH) or potassium t-butoxide (tBuOK) and polar organic solvent such as THF, 2-methyltetrahydrofuran or Dioxane under inert gas conditions at room temperature.

step a2: Where YH is NR^3H and and X represents halogen: The reaction takes place in the presence of a suitable base such as for example potassium carbonate or a suitable amine base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine at elevated temperature (e.g. 120°C) for 20-48h. Typical conditions comprise the use of 1.0 equivalent of a compound of formula (A), 1.0 equivalent of a compound of formula (B) and 1.5 equivalents of the base at 120°C for 48h.

step a3: Where YH is NR^3H and and X represents hydroxy: A base promoted phosphonium coupling reaction is employed, whereby a compound of the formula (A) in a suitable solvent such as acetonitrile is reacted with a phosphonium salt such as benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) in the presence of a base such as 1,8-diaza-7-bicyclo[5.4.0]undecene (DBU) followed by addition of a compound of the formula (B). The reaction mixture is preferably stirred at a temperature of 20°C to 90°C for 18-72h. The reaction may preferably be carried out under an inert gas, e.g. nitrogen or argon. Typical conditions comprise of 1 equivalent of a compound of the formula (A), 1.0-1.5 equivalents of BOP, 2.0-4.0 equivalents of DBU and 2.0-3.0 equivalents of a compound of the formula (B) in acetonitrile at 65°C for 72 hours under argon.

In another embodiment, the invention relates to a process for manufacturing a compound of formula I, comprising steps a, d and e as defined above, starting from a compound of formula (A) wherein PG^2 represents R^2 (Method A-a).

Scheme B



The process for manufacturing a compound of formula (A) wherein PG^2 represents R^2 comprises the steps f, g, h, i and optionally k.

step f) Quaternarization of compound of formula (F), R^8 = alkyl e.g. benzyl with compound of general formula R^9-Hal, wherein R^9 represents alkyl, particularly methyl and Hal represents halogen, particularly iodo or bromo, under customary condition using in particular acetone as organic solvent leads to the formation of compound of general formula (G).

step g) The compound of formula (H) is prepared by reaction of R^2-NH_2 with compound of general formula (G). The reaction is performed by using a base such a in particular K_2CO_3 in an organic solvent such as in particular a 2/1 mixture of ethanol and water and heating the reaction mixture at 80-100°C, in particular 80°C.

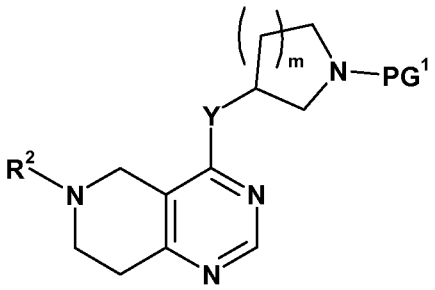
step h) The compound of formula (J) is prepared by reaction of a compound of formula (H) with base such as in particular NaH and and compound of general formula $(R^{10}O)_2CO$, wherein R^{10} represents alkyl, particularly methyl.The reaction mixture is stirred under high temperature (90°C).

step i) The compound of formula (A), X = OH is prepared by pyrimidine ring formation, reacting the compound of formula (J) with formamidine acetate in the presence of a base such as sodium methoxide and in an organic solvent such as methanol at elevated temperature such as 90°C for 2-18h.

step k) The compound of formula (A), X = Cl is prepared by reaction of a compound of formula (A), X = OH with phosphoryl chloride in the presence of a base such as triethylamine in an organic solvent such as toluene at elevated temperature such as 100°C for 12-18h.

In another embodiment, the invention relates to a process for manufacturing a compound of formula I (Method B) comprising steps a,b,c,d, and e.

The compound of formula I is obtained via the step d of deprotecting PG^1 from the compound of formula, (D), wherein PG^1 represents a suitable protectiong group, preferable a BOC group, and the other substituents are as defined above,



(D)

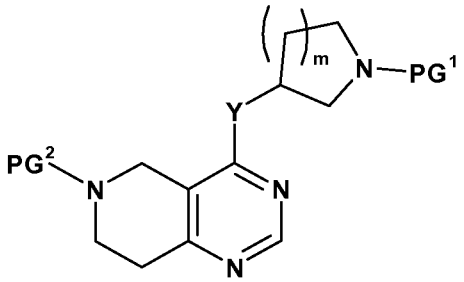
followed by reaction step e with

R^1-Act,

step e1: Where R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is defined above, and Act represents an activating group or a hydroxy group: The coupling reaction is an amide, urea or carbamic ester formation. There are many known ways of preparing amides urea or carbamic ester. The coupling reaction step can be carried out with Act representing an activating group, preferably in a one step procedure or with Act representing a hydroxy group either involving a one or two step procedure. For examples of amide bond formations, see Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 and references cited therein. For examples of urea synthesis, see Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. For examples of carbamate synthesis see Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. The examples provided herein are thus not intended to be exhaustive, but merely illustrative;

step e2: Where R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and Act represents halogen, particularly iodo or bromo: The coupling reaction is carried out in the presence of an amine base such as N,N-diisopropylethylamine. The reaction is carried out in the presence of an organic solvent or, preferably without a solvent under microwave heating e.g. at 160°C for 20 min. Alternatively, the reaction can be carried out under customary Buchwald-Hartwig conditions using such a ligand such as X-Phos or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, in the presence of a base such as preferably Cs_2CO_3 or *tert*-BuONa, in an organic solvent such as an ether, preferably dioxane or THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-120°C, preferably 120°C. The reaction is preferably carried out under an inert gas such as nitrogen or argon.

The compound of formula (D) is prepared comprising the step b of deprotecting PG^2 from the compound of formula (C), wherein PG^2 represents a suitable protecting group, for example a benzyl group, and the other substituents are as defined above,



(C)

followed by reaction step c with

R^2-Hal,

Wherein R^2 is defined above and Hal represents halogen, particularly iodo or bromo; under customary Buchwald-Hartwig conditions using such a ligand such as X-Phos or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, in the presence of a base such as preferably Cs_2CO_3 or *tert*-BuONa, in an organic solvent such as an ether, preferably dioxane or THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-120°C, preferably 120°C. The reaction is preferably carried out under an inert gas such as nitrogen or argon.

The compound of formula (C) is prepared as described above for method A.

In another embodiment, the invention relates to a process for manufacturing a compound of formula I, comprising steps a, b and c as defined above, starting from a compound of formula (B) wherein PG^1 represents R^1 (Method B-a).

The term “activating group” as used herein relates to a group that can activate a carboxylic acid, carbonic acid or carbamic acid derivative, for coupling with an amine moiety to form an amide, urea or carbamic ester moiety, respectively. Such groups are chlorides, or groups resulting from the reaction of the acid derivative with an activating agent. Suitable activating agents are known to the skilled person, examples of such activating reagents are carbodiimide derivatives, pentafluorophenyl ester derivatives, triazole derivatives, imidazole derivatives.

“Protecting group”:

In the methods describe above, functional groups which are present in the starting materials and are not intended to take part in the reaction, are present in protected form if necessary, and protecting groups that are present are cleaved, whereby said starting compounds may also exist in the form of salts provided that a salt-forming group is present and a reaction in salt form is possible. In additional process steps, carried out as desired, functional groups of the starting compounds which should not take part in the reaction may be present in unprotected form or may be protected for example by one or more protecting groups. The protecting groups are then wholly or partly removed according to one of the known methods. Protecting groups, and the manner in which they are introduced and removed are described, for example, in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, and in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1,

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 and in Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily, i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions, for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure antipodes.

Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

The following applies in general to all processes mentioned herein before and hereinafter.

All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known to those skilled in the art, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190 °C, including, for example, from approximately -80 °C to approximately 150 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described herein above.

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid

aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Members of the phosphoinositide-3 kinase (PI3K) family are involved in cell growth, differentiation, survival, cytoskeletal remodeling and the trafficking of intracellular organelles in many different types of cells (Okkenhaug and Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003).

To date, eight mammalian PI3Ks have been identified, divided into three main classes (I, II and III) on the basis of their genetic sequence, structure, adapter molecules, expression, mode of activation, and prefered substrate.

PI3Kδ is a lipid kinase belonging to the class I PI3K family (PI3K α, β, γ and δ) that generates second messenger signals downstream of tyrosine kinase-linked receptors.

PI3Kδ is a heterodimer composed of an adaptor protein and a p110δ catalytic subunit which converts phosphatidylinositol-4,5-bis-phosphate (PtdInsP2) to phosphatidylinositol-3,4,5-tri-

phosphate (PtdInsP3). Effector proteins interact with PtdInsP3 and trigger specific signaling pathways involved in cell activation, differentiation, migration, and cell survival.

Expression of the p110δ and p110γ catalytic subunits is preferential to leukocytes. Expression is also observed in smooth muscle cells, myocytes and endothelial cells. In contrast, p110α and p110β are expressed by all cell types (Marone et al. Biochimica et Biophysica Acta 1784:159 (2008)).

PI3Kδ is associated with B cell development and function (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)).
B cells play also a critical role in the pathogenesis of a number of autoimmune and allergic diseases as well as in the process of transplant rejection (Martin and Chan, Annu. Rev. Immunol. 24:467 (2006)).

Chemotaxis is involved in many autoimmune or inflammatory diseases, in angiogenesis, invasion/metastasis, neurodegeneration or woud healing (Gerard et al. Nat. Immunol. 2:108 (2001)). Temporarily distinct events in leukocyte migration in response to chemokines are fully dependent on PI3Kδ and PI3Kγ (Liu et al. Blood 110:1191 (2007)).

PI3Kα and PI3Kβ play an essential role in maintaining homeostasis and pharmacological inhibition of these molecular targets has been associated with cancer therapy (Maira et al. Expert Opin. Ther. Targets 12:223 (2008)).
PI3Kα is involved in insulin signaling and cellular growth pathways (Foukas et al. Nature 441:366 (2006)). PI3Kδ isoform-selective inhibition is expected to avoid potential side effects such as hyperglycemia, and metabolic or growth disregulation.

The invention relates in **a third aspect** to the the use of compounds of the present invention as pharmaceuticals. Particularly, the compounds of formula I have valuable pharmacological properties, as described hereinbefore and hereinafter. The invention thus provides:

- a compound of the formula (I) as defined herein, as pharmaceutical / for use as pharmaceutical;

- a compound of the formula (I) as defined herein, as medicament / for use as medicament;

- a compound of the formula (I) as defined herein, for use in therapy;

- a compound of the formula (I) as defined herein, for the prevention and/or treatment of conditions, diseases or disorders which are mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform;

- the use of a compound of formula (I) as defined herein, for the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of conditions, diseases or disorders which are mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform;

- the use of a compound of formula (I) as defined herein, for the prevention and/or treatment of conditions, diseases or disorders which are mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform;

- the use of a compound of formula I as defined herein for the inhibition of the PI3K, enzymes, preferably of the PI3Kδ isoform ;

- the use of a compound of formula (I) as defined herein, for the treatment of a disorder or disease selected from autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection, cancers eg of hematopoietic origin or solid tumors.

- the use of a compound of formula (I) as defined herein, for the treatment of a disorder or disease selected from antibody production, antigen presentation, cytokine production or lymphoid organogenesis are abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, idiopathic thrombocytopenia purpura, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, Sjögren‘s syndrome, autoimmune hemolytic anemia, ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, chronic autoimmune urticaria, allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis), goodpasture's syndrome, AMR (antibody-mediated transplant rejection), B cell-mediated hyperacute, acute and chronic transplant rejection and cancers of haematopoietic origin including but not limited to multiple myeloma; ; acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; lymphocytic leukemia; myeloid leukemia; non-Hodgkin lymphoma; lymphomas; polycythemia vera; essential thrombocythemia; myelofi-brosis with myeloid metaplasia; and Walden stroem disease.

-

- the use of a compound of formula (I) as defined herein, for the treatment of a disorder or disease selected from rheumatoid arthritis (RA), pemphigus vulgaris (PV), idiopathic

thrombocytopenia purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), acquired hemophilia type A (AHA), systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS), myasthenia gravis (MG), Sjögren's syndrome (SS), ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, chronic autoimmune urticaria (CAU), allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis) , goodpasture's syndrome, transplant rejection and cancers of haematopoietic origin.

- a method of modulating the activity of the PI3K enzymes, preferably the PI3Kδ isoform, in a subject, comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I as definded herein;

- a method for the treatment of a disorder or disease mediated by the PI3K enzymes, preferably by the PI3Kδ isoform. comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as definded herein;

- a method for inhibition of the PI3K enzymes, preferably the PI3Kδ isoform, in a cell, comprising contacting said cell with an effective amound of a compound of formula I as defined herein.

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating"

or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is “in need of” a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

The term "administration" or "administering" of the subject compound means providing a compound of the invention and prodrugs thereof to a subject in need of treatment. Administration “in combination with” one or more further therapeutic agents includes simultaneous (concurrent) and consecutive administration in any order, and in any route of administration.

The invention relates to the use of new tetrahydro-pyrido-pyrimidine derivates for the prevention and/or treatment of conditions, diseases or disorders which are mediated by the activity of the PI3K enzymes.

Suitably, the invention relates to the treatment, either alone or in combination, with one or more other pharmacologically active compounds, of PI3K-related diseases including but not limited to autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection, cancers eg of hematopoietic origin or solid tumors.

The invention also relates to the treatment, either alone or in combination, with one or more other pharmacologically active compounds, includes methods of treating conditions, diseases or disorders in which one or more of the functions of B cells such as antibody production, antigen presentation, cytokine production or lymphoid organogenesis are abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, idiopathic thrombocytopenia purpura, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, Sjögren‘s syndrome, autoimmune hemolytic anemia, ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, chronic autoimmune urticaria, allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis), goodpasture's syndrome, AMR (antibody-mediated transplant rejection), B cell-mediated hyperacute, acute and chronic transplant rejection and cancers of haematopoietic origin including but not limited to multiple myeloma; acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; lymphocytic leukemia; myeloid leukemia; non-Hodgkin lymphoma; lymphomas; polycythemia vera; essential thrombocythemia; myelofibrosis with myeloid metaplasia; and Walden stroem disease.

The invention includes methods of treating conditions, diseases or disorders in which one or more of the functions of neutrophils, such as superoxide release, stimulated exocytosis, or chemoatractic migration are abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, sepsis, pulmonary or resporatory disorders such as asthma, inflammatory dermatoses such as psoriasis and others.

The invention includes methods of treating conditions, diseases or disorders in which one or more of the functions of basophil and mast cells such as chemoatractic migration or allergen-IgE-mediated degranulation are abnormal or are undesirable including allergic diseases (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis) as well as other disorders such as COPD, asthma or emphysema.

The invention includes methods of treating conditions, diseases or disorders in which one or more of the functions of T cells such as cytokine production or cell-mediated cytotoxicity abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, acute or chronic rejection of cell tissue or organ grafts or cancers of haematopoietic origin.

Further, the invention includes methods of treating neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases and platelet aggregation.
Further, the invention includes methods of treating skin diseases such as porphyria cutanea tarda, polymorphous light eruption, dermatomyositis, solar urticaria, oral lichen planus, panniculitis, scleroderma, urticarial vasculitis.

Further, the invention includes methods of treating chronic inflammatory diseases such as sarcoidosis, granuloma annulare.

In other embodiments, the condition or disorder (e.g. PI3K-mediated) is selected from the group consisting of: polycythemia vera, essential thrombocythemia, myelofibrosis with myeloid metaplasia, asthma, COPD, ARDS, Loffler's syndrome, eosinophilic pneumonia, parasitic (in particular metazoan) infestation (including tropical eosinophilia), bronchopulmonary aspergillosis, polyarteritis nodosa (including Churg-Strauss syndrome), eosinophilic granuloma, eosinophil-related disorders affecting the airways occasioned by drug-reaction, psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, alopecia areata, erythema multiforme, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, urticaria, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita, autoimmune haematogical disorders (e.g. haemolytic anaemia, aplastic anaemia, pure red cell anaemia and idiopathic thrombocytopenia), systemic lupus erythematosus,

polychondritis, scleroderma, Wegener granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, Steven-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel disease (e.g. ulcerative colitis and Crohn's disease), endocrine opthalmopathy, Grave's disease, sarcoidosis, alveolitis, chronic hypersensitivity pneumonitis, multiple sclerosis, primary biliary cirrhosis, uveitis (anterior and posterior), interstitial lung fibrosis, psoriatic arthritis, glomerulonephritis, cardiovascular diseases, atherosclerosis, hypertension, deep venous thrombosis, stroke, myocardial infarction, unstable angina, thromboembolism, pulmonary embolism, thrombolytic diseases, acute arterial ischemia, peripheral thrombotic occlusions, and coronary artery disease, reperfusion injuries, retinopathy, such as diabetic retinopathy or hyperbaric oxygen-induced retinopathy, and conditions characterized by elevated intraocular pressure or secretion of ocular aqueous humor, such as glaucoma.

In another embodiment, the compounds of the present invention are useful in the treatment, prevention, or amelioration of autoimmune disease and of inflammatory conditions, in particular inflammatory conditions with an aetiology including an autoimmune component such as arthritis (for example rheumatoid arthritis, arthritis chronica progrediente and arthritis deformans) and rheumatic diseases, including inflammatory conditions and rheumatic diseases involving bone loss, inflammatory pain, spondyloarhropathies including ankolsing spondylitis, Reiter syndrome, reactive arthritis, psoriatic arthritis, and enterophathics arthritis, hypersensitivity (including both airways hypersensitivity and dermal hypersensitivity) and allergies. Specific auto-immune diseases for which antibodies of the invention may be employed include autoimmune haematological disorders (including e.g. hemolytic anaemia, aplastic anaemia, pure red cell anaemia and idiopa-thic thrombocytopenia), acquired hemophilia A, cold agglutinin disease, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, Sjögren’s syndrome, systemic lupus erythematosus, inflammatory muscle disorders, polychondritis, sclerodoma, anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis, IgM mediated neuropathy, opsoclonus myoclonus syndrome, Wegener granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, psoriasis, Steven-Johnson syndrome, pemphigus vulgaris, pemphigus foliacius, idio-pathic sprue, autoimmune inflammatory bowel disease (including e.g. ulcerative colitis, Crohn's disease and Irritable Bowel Syndrome), endocrine ophthalmopathy, Graves’ disease, sarcoidosis, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, primary biliary cirrhosis, juvenile diabetes (diabetes mellitus type I), uveitis (anterior, intermediate and posterior as well as panuveitis), keratoconjunctivitis sicca and vernal keratoconjunctivitis, interstitial lung fibrosis, psoriatic arthritis and glomerulonephritis (with and without nephrotic syndrome, e.g. including idiopathic nephro-tic syndrome or minimal change nephropathy), tumors, inflammatory disease of skin and

cornea, myositis, loosening of bone implants, metabolic disorders, such as atherosclerosis, diabetes, and dislipidemia.

In another embodiment, the compounds of the present invention are useful in the treatment of conditions or disorders selected from the group consisting of, primary cutaneous B-cell lymphoma, immunobullous disease, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastic pemphigus, bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, chronic graft versus host disease, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, vasculitis, small vessel vasculitis, hypocomplementemic urticarial vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibody-vasculitis, cryoglobulinemia, Schnitzler syndrome, Waldenstrom's macroglobulinemia, angioedema, vitiligo, systemic lupus erythematosus, idiopathic thrombocytopenic purpura, multiple sclerosis, cold agglutinin disease, autoimmune hemolytic anemia, antineutrophil cytoplasmic antibody—associated vasculitis, graft versus host disease, cryoglobulinemia and thrombotic thrombocytopenic.

In a further embodiment, the invention relates to a process or a method for the treatment of one of the disorders or diseases mentioned hereinabove, especially a disease which responds to the inhibition of the PI3K enzymes. The compounds of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered as such or in the form of pharmaceutical compositions, prophylactically or therapeutically, preferably in an amount effective against the said diseases, to a warm-blooded animal, for example a human, requiring such treatment, the compounds especially being used in the form of pharmaceutical compositions.

In a further embodiment, the invention relates to the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as such or in the form of a pharmaceutical composition with at least one pharmaceutically acceptable carrier, for the therapeutic and also prophylactic management of one or more of the diseases mentioned hereinabove, mediated by the PI3K enzymes.

In a further embodiment, the invention relates to the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a compound of formula I which is said to be preferred, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the preparation of a pharmaceutical composition for the therapeutic and also prophylactic management of one or more of the diseases mentioned hereinabove, especially a disorder or disease selected from autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection, cancers eg of hematopoietic origin or solid tumors.

The invention relates in **a fourth aspect** to pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention. The invention thus provides

- a pharmaceutical composition comprising (i.e. containing or consisting of) a compound as defined herein and one or more carriers / excipients;

- a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined herein, and one or more pharmaceutically acceptable carriers / excipients.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drugs, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;
b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include

absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder, either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids, from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers,*e. g.*, vials, blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

Examples of physiologically acceptable carriers include buffers such as phosphate, citrate, and other organic acids; antioxidants including ascorbic acid; low molecular weight (less than about 10 residues) polypeptide; proteins, such as serum albumin, gelatin, or immunoglobulins; hydrophilic polymers such as polyvinylpyrrolidone; amino acids such as glycine, glutamine, asparagine, arginine or lysine; monosaccharides, disaccharides, and other carbohydrates including glucose, mannose, or dextrins; chelating agents such as EDTA; sugar alcohols such as mannitol or sorbitol; salt-forming counterions such as sodium; and/or nonionic surfactants such as TWEEN®, polyethylene glycol (PEG), and PLURONICS®.

Suitable excipients / carriers may be any solid, liquid, semi-solid or, in the case of an aerosol composition, gaseous excipient that is generally available to one of skill in the art.
Solid pharmaceutical excipients include starch, cellulose, talc, glucose, lactose, sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, magnesium stearate, sodium stearate, glycerol monostearate, sodium chloride, dried skim milk and the like.
Liquid and semisolid excipients may be selected from glycerol, propylene glycol, water, ethanol and various oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, e.g., peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil, etc. Preferred liquid carriers, particularly for injectable solutions, include water, saline, aqueous dextrose, and glycols.
Compressed gases may be used to disperse a compound of the formula (I) in aerosol form. Inert gases suitable for this purpose are nitrogen, carbon dioxide, etc. Other suitable pharmaceutical excipients and their formulations are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

The dosage of the active ingredient depends upon the disease to be treated and upon the species, its age, weight, and individual condition, the individual pharmacokinetic data, and the mode of administration. The amount of the compound in a formulation can vary within the full range employed by those skilled in the art. Typically, the formulation will contain, on a weight percent (wt%) basis, from about 0.01-99.99 wt% of a compound of formula (I) based on the total formulation, with the balance being one or more suitable pharmaceutical excipients.

Pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) as defined herein in association with at least one pharmaceutical acceptable carrier (such as excipient a and/or diluent) may be manufactured in conventional manner, e.g. by means of conventional mixing, granulating, coating, dissolving or lyophilising processes.

In a further embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition for administration to a warm-blooded animal, especially humans or commercially useful mammals suffering from a disease which responds to an inhibition of the PI3K enzymes, comprising an effective quantity of a compound of formula I for the inhibition of the PI3K enzymes, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

In a further embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition for the prophylactic or especially therapeutic management of a disorder or disease selected from autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection, cancers eg of hematopoietic origin or solid tumors; of a warm-blooded animal, especially a human or a commercially useful mammal requiring such treatment.

The invention relates in **a fifth aspect** to combinations comprising a compound of formula I and one or more additional active ingredients. The invention thus provides

- a combination in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I and one or more therapeutically active agents, e.g. an immunosuppressant, immunomodulatory, anti-inflammatory or chemotherapeutic agent, e.g. as indicated below;

- a combined pharmaceutical composition, adapted for simultaneous or sequential administration, comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined herein; therapeutically effective amount(s) of one or more combination partners e.g. an immunosuppressant, immunomodulatory, anti-inflammatory or chemotherapeutic agent, e.g. as indicated below; one or more pharmaceutically acceptable excepients;

- a combined pharmaceutical composition as defined herein (i) as pharmaceutical, (ii) for use in the treatment of a disease mediated by the PI3K enzymes, (iii) in a method of treatment of a disease mediated by the PI3K enzymes.

By “combination”, there is meant either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the formula (I) and a combination partner may be administered independently at the same time or separately

within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, e.g. synergistic effect.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder or a disease (i) mediated by the dysregulation of PI3K delta, or (ii) associated with the dysregulation of PI3K delta, or (iii) characterized by the dysregulation of the PI3K delta; or (2) reducing or inhibiting the activity of the PI3K delta. In another non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reducing or inhibiting PI3K delta.

The compounds of formula I may be administered as the sole active ingredient or in conjunction with, e.g. as an adjuvant to, other drugs e.g. immunosuppressive or immunomodulating agents or other anti-inflammatory agents, e.g. for the treatment or prevention of allo- or xenograft acute or chronic rejection or inflammatory or autoimmune disorders, or a chemotherapeutic agent, e.g a malignant cell anti-proliferative agent. For example, the compounds of formula I may be used in combination with a calcineurin inhibitor, e.g. cyclosporin A or FK 506; a mTOR inhibitor, e.g. rapamycin, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, biolimus-7 or biolimus-9; an ascomycin having immuno-suppressive properties, e.g. ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroids; cyclophosphamide; azathioprene; methotrexate; leflunomide; mizoribine; mycophenolic acid or salt; mycophenolate mofetil; 15-deoxyspergualine or an immunosuppressive homologue, analogue or derivative thereof; a PKC inhibitor, e.g. as disclosed in WO 02/38561 or WO 03/82859, e.g. the compound of Example 56 or 70; a JAK3 kinase inhibitor, e.g. N-benzyl-3,4-dihydroxy-benzylidene-cyanoacetamide α-cyano-(3,4-dihydroxy)-]N-benzylcinnamamide (Tyrphostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazoline] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hydroxylphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazoline] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hydroxylphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazoline] WHI-P97, KRX-211, 3-{(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-3-oxo-propionitrile, in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form, e.g. mono-citrate (also called CP-690,550), or a

compound as disclosed in WO 04/052359 or WO 05/066156; immunosuppressive monoclonal antibodies, e.g., monoclonal antibodies to leukocyte receptors, e.g., MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 or their ligands; other immunomodulatory compounds, e.g. a recombinant binding molecule having at least a portion of the extracellular domain of CTLA4 or a mutant thereof, e.g. an at least extracellular portion of CTLA4 or a mutant thereof joined to a non-CTLA4 protein sequence, e.g. CTLA4Ig (for ex. designated ATCC 68629) or a mutant thereof, e.g. LEA29Y; adhesion molecule inhibitors, e.g. LFA-1 antagonists, ICAM-1 or -3 antagonists, VCAM-4 antagonists or VLA-4 antagonists; or antihistamines; or antitussives, or a bronchodilatory agent; or an angiotensin receptor blockers; or an anti-infectious agent.

Where the compounds of formula I are administered in conjunction with other immunosuppressive / immunomodulatory, anti-inflammatory, chemotherapeutic or anti-infectious therapy, dosages of the co-administered immunosuppressant, immunomodulatory, anti-inflammatory, chemotherapeutic or anti-infectious compound will of course vary depending on the type of co-drug employed, e.g. whether it is a steroid or a calcineurin inhibitor, on the specific drug employed, on the condition being treated and so forth.

A compound of the formula (I) may also be used to advantage in combination with each other or in combination with other therapeutic agents, especially other antiproliferative agents. Such antiproliferative agents include, but are not limited to, aromatase inhibitors; antiestrogens; topoisomerase I inhibitors; topoisomerase II inhibitors; microtubule active agents; alkylating agents; histone deacetylase inhibitors; compounds, which induce cell differentiation processes; cyclooxygenase inhibitors; MMP inhibitors; mTOR inhibitors; antineoplastic antimetabolites; platin compounds; compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity and further anti-angiogenic compounds; compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase; gonadorelin agonists; anti-androgens; methionine aminopeptidase inhibitors; bisphosphonates; biological response modifiers; antiproliferative antibodies; heparanase inhibitors; inhibitors of Ras oncogenic isoforms; telomerase inhibitors; proteasome inhibitors; agents used in the treatment of hematologic malignancies; compounds which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3; Hsp90 inhibitors; temozolomide (TEMODAL®); and leucovorin.

The term "aromatase inhibitor", as used herein, relates to a compound which inhibits the estrogen production, i.e., the conversion of the substrates androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. The term includes, but is not limited to, steroids, especially atamestane, exemestane and formestane; and, in particular, non-steroids, especially aminoglutethimide, roglethimide, pyridoglutethimide, trilostane, testolactone, ketoconazole, vorozole, fadrozole, anastrozole and letrozole. Exemestane can be

administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark AROMASIN. Formestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark LENTARON. Fadrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark AFEMA. Anastrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ARIMIDEX. Letrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark FEMARA or FEMAR. Aminoglutethimide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ORIMETEN. A combination of the invention comprising a chemotherapeutic agent which is an aromatase inhibitor is particularly useful for the treatment of hormone receptor positive tumors, e.g., breast tumors.

The term "anti-estrogen", as used herein, relates to a compound which antagonizes the effect of estrogens at the estrogen receptor level. The term includes, but is not limited to, tamoxifen, fulvestrant, raloxifene and raloxifene hydrochloride. Tamoxifen can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark NOLVADEX. Raloxifene hydrochloride can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark EVISTA. Fulvestrant can be formulated as disclosed in U.S. Patent No. 4,659,516 or it can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark FASLODEX. A combination of the invention comprising a chemotherapeutic agent which is an antiestrogen is particularly useful for the treatment of estrogen receptor positive tumors, e.g., breast tumors.

The term "anti-androgen", as used herein, relates to any substance which is capable of inhibiting the biological effects of androgenic hormones and includes, but is not limited to, bicalutamide (CASODEX), which can be formulated, e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 4,636,505.

The term "gonadorelin agonist", as used herein, includes, but is not limited to, abarelix, goserelin and goserelin acetate. Goserelin is disclosed in U.S. Patent No. 4,100,274 and can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ZOLADEX. Abarelix can be formulated, e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 5,843,901.

The term "topoisomerase I inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecian and its analogues, 9-nitrocamptothecin and the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in WO 99/17804). Irinotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark CAMPTOSAR. Topotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark HYCAMTIN.

The term "topoisomerase II inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, the anthracyclines, such as doxorubicin, including liposomal formulation, e.g., CAELYX; daunorubicin; epirubicin; idarubicin; nemorubicin; the anthraquinones mitoxantrone and

losoxantrone; and the podophillotoxines etoposide and teniposide. Etoposide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ETOPOPHOS. Teniposide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark VM 26-BRISTOL. Doxorubicin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ADRIBLASTIN or ADRIAMYCIN. Epirubicin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark FARMORUBICIN. Idarubicin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ZAVEDOS. Mitoxantrone can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark NOVANTRON.

The term "microtubule active agent" relates to microtubule stabilizing, microtubule destabilizing agents and microtublin polymerization inhibitors including, but not limited to, taxanes, e.g., paclitaxel and docetaxel; vinca alkaloids, e.g., vinblastine, especially vinblastine sulfate; vincristine, especially vincristine sulfate and vinorelbine; discodermolides; cochicine; and epothilones and derivatives thereof, e.g., epothilone B or D or derivatives thereof. Paclitaxel may be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., TAXOL. Docetaxel can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark TAXOTERE. Vinblastine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark VINBLASTIN R.P. Vincristine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark FARMISTIN. Discodermolide can be obtained, e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 5,010,099. Also included are epothilone derivatives which are disclosed in WO 98/10121, U.S. Patent No. 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 and WO 00/31247. Especially preferred are epothilone A and/or B.

The term "alkylating agent", as used herein, includes, but is not limited to, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan or nitrosourea (BCNU or Gliadel). Cyclophosphamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark CYCLOSTIN. Ifosfamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark HOLOXAN.

The term "histone deacetylase inhibitors" or "HDAC inhibitors" relates to compounds which inhibit the histone deacetylase and which possess antiproliferative activity. This includes compounds disclosed in WO 02/22577, especially *N*-hydroxy-3-[4-[[(2-hydroxyethyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2*E*-2-propenamide, *N*-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2*E*-2-propenamide and pharmaceutically acceptable salts thereof. It further especially includes suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA).

The term "antineoplastic antimetabolite" includes, but is not limited to, 5-fluorouracil or 5-FU; capecitabine; gemcitabine; DNA demethylating agents, such as 5-azacytidine and decitabine; methotrexate and edatrexate; and folic acid antagonists, such as pemetrexed.

Capecitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark XELODA. Gemcitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark GEMZAR. Also included is the monoclonal antibody trastuzumab which can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark HERCEPTIN.

The term "platin compound", as used herein, includes, but is not limited to, carboplatin, *cis*-platin, cisplatinum and oxaliplatin. Carboplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark CARBOPLAT. Oxaliplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ELOXATIN.

The term "compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity; or a protein or lipid phosphatase activity; or further anti-angiogenic compounds", as used herein, includes, but is not limited to, protein tyrosine kinase and/or serine and/or threonine kinase inhibitors or lipid kinase inhibitors, e.g.,

a) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the platelet-derived growth factor-receptors (PDGFR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of PDGFR, especially compounds which inhibit the PDGF receptor, e.g., a *N*-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g., imatinib, SU101, SU6668 and GFB-111;

b) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the fibroblast growth factor-receptors (FGFR);

c) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of IGF-IR, especially compounds which inhibit the IGF-IR receptor, such as those compounds disclosed in WO 02/092599;

d) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Trk receptor tyrosine kinase family;

e) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Axl receptor tyrosine kinase family;

f) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the c-Met receptor;

g) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Kit/SCFR receptor tyrosine kinase;

h) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the C-kit receptor tyrosine kinases - (part of the PDGFR family), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the c-Kit receptor tyrosine kinase family, especially compounds which inhibit the c-Kit receptor, e.g., imatinib;

i) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the c-Abl family and their gene-fusion products, e.g., BCR-Abl kinase, such as compounds which target decrease or inhibit the activity of c-Abl family members and their gene fusion products, e.g., a *N*-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g., imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 or PD173955 from ParkeDavis;

j) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the protein kinase C (PKC) and Raf family of serine/threonine kinases, members of the MEK, SRC, JAK, FAK, PDK and Ras/MAPK family members, or PI(3) kinase family, or of the PI(3)-kinase-related kinase family, and/or members of the cyclin-dependent kinase family (CDK) and are especially those staurosporine derivatives disclosed in U.S. Patent No. 5,093,330, e.g., midostaurin; examples of further compounds include, e.g., UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Bryostatin 1; Perifosine; Ilmofosine; RO 318220 and RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinoline compounds, such as those disclosed in WO 00/09495; FTIs; PD184352; or QAN697 (a P13K inhibitor);

k) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors include imatinib mesylate (GLEEVEC) or tyrphostin. A tyrphostin is preferably a low molecular weight (Mr < 1500) compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a compound selected from the benzylidenemalonitrile class or the S-arylbenzenemalonirile or bisubstrate quinoline class of compounds, more especially any compound selected from the group consisting of Tyrphostin A23/RG-50810, AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, Tyrphostin B44 (+) enantiomer, Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556, AG957 and adaphostin (4-{[(2,5-dihydroxyphenyl)methyl]amino}-benzoic acid adamantyl ester, NSC 680410, adaphostin; and

l) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 as homo- or hetero-dimers), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the epidermal growth factor receptor family are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the EGF receptor tyrosine kinase family, e.g., EGF receptor, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 or bind to EGF or EGF related ligands, and are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies generically and specifically disclosed in WO 97/02266, e.g., the compound of Example 39, or in EP 0 564 409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0 566 226; EP 0 787 722; EP 0 837 063; U.S. Patent No. 5,747,498; WO 98/10767; WO 97/30034;

WO 97/49688; WO 97/38983 and, especially, WO 96/30347, e.g., compound known as CP 358774; WO 96/33980, e.g., compound ZD 1839; and WO 95/03283, e.g., compound ZM105180, e.g., trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3; and 7*H*-pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidine derivatives which are disclosed in WO 03/013541.

Further anti-angiogenic compounds include compounds having another mechanism for their activity, e.g., unrelated to protein or lipid kinase inhibition, e.g., thalidomide (THALOMID) and TNP-470.

Compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase are, e.g., inhibitors of phosphatase 1, phosphatase 2A, PTEN or CDC25, e.g., okadaic acid or a derivative thereof.

Compounds which induce cell differentiation processes are e.g. retinoic acid, α- γ- or δ-tocopherol or α- γ- or δ-tocotrienol.

The term cyclooxygenase inhibitor, as used herein, includes, but is not limited to, e.g., Cox-2 inhibitors, 5-alkyl substituted 2-arylaminophenylacetic acid and derivatives, such as celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid, e.g., 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenyl acetic acid or lumiracoxib.

The term "bisphosphonates", as used herein, includes, but is not limited to, etridonic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic and zoledronic acid. "Etridonic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark DIDRONEL. "Clodronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark BONEFOS. "Tiludronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark SKELID. "Pamidronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark AREDIA™. "Alendronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark FOSAMAX. "Ibandronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark BONDRANAT. "Risedronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ACTONEL. "Zoledronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark ZOMETA.

The term "mTOR inhibitors" relates to compounds which inhibit the mammalian target of rapamycin (mTOR) and which possess antiproliferative activity, such as sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 and ABT578.

The term "heparanase inhibitor", as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit heparin sulphate degradation. The term includes, but is not limited to, PI-88.

The term "biological response modifier", as used herein, refers to a lymphokine or interferons, e.g., interferon γ.

The term "inhibitor of Ras oncogenic isoforms", e.g., H-Ras, K-Ras or N-Ras, as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit the oncogenic activity of Ras, e.g., a "farnesyl transferase inhibitor", e.g., L-744832, DK8G557 or R115777 (Zarnestra).

The term "telomerase inhibitor", as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase are especially compounds which inhibit the telomerase receptor, e.g., telomestatin.

The term "methionine aminopeptidase inhibitor", as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase are, e.g., bengamide or a derivative thereof.

The term "proteasome inhibitor", as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome include, e.g., PS-341 and MLN 341.

The term "matrix metalloproteinase inhibitor" or "MMP inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, collagen peptidomimetic and nonpeptidomimetic inhibitors, tetracycline derivatives, e.g., hydroxamate peptidomimetic inhibitor batimastat and its orally bioavailable analogue marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B or AAJ996.

The term "agents used in the treatment of hematologic malignancies", as used herein, includes, but is not limited to, FMS-like tyrosine kinase inhibitors, e.g., compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R); interferon, 1-b-*D*-arabinofuransylcytosine (ara-c) and bisulfan; and ALK inhibitors, e.g., compounds which target, decrease or inhibit anaplastic lymphoma kinase.

Compounds which target, decrease or inhibit the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R) are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the Flt-3R receptor kinase family, e.g., PKC412, midostaurin, a staurosporine derivative, SU11248 and MLN518.

The term "HSP90 inhibitors", as used herein, includes, but is not limited to, compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90; degrading, targeting, decreasing or inhibiting the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway. Compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90 are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit the ATPase activity of HSP90, e.g., 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin (17AAG), a geldanamycin derivative, other geldanamycin related compounds, radicicol and HDAC inhibitors.

The term "antiproliferative antibodies", as used herein, includes, but is not limited to, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab

(Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) and 2C4 antibody. By antibodies is meant, e.g., intact monoclonal antibodies, polyclonal antibodies, multispecific antibodies formed from at least two intact antibodies, and antibodies fragments so long as they exhibit the desired biological activity.

For the treatment of acute myeloid leukemia (AML), compounds of formula (I) can be used in combination with standard leukemia therapies, especially in combination with therapies used for the treatment of AML. In particular, compounds of formula (I) can be administered in combination with, e.g., farnesyl transferase inhibitors and/or other drugs useful for the treatment of AML, such as Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum and PKC412.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g., Patents International, e.g., IMS World Publications.

The above-mentioned compounds, which can be used in combination with a compound of the formula (I), can be prepared and administered as described in the art, such as in the documents cited above.

A compound of the formula (I) may also be used to advantage in combination with known therapeutic processes, e.g., the administration of hormones or especially radiation.

A compound of formula (I) may in particular be used as a radiosensitizer, especially for the treatment of tumors which exhibit poor sensitivity to radiotherapy.

By "combination", there is meant either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the formula (I) and a combination partner may be administered independently at the same time or separately within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, e.g., synergistic, effect or any combination thereof. The terms “co-administration” or “combined administration” or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected combination partner to a single subject in need thereof (e.g. a patient), and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time. The term “pharmaceutical combination” as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term “fixed combination” means that the active ingredients, e.g. a compound of formula I and a combination partner, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term “non-fixed combination” means that the active ingredients, e.g. a compound of formula (I) and a combination partner, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such

administration provides therapeutically effective levels of the two compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of three or more active ingredients.

Experimental details:

Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or may be prepared analogously to methods known in the art or as described hereafter.

The following examples are illustrative of the invention without any limitation.

Abbreviations:

AcOH	acetic acid
aq	aqueous
Ar	aryl
BOC	*tert*-butyl-carbonate
BOP	benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
br.s.	broad singlet
$CDCl_3$	chloroform-d
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CH_2Cl_2	dichloromethane
CH_3CN	acetonitrile
Cs_2CO_3	cesium carbonate
d	doublet
dd	doublet of doublets
DIPEA	*N*-ethyldiisopropylamine
DME	1,4-dimethoxyethane
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DBU	1,8-diaza-7-bicyclo[5.4.0]undecene
DMSO	dimethylsulfoxide
dt	doublet of triplets
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
eq.	equivalent
EtOAc	ethyl acetate
FCC	flash column chromatography

h	hour
HBTU	(2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HCl	hydrochloric acid
HOBT	benztriazol-1-ol
HPLC	high pressure liquid chromatography
HT	high throughput
H_2O	water
Hyflo	Hyflo Super Cel Medium
Isolute® SCX-2	polymer supported sulfonic acid macroporous polystyrene
K	kelvin
K_2CO_3	potassium carbonate
LC	liquid chromatography
M	molar
MeCN	acetonitrile
MeOD	methanol-d4
MeOH	methanol
2-Me-THF	2-methyltetrahydrofuran
MgSO4	magnesium sulfate
MHz	mega herz
MS	mass spectroscopy
m	multiplet
mBar	millibar
mL	millilitre
mm	millimeter
mM	millimolar
min.	minute
mw	microwave
NaOH	sodium hydroxide
Na_2SO_4	sodium sulfate
$NaHCO_3$	sodium hydrogen carbonate
NaO^tBu	sodium *tert*-butoxide
NEt_3	triethylamine
NH_3	ammonia
NH_4OH	concentrated solution of ammonia in water possessing a specific gravity of 0.88
NMP	N-methylpyrrolidinone

NMR	nuclear magnetic resonance
OBD	optimum bed density
$Pd(OAc)_2$	palladium acetate
$Pd(OH)_2/C$	palladium hydroxide on carbon
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium
$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform complex
PL-HCO_3 MP	polymer supported hydrogen carbonate macroporous polystyrene
PL-SO_3H MP	polymer supported sulfonic acid macroporous polystyrene
rt	room temperature
Rt	retention time
s	singulet
SCX-2	polymer supported sulfonic acid macroporous polystyrene
t	triplet
TBME	*tert*-butylmethyl ether
tBuOK	potassium tert-butoxide
tert-BuONa	sodium tert-butoxide
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
UPLC	ultra performance liquid chromatography
X-Phos	dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine

Microwave equipment used is a Biotage Initiator®

All compounds are named using AutoNom.

LCMS Methods used:

LC method 1 ($Rt^{(1)}$): The retention times (Rt) were obtained on a Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+0.05% formic acid+3.75 mM Ammonium acetate) / (CH_3CN+0.04% formic acid) 90/10 to 5/95 over 3.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 2 ($Rt^{(2)}$): The retention times (Rt) were obtained on a Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+0.05% formic acid+3.75 mM Ammonium acetate) / (CH_3CN+0.04% formic acid) 95/5 to 5/95 over 3.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 3 (Rt [3]): The retention times (Rt) were obtained on a Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+0.05% formic acid+3.75 mM Ammonium acetate) / (CH_3CN+0.04% formic acid) 99/1 over 0.5 min and 1.2 mL/min as solvent flow then 99/1 to 5/95 over 1.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 4 (Rt [4]): The retention times (Rt) were obtained on a Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+0.05% formic acid+3.75 mM Ammonium acetate) / (CH_3CN+0.04% formic acid) 90/10 to 5/95 over 1.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 5 (Rt [5]): The retention times (Rt) were obtained on a Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+0.05% TFA) / (CH_3CN+0.04% TFA) 95/5 to 5/95 over 3.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 6 (Rt [6]): The retention times (Rt) were obtained on a Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+TFA) / (CH_3CN+0.04% TFA) 99/1 over 0.5 min and 1.2 mL/ min as solvent flow then 99/1 to 5/95 over 1.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 7 (Rt [7]): The retention times (Rt) were obtained on a Waters Agilent HPLC system with an Ascentis®Express column C18 30 x 2.1mm, 2.7µm (Supelco) applying a gradient (H_2O+0.05% TFA) / (CH_3CN+0.04% TFA) 90/10 to 5/95 over 1.7 min and 1.2 mL/min as solvent flow and then 5/95 over 0.7 min with 1.4 mL/min as solvent flow and 40°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

LC method 8 (Rt [8]): The retention times (Rt) were obtained on a Waters HPLC alliance-HT system with an XTerra column MS C18, 50x4.6mm ,5 µm, reverse phase, applying a

gradient (H_2O+0.1% TFA) / (CH_3CN+0.1% TFA) 95/5 to 0/100 over 8.0 min and 2.0 mL/min as solvent flow and 45°C for the oven temperature. Detection method UV 220-400 nm – MS.

Purification method:

Preparative reverse phase Gilson HPLC

- Method A: Column SunFire prep C18 OBD 5µm, 30 x 100mm from WATERS, with H_2O + 0.1% TFA and Acetonitrile + 0.1% TFA as mobile phase. Detection method UV 220-400 nm

- Method B: Column Atlantis prep T3 OBD 5µm, 30 x 150mm from WATERS, with H_2O + 0.1% TFA and Acetonitrile + 0.1% TFA as mobile phase. Detection method UV 220-400 nm

- Method C: Column XTerra RP18 OBD 5µm, 19 x 50mm from WATERS, with H_2O + 0.1% TFA and Acetonitrile + 0.1% TFA as mobile phase. Detection method UV 220-400 nm

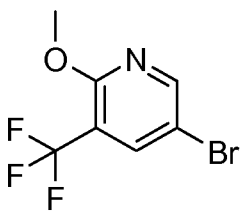
X-ray Powder Diffraction

Instrumentation:

Method X1	
Instrument	Bruker AXS, D8 Advance
Irradiation	CuKα (30 kV, 40 mA)
Detector	PSD (Vantec) detector
Scan range	2°- 40° (2 theta value)

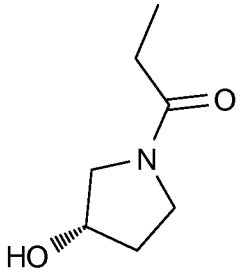
Method X2	
Instrument	Bruker D8 GADDS Discover
Irradiation	CuKα (40 kV, 40 mA)
Detector	HI-STAR Area detector
Scan range	6°- 40° (2 theta value)

Preparation of intermediate compounds



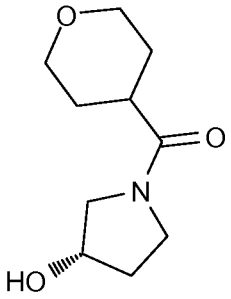
Intermediate 1: 5-Bromo-2-methoxy-3-trifluoromethyl-pyridine

To 2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine (20.0 g, 113.0 mmol) and 1,3-dibromo-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (43.6 g, 152.0 mmol) was added TFA (80 mL) and the resulting mixture stirred at rt for 18h under argon. The TFA was removed *in vacuo* (50 mbar, 45°C) and the residue suspended in tert-butyl methyl ether (200 mL). The resulting colourless solid was removed by filtration and washed with tert-butyl methyl ether (50 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* and suspended in EtOAc (50 mL) The insoluble colourless solid was removed by filtration and washed with EtOAc (50 mL).The filtrate was concentrated *in vacuo*, diluted with heptane/ tert-butyl methyl ether (5/1, 20 mL) and the insoluble colourless solid was removed by filtration. The filtrate was purified by column chromatography on silica gel with heptane / EtOAc, 100/0 to 90/10. The crude product was filtered through a plug of $NaHCO_3$ (20g) and the filtrate evaporated *in vacuo* to give a golden oil (27.9 g). The oil was dissolved in heptanes (20 mL) and purified by filtered through a plug of silica gel (80 g), eluting with heptane to give 5-bromo-2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine as a colourless oil (22.5g, 74% yield). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298 K): δ ppm 4.03 (s, 3H) 7.95 (d, 1H) 8.4 (d, 1H).



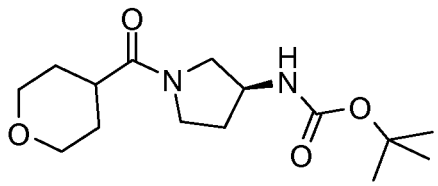
Intermediate 2: 1-((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-one

(*S*)-Pyrrolidin-3-ol (10.0 g, 81.0 mmol), triethylamine (23.6 mL, 170.0 mmol) and CH_2Cl_2 (150 mL) were combined in a pear-shaped flask to give a beige suspension. The mixture was cooled to -10°C and propionyl chloride (7.06 mL, 81.0 mmol) was added dropwise over 15 min, maintaining the temperature between -10 to 0°C. The resulting beige suspension was stirred for 2h at 0°C. MeOH (9.8 mL) was added and the mixture allowed to warm to room temperature then stirred for 1h to give a brown solution. The mixture was evaporated *in vacuo* to give a beige residue which was stirred in diethylether (200 mL) and filtered. The filtrate was evaporated *in vacuo* to give 1-((*S*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-one as a yellow oil (11.23 g, 95% yield). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298 K): δ ppm 0.92-1.02 m, 3H) 1.67-1.97 (m, 2H) 2.13-2.28 (m, 2H) 3.18-3.52 (m, 4H) 4.17-4.32 (m, 1H) 4.85-4.97 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 144.0



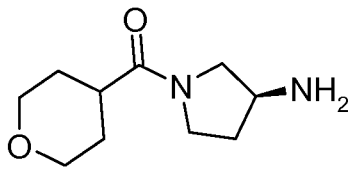
Intermediate 3: ((*S*)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

The (*S*)-pyrrolidin-3-ol hydrochloride (3.69g, 29.9 mmol) and triethylamine (6.65 g, 9.16 mL, 65.7 mmol) were put in CH_2Cl_2 (15 mL). The suspension was cooled at ~3°C. To this mixture, a solution of tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride (4.67g, 29.9 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added slowly. Then the resulting reaction mixture was stirred for 1.5h at 3-10°C. The reaction mixture was then concentrated to give a powder. To this powder, addition of EtOAc (100 mL). The solid was filtered and washed with EtOAc. The recovered filtrate was then concentrated to give ((*S*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone as beige powder. (6.77 g, 98% yield). ^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d4, 298 K): δ ppm 1.59-2.15 (m, 6H) 2.69-2.86 (m, 1H) 3.43-3.75 (m, 6H) 3.94-4.00 (m, 2H) 4.37-4.48 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 199.9, Rt$^{(6)}$= 0.86 min



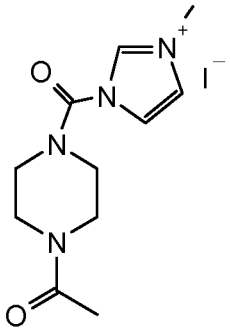
Intermediate 4: [(*S*)-1-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

To a vigorously stirring solution of tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl chloride (0.455 g, 3.06 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added simultaneously portionwise sat. $NaHCO_3$(aq) (10 mL) and a solution of the (*S*)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (570 mg, 3.06 mmol) at rt. The resulting biphasic mixture was stirred vigorously at rt for 3h. The organic layer was separated by filtration through a phase separation tube, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 / MeOH to give [(*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester as a colourless gum (0.623 g, 68% yield) LCMS: [M+H]+= 299.6, Rt $^{(7)}$= 0.73 min.



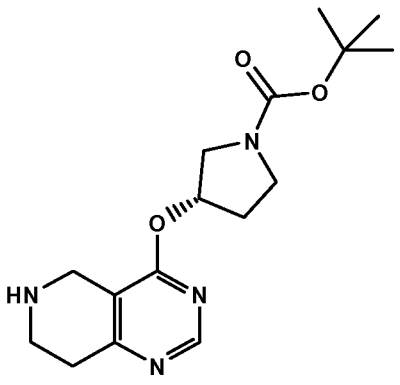
Intermediate 5: (S)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

To (*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (**intermediate 4**) (0.623 g, 2.09 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added TFA (2.0 mL) and the resulting mixture stood at rt for 8h. Evaporated *in vacuo* and eluted through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give [(*S*)-3-amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone as a colourless solid (0.34 g, 82% yield) LCMS: [M+H]+= 199.0, Rt [(3)]= 0.1 min.



Intermediate 6: 3-(4-Acetyl-piperazine-1-carbonyl)-1-methyl-3H-imidazol-3-ium iodide

1-(Piperazin-1-yl)ethanone (143 mg, 1.12 mmol) and CDI (199 mg, 1.23 mmol) were refluxed in THF (10 mL) under argon overnight. Cooled to room temperature, diluted with CH_2Cl_2 (20 mL) and water (5 mL) and the organic layer filtered through a phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Dissolved in acetonitrile (5 mL) in a glass vial and methyl iodide (0.279 mL, 4.46 mmol) was added. The vial was capped and stood at room temperature for 24h. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue triturated with heptane / EtOAc, 10/1 (10 mL) to give 3-(4-acetyl-piperazine-1-carbonyl)-1-methyl-3H-imidazol-3-ium iodide as a colourless gum (400 mg) which was used without further purifcation.

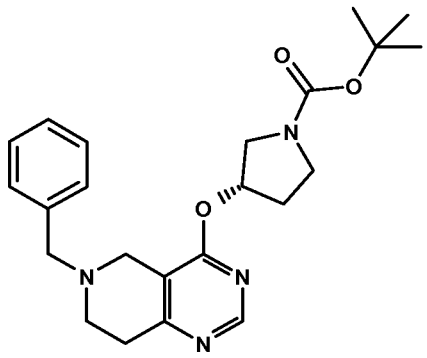


Intermediate 7: (*S*)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

$Pd(OH)_2$ /C (1.2 g, 1.71 mmol) was flushed with argon, (*S*)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (10.95 g, 26.7 mmol) dissolved in methanol (25 mL) was added followed by the addition of ammonium formate (1.68 g, 26.7 mmol). The reaction mixture was refluxed for 1h, cooled down to room temperature, filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 then TBME then TBME/MeOH 100/0 to 90/10 then TBME/MeOH/NH_4OH 85/15/5) gave (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7.39 g, 87% yield) as a yellow sticky oil. ^1H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 1.46-1.46 (m, 9 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 2.78-2.83 (m, 2 H) 3.11-3.14 (m, 2 H) 3.41 - 3.60 (m, 3 H) 3.65-3.72 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 5.68 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=321.2, Rt $^{(2)}$= 0.87 min

<u>Aternative sythesis for intermediate 7:</u>

$Pd(OH)_2$ /C (1.54 g, 2.2 mmol) was flushed with nitrogen, (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (8.5 g, 20.67 mmol) dissolved in methanol (50 mL) was added followed by the addition of triethylammonium formate (7.9 g, 53.7 mmol). The reaction mixture was refluxed for 1h, cooled down to room temperature, filtered through a celite pad and the filtrate was partitioned between 2-Me-THF (50 mL) and water (20 mL). The upper organic phase was collected and the bottom aqueous phase was re-extracted with 2-Me-THF (10 mL). All the organic layers were combined and concentrated under vacuum to provide (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (6.2 g, 94 % yield) as a yellow gum.

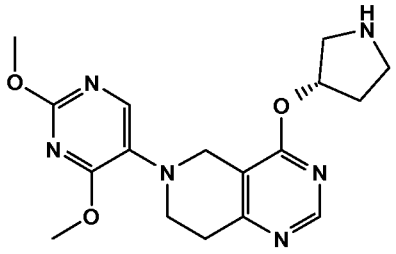


(S)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of (*S*)-3-hydroxypyrrolidine-1- carboxylic acid tert-butyl ester (0.94 g, 5.01 mmol) in THF (20 mL) was added under argon NaH (0.23 g, 5.78 mmol). The mixture was stirred at rt for 25 min., then 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (1 g, 3.85 mmol) was added and stirring continued at rt for 4h. The mixture was quenched with H_2O, extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography on silica gel (heptanes / ethyl acetate, 1/1) gave the *(*S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.35 g, 85% yield) as a yellow gum. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.00 - 2.20 (m, 2 H) 2.35-2.81 (m, 4 H) 3.36-3.63 (m, 6 H) 3.70 (br.s, 2 H) 5.50-5.59 (m, 1 H) 7.25-7.37 (m, 5H) 8.56 (s, 1 H). LCMS: [M+H]+= 411.6, Rt $^{(7)}$= 1.00 min

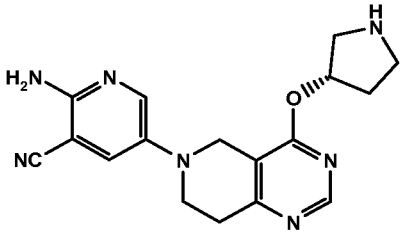
<u>Alternative synthesis for *(S)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester*</u>

To a solution of (*S*)-3-hydroxypyrrolidine-1- carboxylic acid tert-butyl ester (6.21 g, 33.16 mmol) and 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (9 g, 34.65 mmol) in 2-Me-THF (100 mL) was added under nitrogen tBuOK (8.17 g, 72.95 mmol). The mixture was stirred at rt for 25 min. The mixture was quenched with H_2O. The organic layer was washed with brine. The resulting organic solution was concentrated in vacuo to provide *(*S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (12.6 g, 89% yield) as a yellow gum.



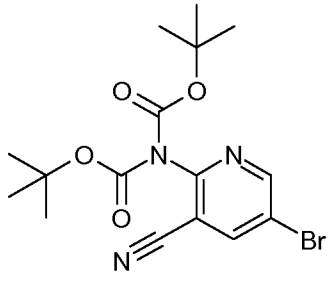
Intermediate 8: 6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

5-Bromo-2,4-dimethoxy-pyrimidine (89 mg, 0.41 mmol), X-Phos (46 mg, 0.09 mmol) bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (29 mg, 0.03 mmol), cesium carbonate (203 mg, 0.62 mmol) were combined and flushed 10 min with Argon. To this mixture was added (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (100 mg, 0.31 mmol) in dioxane (4 mL), the vial was capped and the reaction mixture was stirred at 120°C for 4.5h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a celite pad. The filtrate was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with sat. $NaHCO_3$(aq) (10 mL), brine (10 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Dissolved in dioxane (4 mL) and added to a glass vial containing 5-bromo-2,4-dimethoxy-pyrimidine (89 mg, 0.41 mmol), X-Phos (46 mg, 0.09 mmol) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (29 mg, 0.03 mmol), cesium carbonate (203 mg, 0.62 mmol). The vial was capped and the reaction mixture was stirred at 120°C for 4.5h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a celite pad. The filtrate was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with sat. $NaHCO_3$(aq) (10 mL) then brine (10 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give (S)- 3-(6-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)- 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester which was used without further purification. (S)- 3-(6-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)- 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and TFA added (1 mL). The resulting mixture was stirred for 30 min. at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo. Purification by preparative reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions by PL-HCO3 cartridge & lyophilisation gave 6-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine as a yellow powder (11 mg, 10% yield over 2 steps). LCMS: [M+H]+= 359.1, Rt $^{(2)}$= 0.79 min



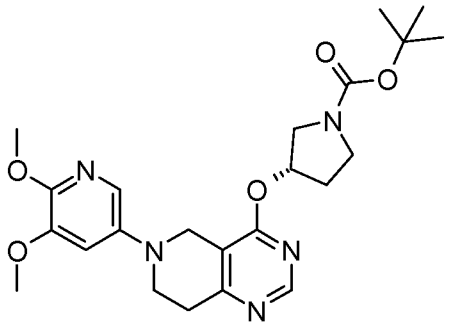
Intermediate 9: 2-Amino-5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]nicotinonitrile

(*S*)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (84 mg, 0.263mmol), imidodicarbonic acid, 2-[5-bromo-3-(cyano)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) ester (115 mg, 0.289 mmol), X-Phos (376 mg, 0.079 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (24 mg, 0.026 mmol), cesium carbonate (171 mg, 0.526 mmol) were combined in a glass vial and flushed 10 min with Argon. To this mixture was added dioxane (4.0 mL), the vial was capped and the reaction mixture stirred at 120°C for 1.5h. The reaction was allowed to cool to rt and filtered through a celite pad, The filtrate was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with sat. $NaHCO_3$(aq) (10 mL) and brine (10 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(cyano)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate which was used without further purification. *(S)*-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(cyano)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and TFA added (1 mL). The resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by preparative reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions by PL-HCO3 cartridge & lyophilisation gave 2-amino-5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]nicotinonitrile as a yellow powder (17 mg, 19% yield over 2 steps). LCMS: [M+H]+= 338.3, $Rt^{(3)}$= 1.16 min.



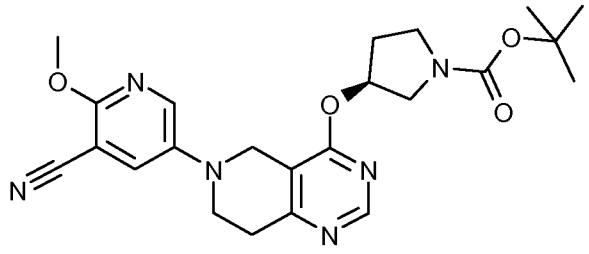
Imidodicarbonic acid, 2-[5-bromo-3-(cyano)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) ester

To 2-amino-5-bromonicotinonitrile (0.785 g, 3.96 mmol), triethylamine (0.553 mL, 3.96 mmol) and 4-dimethylaminoyridine (20 mg, 0.164 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added di-*tert*-butyl-dicarbonate (2.16 g, 9.91 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 18h. Evaporated to dryness *in vacuo* and triturated in heptane (25 mL) for 72h. The resulting precipitate was filtered and washed with heptane (10 mL) to give imidodicarbonic acid, 2-[5-bromo-3-(cyano)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) ester as a beige solid (1.1 g, 70% yield). ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$, 298K) 1.51 (s, 18H) 8.16 (d, 1H) 8.77 (d, 1H). LCMS: [M+H]+=398/400.1, Rt $^{(4)}$= 1.43 min.



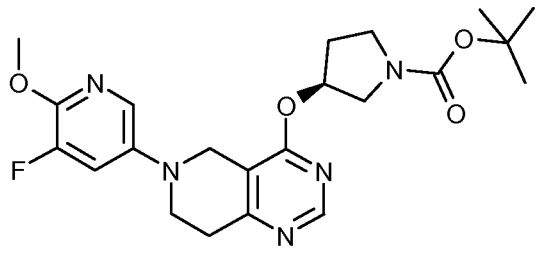
Intermediate 10: (*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (1.00 g, 3.12 mmol), 5-bromo-2,3-dimethoxypyridine (0.82 g, 3.75 mmol), sodium *tert*-butoxide (0.46 g, 4.68 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.11 g, 0.13 mmol), 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0.06 g, 0.18 mmol) and anhydrous toluene (10 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 18h at 80°C. Allowed to cool and filtered through a celite pad. The filtrate was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc / MeOH, 98/2 to 92/18 to give (*S*)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a pale yellow foam (1.05 g, 74% yield). LCMS: [M+H]+=458.1, Rt $^{(4)}$= 1.02 min.



Intermediate 11: (*S*)-3-[6-(5-Cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

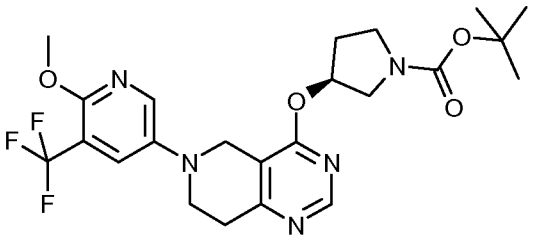
To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (630 mg, 1.97 mmol), 5-bromo-2-methoxynicotinonitrile (419 mg, 1.97 mmol), cesium carbonate (1281.0 mg, 3.93 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (180 mg, 0.20 mmol), X-Phos (319 mg, 0.67 mmol) and anhydrous dioxane (10.0 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1h at 110°C and then stirred at room temperature for 18h. Diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and water (30 mL) and filtered through a celite pad. The organic phase was separated by filtering through a phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purified by flash chromatography on silica gel with heptanes / EtOAc, 80/20 to 0/100 to give (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a brown gum (350 mg, 39% yield) LCMS: [M+H]+=453.6, Rt $^{(7)}$= 1.29 min.



Intermediate 12: (*S*)-3-[6-(5-Fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

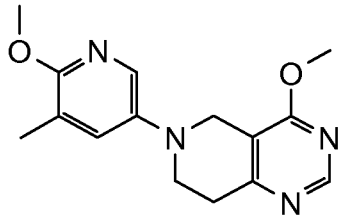
To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (150 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-3-fluoro-2-methoxypyridine (96 mg, 0.47 mmol), cesium carbonate (305 mg, 0.94 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (43 mg, 0.05 mmol), X-Phos (76 mg, 0.16 mmol) and anhydrous dioxane (2.0 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1.5h at 110°C and then stirred at room

temperature for 18h. Diluted with CH_2Cl_2 (25 mL), filtered through a celite pad and concentrated *in vacuo*. Purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) to give (*S*)-3-[6-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester trifluoroacetate as a brown gum (45 mg, 17% yield) LCMS: [M+H]+=446.4, Rt [(4)]= 1.41 min.



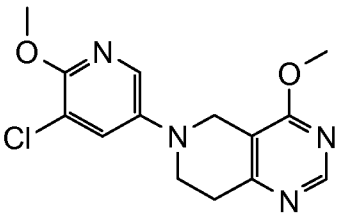
Intermediate 13: (*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (150 mg, 0.47 mmol) 5-bromo-2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine (**intermediate 1**)(120 mg, 0.47 mmol), cesium carbonate (305 mg, 0.94 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (43 mg, 0.05 mmol), X-Phos (76 mg, 0.16 mmol) and anhydrous dioxane (2.0 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1h at 110°C and then stirred at room temperature for 18h. Diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and water (2 mL), filtered through a celite pad. The organic phase was separated by filtering through a phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) to give (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate trifluoroacetate (S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester trifluoroacetate as a brown gum (90 mg, 32% yield) LCMS: [M+H]+=496.5, Rt [(7)]= 1.43 min.



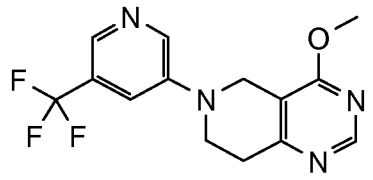
Intermediate 14: 4-Methoxy-6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

To a glass vial was added 4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (WO 2008/130481, p 47) (0.570 g, 3.45 mmol), 5-bromo-2-methoxy-3-methylpyridine (0.697 g, 3.45 mmol), cesium carbonate (2.25 g, 6.90 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.316 g, 0.345 mmol), X-Phos (0.493 g, 1.04 mmol) and anhydrous dioxane (5 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1h 45 min at 110°C then allowed to cool to room temperature and stirred at RT for 3 days. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated *in vacuo*. Purified by flash chromatography on silica gel with heptane / EtOAc, 100/0 to 0/100 then EtOAc / MeOH, 90/10 to give 4-methoxy-6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine as a brown gum (0.36 g, 36% yield) LCMS: [M+H]+=287.0, Rt $^{(7)}$= 0.80 min.



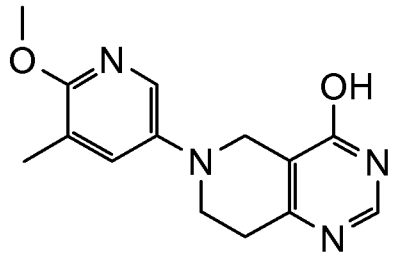
Intermediate 15: 6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

To a glass vial was added 4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (WO 2008/130481, p 47) (0.273 g, 1.65 mmol), 5-bromo-3-chloro-2-methoxypyridine (0.368 g, 1.65 mmol), sodium *tert*-butoxide (318 mg, 3.31 mmol), diacetoxypalladium (0.037 g, 0.17 mmol), X-Phos (0.079 g, 0.17 mmol) and anhydrous toluene / *tert*-butanol, 5 /1 (6 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 2h at 110°C then allowed to cool to room temperature and stirred at rt for 5 days. Diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and water (2 mL), filtered through a celite pad. The organic phase was separated by filtering through a phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purified by flash chromatography on silica gel with heptane / EtOAc 100 / 0 to 0/ 100 to give 6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine as a yellow solid (95 mg, 19% yield) LCMS: [M+H]+=307.0 / 308.9, Rt $^{(3)}$= 1.62 min.



Intermediate 16: 4-Methoxy-6-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

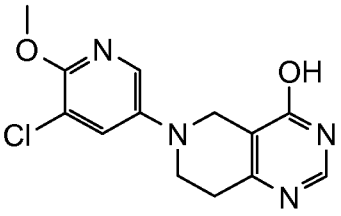
To a glass vial was added 4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (0.273 g, 1.65 mmol), 3-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (0.373 g, 1.65 mmol), cesium carbonate (1.08 g, 3.31 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.076 g, 0.083 mmol), X-Phos (0.079 g, 0.165 mmol) and anhydrous dioxane (5 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1.5h at 110°C. Filtered through a celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel with heptanes / EtOAc, 100/0 to 0/100 to give 4-methoxy-6-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine as an orange gum (195 mg, 34% yield) ^{1}H NMR (DMSO-d6, 298K) 2.95 (t, 2H) 3.77 (t, 2H) 4.02 (s, 3H) 4.37 (s, 2H) 7.67-7.71 (m, 1H) 8.30-8.34 (m, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.67-8.71 (1H, m) LCMS: [M+H]+=311.2, Rt $^{(4)}$= 0.94 min.



Intermediate 17: 6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

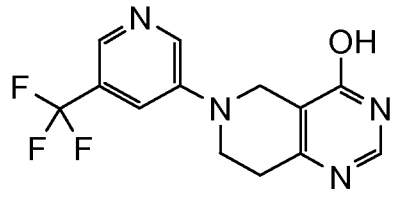
To 4-methoxy-6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (**intermediate 14**)(360 mg, 1.26 mmol) in MeOH (2.0 mL) in a glass vial was added 2M NaOH(aq) (2.0 mL). The vial was capped and heated at 90°C for 24h. Acidified with glacial AcOH to pH 6, evaporated *in vacuo* and the residue extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). With each extraction, the CH_2Cl_2 layer was decanted from the solid residue. The CH_2Cl_2 layers were combined and eluted through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give 6-(6-

methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol as a brown gum (260 mg, 76% yield) LCMS: [M+H]+=273.1, Rt [(3)]= 1.33 min.



Intermediate 18: 6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

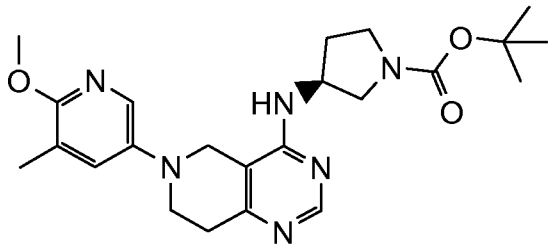
To 6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (**intermediate 15**)(95 mg, 0.31 mmol) in MeOH (5.0 mL) in a glass vial was added 2M NaOH(aq) (3.0 mL). The vial was capped and heated at 90°C for 24h. Acidified with glacial AcOH to pH 6, evaporated *in vacuo* and the residue extracted with CH_2Cl_2 (1 x 50 mL with stirring). With each extraction, the CH_2Cl_2 layer was decanted from the solid residue. The CH_2Cl_2 layers were combined. The solid residue was then washed with water (10 mL) and filtered. This filtered solid was combined with the CH_2Cl_2 layers and evaporated *in vacuo* to give 6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol as a yellow solid (90 mg, 107% yield) LCMS: [M+H]+=293.0/294.8, Rt [(3)]= 1.38 min.



Intermediate 19: 6-(5-Trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

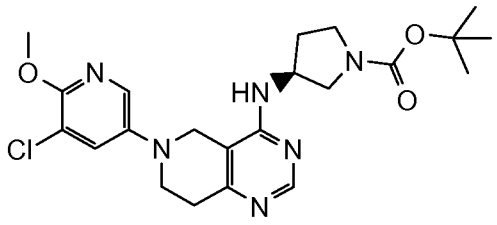
To 4-methoxy-6-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (**intermediate 16**) (190 mg, 0.612 mmol) in MeOH (2.0 mL) in a glass vial was added 2M NaOH(aq) (2.0 mL). The vial was capped and heated at 90°C for 24h. Acidified with glacial AcOH to pH 6, evaporated *in vacuo* and the residue extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL with sonication). With each extraction, the CH_2Cl_2 layer was decanted from the solid residue. The CH_2Cl_2 layers were combined and eluted through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to

give 6-(5-(trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol as a yellow solid (167 mg) LCMS: [M+H]+=297.2, Rt [(4)]= 0.69 min.



Intermediate 20: (*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

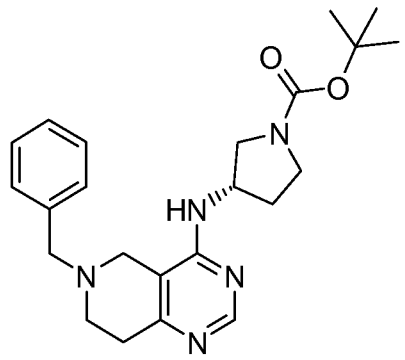
To 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (**intermediate 17**) (178 mg, 0.654 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added BOP (376 mg, 0.854 mmol) and DBU (0.197 mL, 1.31 mmol). The resulting solution was stood at rt for 2 min then added (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (365 mg, 1.96 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) and heated the mixture at 75ºC for 72h. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* and purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) to give (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester trifluoroacetate (60 mg, 17% yield) as a brown gum. LCMS: [M+H]+=441.2, Rt [(3)]= 1.50 min



Intermediate 21: (*S*)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To 6-(5-chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (**intermediate 18**) (90 mg, 0.31 mmol) in acetonitrile (3.0 mL) was added BOP (177 mg, 0.40 mmol) and DBU (0.15 mL, 0.99 mmol). The resulting solution was stood at rt for 2 min then added (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (0.17, 0.93 mmol) and heated the mixture at 70ºC for 96h. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* and purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) to give (*S*)-3-[6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-

5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester trifluoroacetate (50 mg, 35% yield) as a brown gum. LCMS: [M+H]+= 461.1/ 463.0, Rt $^{(4)}$= 0.93 min.

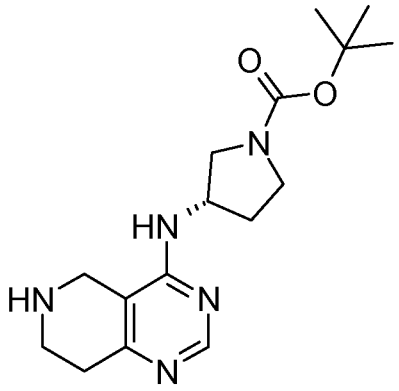


Intermediate 22: (*S*)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

6-Benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (5.0 g, 19.06 mmol), (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (4.11 g, 20.96 g) and triethylamine (3.98 mL, 28.6 mmol) were heated in a sealed vial at 120°C for 42h. The mixture was allowed to cool, diluted with tert-butyl methyl ether (100 mL) and the resulting suspension stirred for 10 min. The mixture was diluted with water (50 mL) and the organic layer separated. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo* to give a brown gum. The residue was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc / MeOH, 98/2 to 82/18 to give (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a pale yellow foam (7.36 g, 93% yield). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ ppm 1.48 (s, 9H) 2.10-2.31 (m, 2H) 2.80-2.96 (m, 4H) 3.15-3.87 (m, 8H) 4.44-4.77 (m, 1H) 5.62-5.73 (m, 1H) 7.29-7.45 (m, 5H) 8.50 (s, 1H). LCMS: [M+H]+=410.0, Rt $^{(6)}$= 1.39 min.

<u>Alternative synthesis for intermediate 22:</u>

(*S*)-tert-Butyl-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (50 g, 192.5 mmol) was added to 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (39.440 g, 211.8 mmol) in NMP (200 mL) solution followed by the addition of K_2CO_3 (39.9 g, 288.8 mmol). The mixture was heated to 120°C for 20h. The mixture was allowed to cool, partitioned between water (300 mL) and ethylacetate (500 mL). the bottom aqueous phase was discarded and the upper organic phase was washed with brine (150 mL) and concentrated in vacuo to provide crude (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a pale yellow foam (76.44 g, 97% yield).

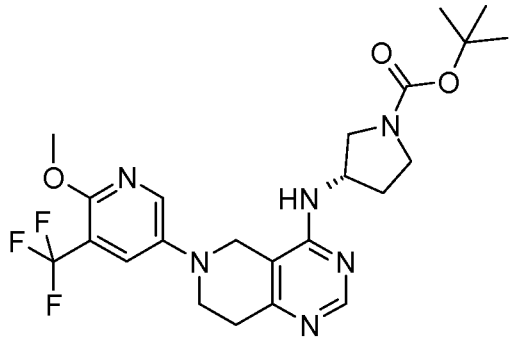


Intermediate 23: (*S*)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 22**) (30.1 g, 73.5 mmol) in MeOH (100 mL) was added 20% palladium hydroxide on carbon (3.3 g) then ammonium formate (4.63 g, 73.5 mmol) and the mixture heated at reflux for 1h. Added ammonium formate (0.38 g, 6.02 mmol) and continued heating at reflux for 30 min. The reaction mixture was allowed to cool and filtered through a celite pad, washing with MeOH (50 mL) then CH_2Cl_2 (50 mL). The filtrate was evaporated in vacuo to give a brown oil. Dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL), added solid $NaHCO_3$ (10 g) and filtered through a celite pad. The filtrate was evaporated *in vacuo* to give a brown oil. Dissolved in EtOAc (50 mL) and a solid precipitated which was filtered to give (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a beige solid (15.55 g, 66% yield). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298 K): δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.81-1.98 (m, 1H) 2.05-2.17 (m, 1H) 2.92 (t, 2H) 3.10-3.46 (m, 5H) 3.49-3.63 (m, 3H) 4.47-4.63 (m, 1H) 6.46 (d, 1H, N-H) 8.25 (s, 1H). LCMS: [M+H]+= 320.0, Rt $^{(6)}$= 1.29 min.

Alternative synthesis for intermediate 23:

$Pd(OH)_2$ /C (6.60 g, 5.3 mmol) was flushed with nitrogen, (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 22**) dissolved in methanol (164 mL) was added followed by the addition of triethylammonium formate (28.4 g, 188.0 mmol). The reaction mixture was refluxed for 1h, cooled down to room temperature, filtered through a celite pad and the filtrate was concentrated under vacuum. the residue was recrystallized with methyl tert-butyl ether (200 mL) and heptanes (50 mL) to provide (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a beige solid (25.7 g, 85% yield).

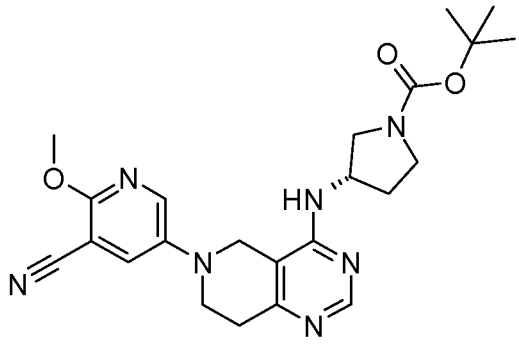


Intermediate 24: (*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 23**) (3.5 g, 10.96 mmol), 5-bromo-2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine (**intermediate 1**) (3.09 g, 12.05 mmol), sodium tert-butoxide (1.58 g, 16.44 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.502 g, 0.548 mmol), 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0.225 g, 0.657 mmol) and anhydrous *tert*-butanol (6 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 5h at 100°C. Allowed to cool and partitioned between EtOAc (100 mL) and water (20 mL) and filtered the biphasic mixture through a celite pad. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purified by flash column chromatography through Biotage® amino silica gel eluting with heptane / EtOAc, 100/0 to 0/100 then EtOAc/MeOH (90/10) to give (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow foam (4.00 g, 74% yield). LCMS: [M+H]+=495.2, Rt $^{(3)}$= 1.59 min.

Alternative synthesis for intermediate 24:

To a glass flask was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 23**) (6.331 g, 15.86 mmol), 5-bromo-2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine (**intermediate 1**) (4.465 g, 17.442 mmol), sodium tert-butoxide (2.29 g, 23.78 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.726 g, 0.793 mmol), di-tert-butyl(2'-methylbiphenyl-2-yl)phosphine (0.297 g, 0.951 mmol) and anhydrous *tert*-butanol (30 mL). The flask was flushed with a stream of nitrogen for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 4h under reflux. The mixture was allowed to cool to rt and partitioned between EtOAc (100 mL) and water (20 mL). The biphasic mixture was filtered the through a celite pad. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo* to give crude (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow foam (7.46 g, 95% yield).

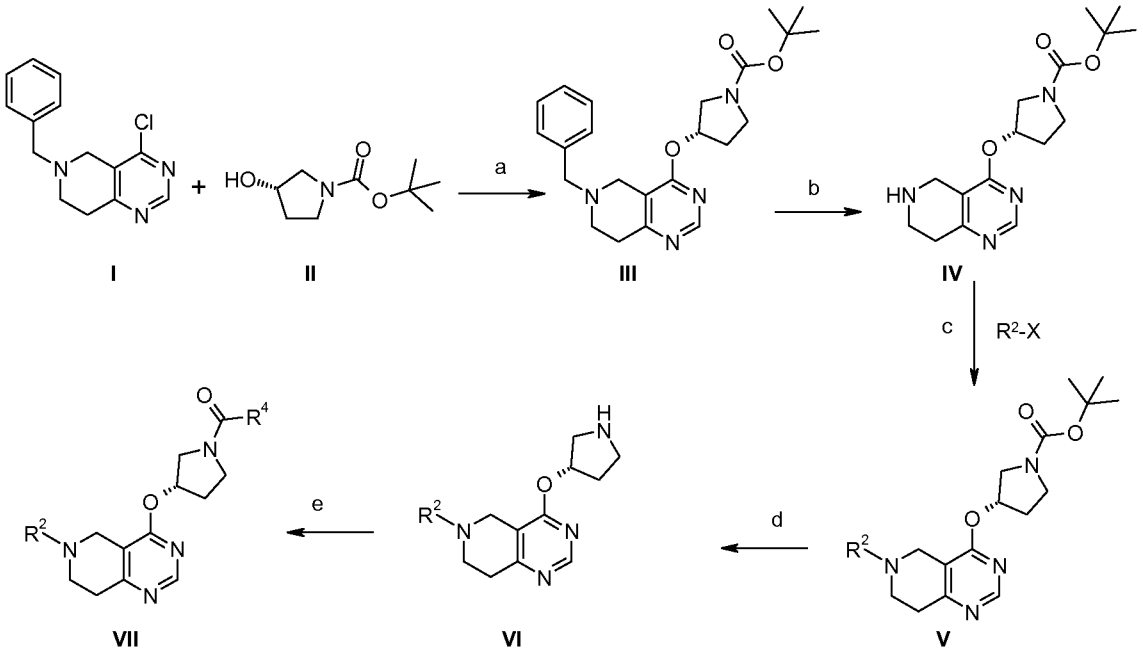


Intermediate 25: (*S*)-3-[6-(5-Cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 23**) (566 mg, 1.77 mmol), 5-bromo-2-methoxynicotinonitrile (453 mg, 2.13 mmol), cesium carbonate (1155 mg, 3.54 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (162 mg, 0.18 mmol), X-Phos (287 mg, 0.60 mmol) and anhydrous *tert*-butanol (5 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 18h at 110°C. Allowed to cool and partitioned between CH_2Cl_2 (20 mL) and water (10 mL) and filtered the biphasic mixture through a celite pad. The organic layer was separated by filtering through a phase separation tube and concentrated in vacuo. Purified by flash column chromatography on silica gel with heptane / EtOAc, 100/0 to 0/100 then EtOAc/MeOH (90/10) to give (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl esteras a brown gum (234 mg, 29% yield). LCMS: [M+H]+=452.1, Rt $^{(4)}$= 0.90 min.

Preparation of examples

Scheme 1



a) (*S*)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **III** is firstly prepared by reacting 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine with (*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in the presence of a suitable base such as sodium hydride (NaH) and polar organic solvent such as THF or dioxane under inert gas conditions at room temperature. b) N-debenzylation is performed under customary transfer hydrogenation conditions, using among the possible palladium catalysts, preferably palladium hydroxide on carbon $Pd(OH)_2$ /C and among the possible formate salt preferably ammonium formate and organic solvent such as preferably methanol. The reaction is preferably carried out under refluxing conditions. c) Buchwald-Hartwig cross coupling between (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **IV** and aryl bromide of the general formula R^2-X where X=Bromo or Iodo is performed under customary Buchwald-Hartwig conditions using such a ligand such as X-Phos or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, base such as preferably Cs_2CO_3 or preferably *tert*-BuONa, and organic solvent such as preferably dioxane or preferably THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-120°C, preferably 120°C. The reaction may preferably carry out under an inert gas such as nitrogen or argon. d) N-BOC deprotection is performed under customary BOC deprotection conditions using among the possible acid preferably trifluoro-

acetic acid or HCl and suitable organic solvent such as CH_2Cl_2 or diethyl ether. The reaction is preferably performed at room temperature. e)
Reaction of compounds of general formula **VI** with an acid chloride of formula $R^4C(O)Cl$ or carboxylic acid of formula $R^4C(O)OH$. Those skilled in the art will appreciate that there are many known ways of preparing amides. For example, see Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 and references cited therein. The examples provided herein are thus not intended to be exhaustive, but merely illustrative.

The following general methods i – v have been used.

i. To a vigorously stirring solution of the acid chloride (1.3 eq.) in CH_2Cl_2 was added simultaneously portionwise excess sat. $NaHCO_3$(aq) and a solution of the amine of general formula **VI** (1.0 eq.) in CH_2Cl_2 at rt. The resulting biphasic mixture was stirred vigorously at rt for 2h. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo* and purified by either reverse phase chromatography, normal phase chromatography or crystallisation.

ii. To the amine of general formula **VI** (1.0 eq.) in CH_2Cl_2 was added the acid chloride (1.1 eq.) and triethylamine (3.0 eq.) at rt. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and subsequently partitioned between water and a suitable organic solvent and purified either reverse phase chromatography, normal phase chromatography or crystallisation.

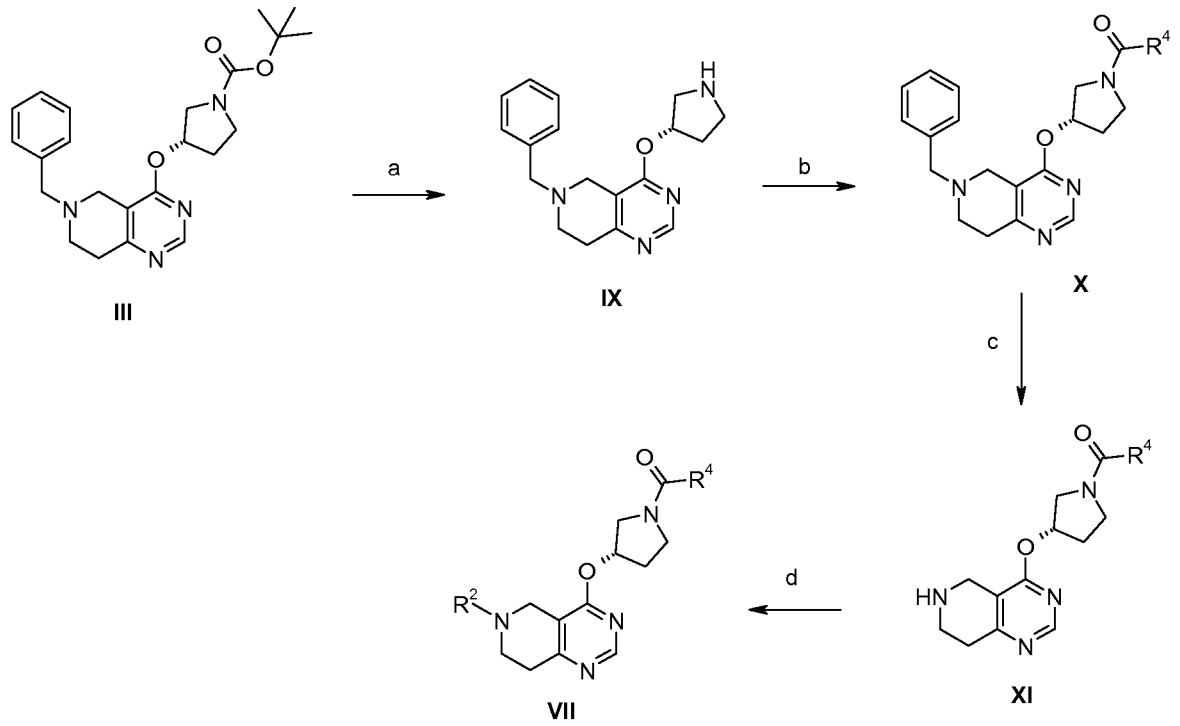
iii. To the carboxylic acid (1.0 eq.) and HBTU (1.2 eq.) in DMF was added triethylamine (4.0 eq.). The mixture was stirred for 20 min and then the amine of general formula **VI** (1.0 eq.) in DMF was added. The mixture was allowed to stir overnight at room temperature and subsequently partitioned between water and a suitable organic solvent. The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo* and purified by either reverse phase chromatography, normal phase chromatography or crystallisation.

iv. To the carboxylic acid (1.0 eq.) and the amine general formula **VI** (1.0 eq.) in DMF was added DCC (1.2 eq.) in DMF. The reaction mixture was stirred at rt for 18h and concentrated *in vacuo* and purified by either reverse phase chromatography, normal phase chromatography or crystallisation.

v. To the carboxylic acid (1.1 eq.) and the amine general formula **VI** (1.0 eq.) in CH_2Cl_2 was added benztriazol-1-ol (1.1 eq.) and EDC (1.6 eq.). The reaction mixture was stirred at rt for

18h and subsequently partitioned between water and a suitable organic solvent. The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo* and purified by either reverse phase chromatography, normal phase chromatography or crystallization.

Scheme 2

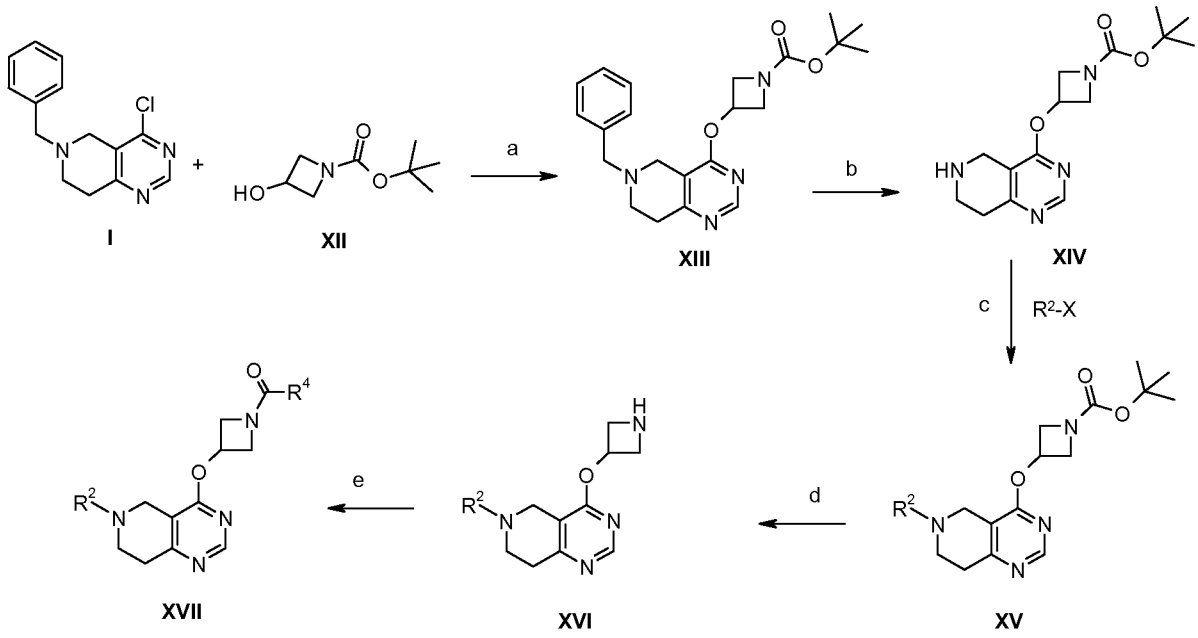


a) N-BOC deprotection is performed under customary BOC deprotection conditions using among the possible acid preferably trifluoro-actetic acid and organic solvent preferably CH_2Cl_2. The reaction is preferably performed at room temperature. b) Reaction of compound of general formula **IX** with an acid chloride of formula $R^4C(O)Cl$ or carboxylic acid of formula $R^4C(O)OH$ using general methods i – v as decribed in Scheme 1, step e. Those skilled in the art will appreciate that there are many known ways of preparing amides. For example, see Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, **2005**, 61(46), pp10827-10852 and references cited therein. The examples provided herein are thus not intended to be exhaustive, but merely illustrative.

c) Removal of the benzyl protecting group is performed using standard methodology as described in "Protecting groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Typical conditions comprise of 1.0 eq. of compound of general formula **X** (8.0 eq. of ammonium formate and 20% (w/w) palladium hydroxide $Pd(OH)_2/C$ (catalyst) heated under reflux in methanol. d) Buchwald-Hartwig cross coupling between compound of general formula **XI** and compounds of general formula R^2-X where X=Bromo or Iodo is performed under customary Buchwald-Hartwig conditions using such a

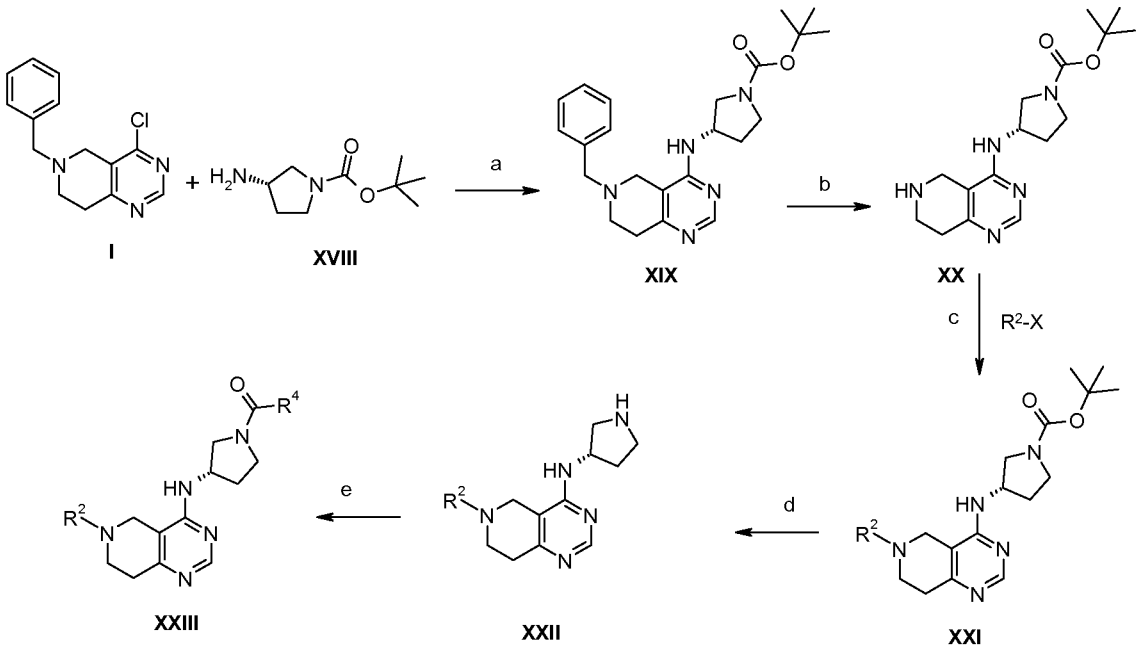
ligand such as X-Phos or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, base such as preferably Cs_2CO_3 or preferably *tert*-BuONa, and organic solvent such as preferably dioxane or preferably THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-150°C, preferably 120°C. The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon.

Scheme 3



Compounds of general formula XVII can be prepared in a similar manner as described for steps a –e in Scheme 1, starting from 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (I) and tert-butyl 3-hydroxyazetidine-1-carboxylate (XII).

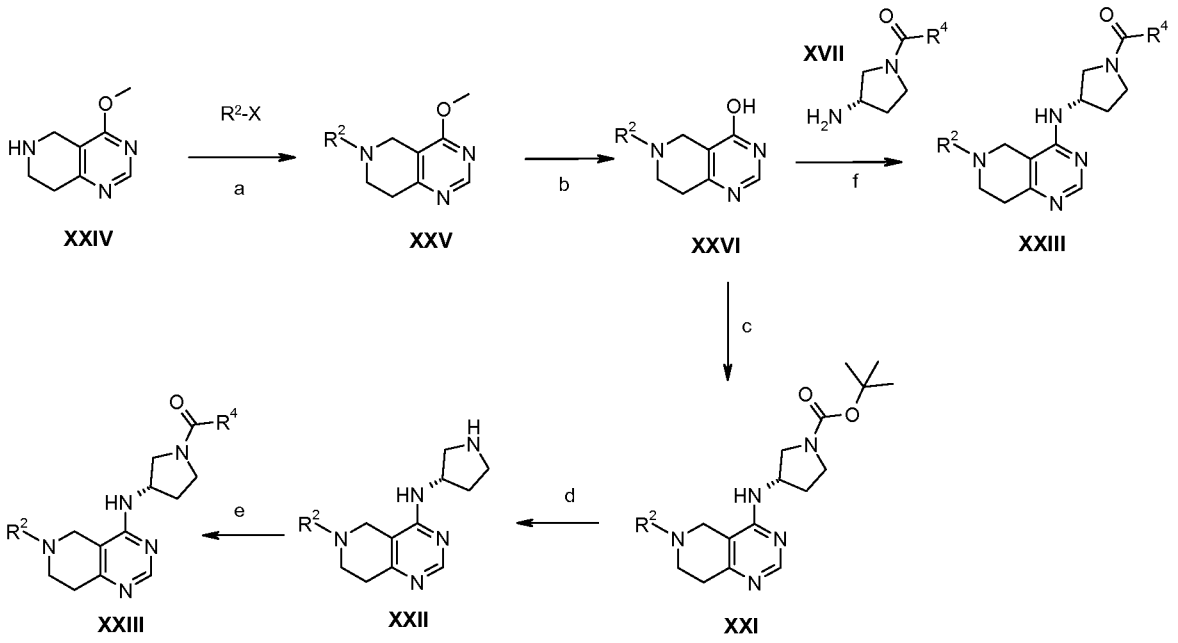
Scheme 4



a) (*S*)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **XIX** is firstly prepared by reacting 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine with (*S*)-3-Amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in the presence of a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine at elevated temperature (e.g. 120°C) for 24-48h. Typical conditions comprise of 1.0 eq. of 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine, 1.0 eq. of (*S*)-3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1.5 eq. of triethylamine at 120°C for 48h. b) Removal of the benzyl protecting group is performed using standard methodology as described in "Protecting groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Typical conditions comprise of 1.0 eq.t of (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **XIX**, 1.1 – 8.0 eq. of ammonium formate and 20% (w/w) palladium hydroxide $Pd(OH)_2/C$ (catalyst) heated under reflux in methanol. c) (*S*)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **XX** is reacted with halide R^2-X (where R2 is defined above and X is halo and preferably bromo or iodo), in the presence of a suitable base such as sodium *tert*-butoxide or cesium carbonate and a suitable catalyst system such as $Pd_2(dba)_3$ with 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl or $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos in a suitable solvent such as anhydrous *tert*-butanol or anhydrous dioxane, heated at elevated temperture (e.g. 100°C). The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise of 1 eq. of (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **XX**, 1-

1.5 eq. of R2-X, 1.5-2.0 eq. of sodium *tert*-butoxide, 5-10 mol% $Pd_2(dba)_3$ and 5-10 mol% 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl in anhydrous *tert*-butanol at 100°C for 5-24 hours under an atmosphere of argon. d) N-Boc deprotection is performed under customary Boc deprotection conditions with a suitable acid such as trifluoroactetic acid in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 at room temperature. Typical conditions comprise of 1 eq. of compound of general formula **XII** in excess trifluoroacetic acid in CH_2Cl_2 at room temperature for 1-3 h. e) Reaction of compounds of general formula **XXII** with an acid chloride of formula $R^4C(O)Cl$ or carboxylic acid of formula $R^4C(O)OH$ using general methods i – v as decribed in Scheme 1, step e. Those skilled in the art will appreciate that there are many known ways of preparing amides. For example, see Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, **2005**, 61(46), pp10827-10852 and references cited therein. The examples provided herein are thus not intended to be exhaustive, but merely illustrative.

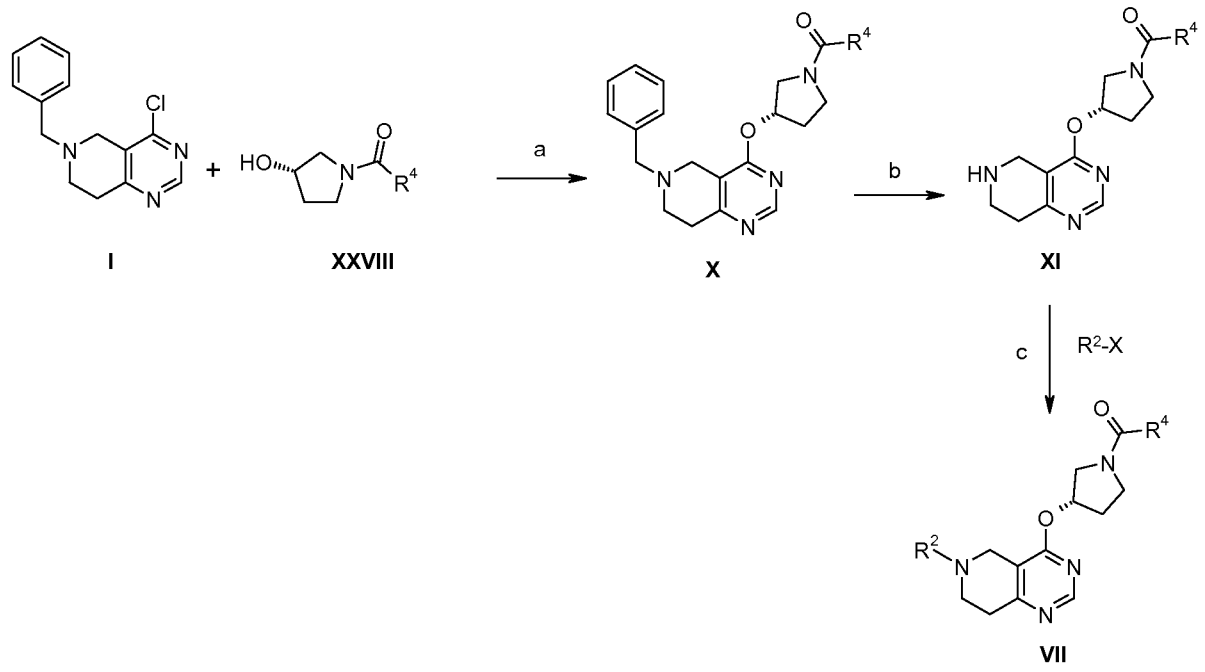
Scheme 5



a) 4-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (WO 2008/130481, p 47) is reacted with halide R^2-X (where R2 is defined above and X is halo and preferably bromo or iodo), in the presence of a suitable base such as cesium carbonate or sodium *tert*-butoxide and a suitable catalyst system such as $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos or $Pd(OAc)_2$ with X-Phos in a suitable solvent such as dioxane or THF, heated at elevated temperature (e.g. 110°C). The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise of 1 eq. of 4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine, 1-1.5 eq. of R2-X, 1.5-2.0 eq. of cesium carbonate, 5-10 mol% $Pd_2(dba)_3$ and 5-10 mol% X-Phos in

dioxane at 110°C for 5-24 hours under an atmosphere of argon. b) Compounds of general formula **XXV** is reacted with aqueous sodium hydroxide in a suitable solvent such as methanol or dioxane at elevated temperature (e.g. 100°C) for 18-24h. Typical conditions comprise of 1 eq. of compounds of general formula **XXV** in excess 2N sodium hydroxide(aq) in methanol at 100°C for 18h. c) Compounds of general formula **XXI** can be prepared using a base promoted phosphonium coupling reaction whereby compounds of general formula **XXVI** in a suitable solvent such as acetonitrile is reacted with a phosphonium salt such as benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) in the presence of a base such as 1,8-diaza-7-bicyclo[5.4.0]undecene (DBU) followed by addition of (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidine-1-carboxylate. The reaction mixture is preferably stirred at a temperature of 20°C to 90°C for 18-72h. The reaction may preferably be carried out under an inert gas, e.g. nitrogen or argon. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compounds of general formula **XXVI**, 1.0-1.5 eq. of BOP, 2.0-4.0 eq. of DBU and 2.0-3.0 eq. of (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidine-1-carboxylate in acetonitrile at 65°C for 72 hours under argon. Steps d) and e) can be carried out in a similar manner described for steps d) and e) in Scheme 1. Step f) can be carried out using a base promoted phosphonium coupling reaction in a similar manner as step c) in Scheme 5. Typical conditions comprise of 1 eq. of compounds of general formula **XXVI**, 1.0-1.5 eq. of BOP, 2.0-4.0 eq. of DBU and 2.0-3.0 eq. of amine of general formula **XVII** in acetonitrile at 90°C for 24 hours under argon.

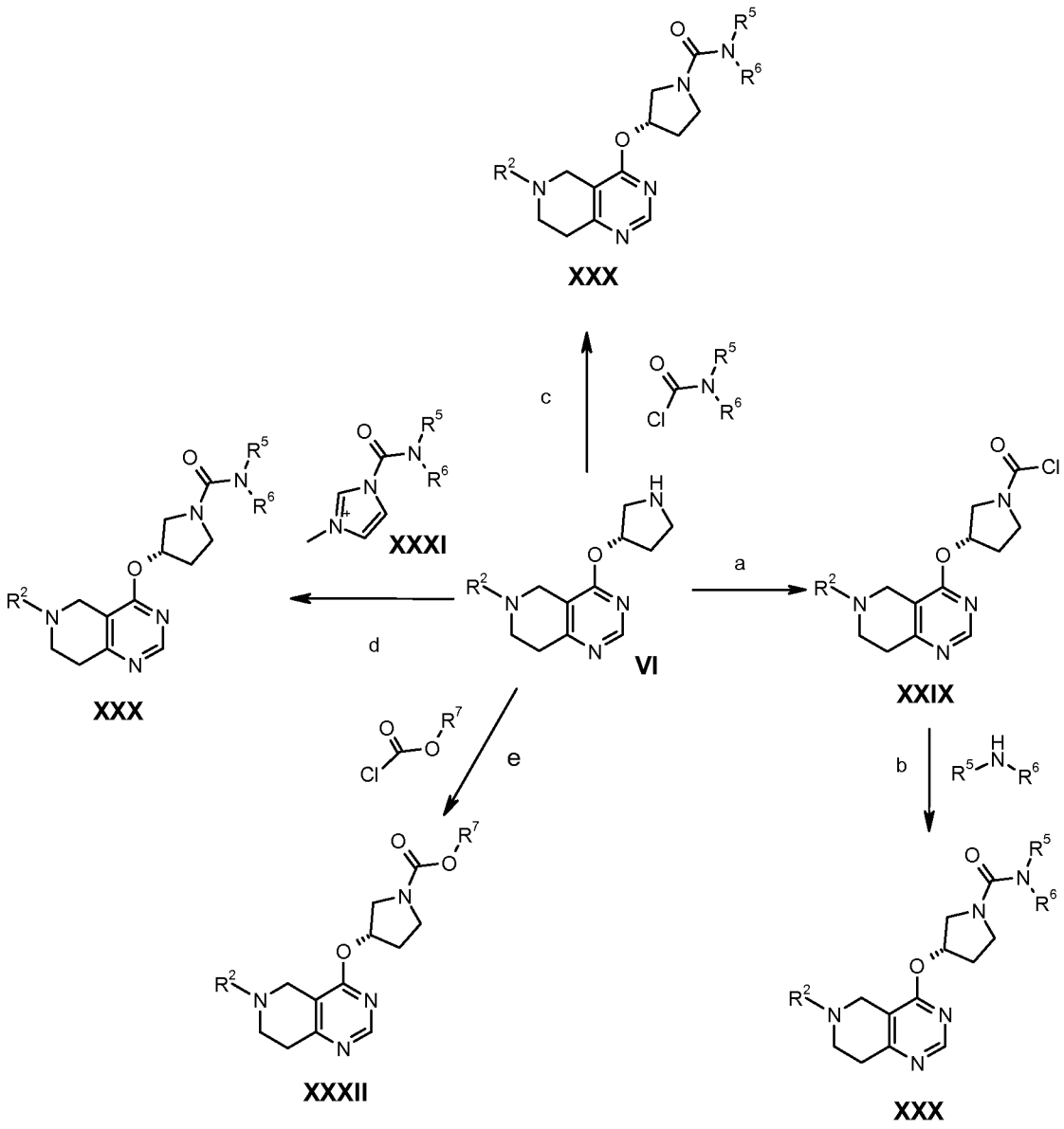
Scheme 6



I XXVIII X XI VII

a) Alcohol of general formula **XXVIII** is reacted with the 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine under customary conditions by deprotonation of the secondary alcohol using sodium hydride (NaH) and organic solvent THF under inert gaz conditions at room temperature. b) N-debenzylation is performed under customary transfer hydrogenation conditions, using among the possible palladium catalysts, preferably palladium hydroxide $Pd(OH)_2$ and amoung the possible formate salt preferably ammonium formate and organic solvent such as preferably methanol. The reaction is preferably carried out under refluxing conditions. c) Buchwald-Hartwig cross coupling between compound of general formula XI and compounds of general formula R^2-X is performed under customary Buchwald-Hartwig conditions using such a ligand such as X-Phos or 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl with a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ or $Pd(OAc)_2$, preferably $Pd_2(dba)_3$ with X-Phos, base such as preferably Cs_2CO_3 or preferably *tert*-BuONa, and organic solvent such as preferably dioxane or preferably THF. The reaction is preferably stirred at a temperature of approximately 80-150°C, preferably 120°C. The reaction may preferably carried out under an inert gas such as nitrogen or argon.

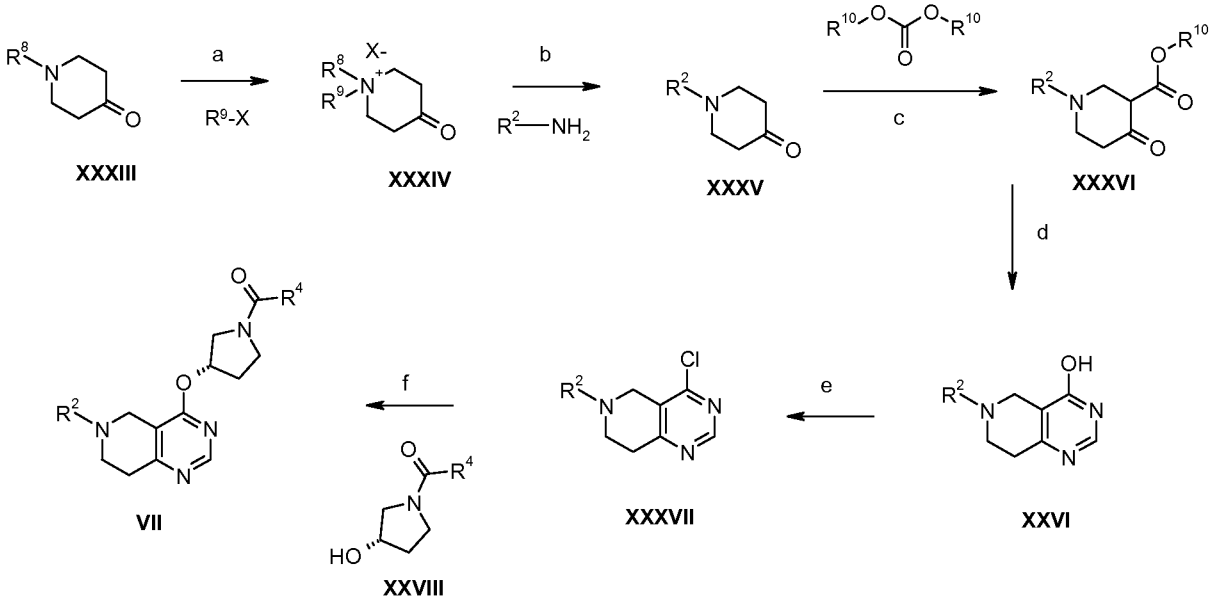
Scheme 7



a) Compounds of general formula **VI** is reacted with phosgene in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 in the presence of a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine at a temperature of 0°C to 25°C for 1-2 hours. The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise 1.0 eq. of compound of general formula **VI**, 1.0-5.0 eq. of phosgene, 3.0-4.0 eq. of triethylamine in CH_2Cl_2 under argon for 1 hour. b) Compound of general formula **XXIX** is reacted with amine R5R6NH in the presence of a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 or N,N-dimethylformamide at a temperature of 10°C to 30°C for 1-18h. The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise 1.0 eq. of compound of general formula **XXIX**, 1.0-1.2 eq. of R^5R^6NH, 3.0-4.0 eq. of triethylamine in CH_2Cl_2 under

argon for 2 hours. c) Compounds of general formula **VI** is reacted with carbamoyl chloride R^5R^6NCOCl in the presence of a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 or N,N-dimethylformamide at a temperature of 0°C to 25°C for 1-18 hours. The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise 1.0 eq. of compound of general formula **VI**, 1.0-1.2 eq. of R^5R^6NCOCl, 3.0-4.0 eq. of triethylamine in CH_2Cl_2 under argon for 18 hours. d) Compounds of general formula **VI** is reacted with compounds of general formula **XXXI** in the presence of a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 or N,N-dimethylformamide at a temperature of 0°C to 25°C for 1-18 hours. The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise 1.0 eq. of compound of general formula **VI**, 1.0-1.2 eq. of compound of general formula **XXXI**, 1.0-2.0 eq. of triethylamine in CH_2Cl_2 under argon for 18 hours. e) Compounds of general formula **VI** is reacted with compounds of formula R^7OCOCl in the presence of a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 or N,N-dimethylformamide at a temperature of 0°C to 25°C for 1-18 hours. The reaction may preferably be carried out under an inert gas such as nitrogen or argon. Typical conditions comprise 1.0 eq. of compound of general formula VI, 1.0-1.2 eq. of compounds of general formula R^7OCOCl, 3.0-4.0 eq. of triethylamine in CH_2Cl_2 under argon for 18 hours.

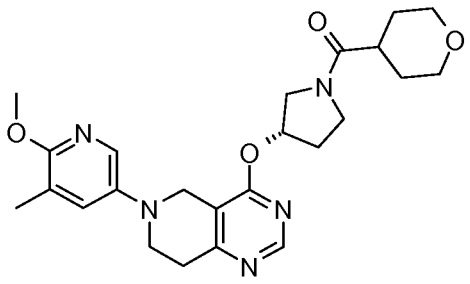
Scheme 8



a) Quaternarization of the tertiary amine of general formula **XXXIII** (where R^8 = alkyl e.g. benzyl) with compound of general formula R^9-X (where R^9 = alkyl e.g. methyl and X = Bromo or Iodo) under customary conditions using in particular acetone as organic solvent. b)

Alkylation of amine of general formula R^2-NH2 with quaternary amine **XXXIV** was performed by using base such a in particular K_2CO_3 and organic solvent such as in particular a 2/1 mixture of ethanol and water and heating the reaction mixture at 80-100°C, in particular 80°C. c) Compound of general formula **XXXV** was reacted with base such as in particular NaH and compound of general formula $(R^{10}O)_2CO$ (where R^{10} = alkyl e.g. carbonic acid dimethyl ester). The reaction mixture is stirred under high temperature (90°C). d) Pyrimidine ring formation was obtained by reacting the compound of general formula **XXXVI** with formamidine acetate with a base such as sodium methoxide and organic solvent such as methanol at elevated temperature such as 90°C for 2-18h. e) Compound of general formula **XXVI** was reacted with phosphoryl chloride in presence of base such as triethylamine in organic solvent such as toluene at elevated temperature such as 100°C for 12-18h. f) Alcohol of general formula **XXVIII** is reacted with Compound of general formula **XXXVII** under customary conditions by deprotonation of the secondary alcohol using sodium hydride (NaH) and organic solvent THF under inert gas conditions at room temperature.

Where it is stated that compounds were prepared in the manner described for an earlier example, the skilled person will appreciate that reaction times, number of equivalents of reagents and reaction temperatures may be modified for each specific reaction, and that it may nevertheless be necessary or desirable to employ different work-up or purification conditions.

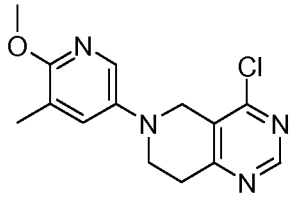


Example 1: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

Synthesis of Example 1 - Method 1a (according to Scheme 8)

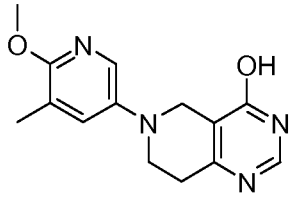
Sodium hydride (60% in dispersion oil, 17.88 mg, 0.447 mmol) was added under argon to a solution of **intermediate 3** (75 mg, 0.378 mmol) in 2mL of dry THF. The suspension was stirred under an atmosphere of argon at ambient temperature for 15 min. 4-Chloro-6-(6-

methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.344 mmol) was added and stirred at rt for an additional 3 hours. The reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash-chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) gave {(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone as a light yellow gum (115 mg, 74% yield). ^{1}H-NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 1.59-1.87 (m, 4H) 2.20 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 2H) 2.74-2.91 (m, 1H) 2.97-3.03 (m, 2H) 3.42-4.14 (m, 15H) 5.75-5.86 (m, 1H) 7.39-7.43 (m, 1H) 7.63-7.68 (m, 1H) 8.57-8.61 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=454.2, Rt $^{(3)}$= 1.46min.



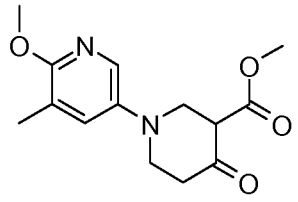
4-Chloro-6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (650 mg, 2.387 mmol), phosphoroxy chloride (0.334 mL, 3.58 mmol), triethylamine (0.665 mL, 4.77 mmol) and toluene (12 mL) was heated at 100°C for 16h. The mixture was neutralized with the addition of solid sodium bicarbonate, filtered and the solution was concentrated in vacuum. The remaining black residue was taken up in CH_2Cl_2 and water, the layers were separated and the organic phase washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give a dark brown solid. The solid was triturated in ethylacetate, filtered and dried under high vacuum to yield 4-chloro-6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (630 mg, 91% yield) as a tan solid. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15 (s, 3H) 3.03 (t, 2H) 3.53 (t, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.26 (s, 2H) 7.49 (dd, 1H) 7.74 (d, 1H) 8.85 (s, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=291.1, Rt $^{(4)}$= 0.97min.



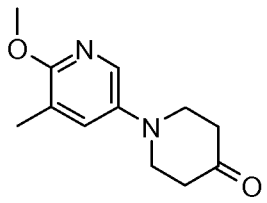
6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

A mixture of 6'-methoxy-5'-methyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-carboxylic acid methyl ester (900 mg, 3.23 mmol), formamidine acetate (521 mg, 4.85 mmol), sodium methoxide (5.4 Molar) in methanol (2.395 mL, 12.94 mmol) and methanol (4 mL) was heated to 90°C for 3h. The mixture was allowed to cool down to rt, diluted in CH_2Cl_2, neutralized with acetic acid (0.741 mL, 12.94 mmol) and quenched with H_2O. The layers were separated and aqueous was washed twice with CH_2Cl_2, organics were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give a yellow solid. The solid was triturated in ethylacetate to yield 6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (669 mg, yield 76%) as a white powder. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.72 (t, 2H) 3.39 (t, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.90 (s, 2H) 7.42 (d, 1H) 7.67 (d, 1H) 8.07 (s, 1H) 12.46 (br.s., 1H). LCMS: $[M+H]^+$=273.1, Rt $^{(3)}$= 1.30min.



6'-Methoxy-5'-methyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-carboxylic acid methyl ester

To a stirred suspension of sodium hydride (60%,153 mg, 6.36 mmol) in dimethyl carbonate (3.82 mL, 45.4 mmol) at room temperature was slowly added 6'-methoxy-5'-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-one (1 g, 4.54 mmol). The reaction mixture was heated to reflux (90°C) for 1h and then cooled to room temperature. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and water and a solution of 1N HCl was added cautiously. The aqueous layer was separated and washed with an addition portion of CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give the crude product, which was purified by flash-chromatography on silica gel (heptane / ethylacetate 3/1) to afford 6'-methoxy-5'-methyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-carboxylic acid methyl ester (975 mg, yield 77%) as a white solid. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO, 298K) (mixture of keto and enol tautomers observed) δ ppm 2.12 (s, 6H) 2.36-2.69 (m, 4H) 3.26-3.96 (m, 20H) 7.34-7.77 (m, 4H) 11.84 (s, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=279.1, Rt $^{(3)}$=1.51min (tautomer 1) and 1.70min (tautomer 2).



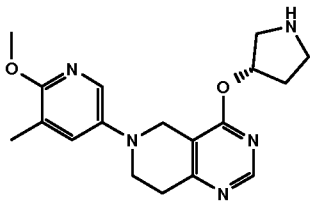
6'-Methoxy-5'-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-one

A slurry of iodide salt 1-benzyl-1-methyl-4-oxo-piperidinium (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) (3.61 g, 10.86 mmol) in water (10 mL) was added slowly to a refluxing solution of 2-methoxy-5-amino-3-picolin (1 g, 7.24 mmol) and potassium carbonate (0.140 g, 1.013 mmol) in ethanol (20 mL). The reaction mixture was heated to reflux for an additional 3h. The reaction mixture was cooled to rt and partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic layer was separated and washed with an addition portion of CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude product which was purified by flash-chromatography on silica gel (heptane/ethylacetate 1/1) to afford 6'-methoxy-5'-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-one (1.15 g, yield 72%) as a light yellow gum. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO, 298K) δ ppm 2.12 (s, 3H) 2.42 (t, 4H) 3.46 (t, 4H) 3.80 (s, 3H) 7.40 (d, 1H) 7.71 (d, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=221.1, Rt $^{(3)}$= 1.41min.

Synthesis of Example 1 - Method 1b (according to Scheme 1)

Step 3

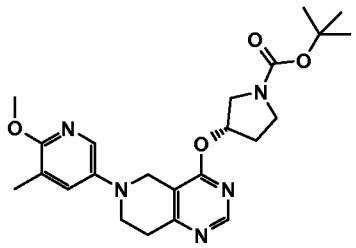
To a mixture 6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (639 mg, 1.87 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added the acid chloride tetrahydo-2H-pyran-4-carbonyl chloride (306 mg, 2.06 mmol) and triethylamine (0.522 mL, 3.74 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 10 min. The reaction mixture was concentrated under vacuum. Purification by preparative reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions by extraction with CH_2Cl_2/1N NaOH, separation of the organic phase through a phase separation tube and evaporated gave {(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone (432 mg, 51% yield) as a white powder. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.50-1.65 (m, 4H) 2.10-2.32 (m, 5H) 2.62-2.78 (m, 1H) 2.85-2.95 (m, 2H) 3.30-3.95 (m, 13H) 4.0-4.20 (m, 2H) 5.61-5.72 (m, 1H) 7.42 (br, 1H) 7.68 (m, 1H) 8.60-8.61 (m, 1H) . LCMS: $[M+H]^+$=454.2, Rt $^{(1)}$= 1.42min.



6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

Step 2

(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.05 g, 4.63 mmol) was dissolved in TFA / CH_2Cl_2 (1/2) and stirred at rt for 1h. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was diluted with CH_2Cl_2, the organic layer washed with NaOH 1N then brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give 6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 2.20-2.30 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H) ,3.00-3.06 (t, 2 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 3.22-3.37 (m, 3 H), 3.45-3.50 (t, 2 H), 3.95 (s 3 H), 4.10 (s, 2 H), 4.20-4.65 (br.s 1 H), 5.63-5.69 (m, 1 H), 7.21-7.252 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=341.9, Rt $^{(7)}$= 0.61min.



(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Step 1

X-Phos (0.96 g, 2.01 mmol, 0.3 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (0.615 g, 0.672 mmol, 0.1eq.), Cs_2CO_3 (4.38 g, 13.44 mmol, 2 eq.) were combined and flushed 10 min with Argon. To this mixture, a solution of (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 7**) (2.15 g, 6.72 mmol) in dioxane (6 mL) and 5-bromo-2-methoxy-3-methylpyridine (1.76 g, 8.73 mmol) were added at rt and the reaction mixture was stirred at 120°C for 2h. The reaction was cooled down to rt, the reaction mixture filtered over Hyflo, AcOEt was added and the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4,

filtered and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dioxane (6 mL) and added to a glass vial containing 5-bromo-2-methoxy-3-methylpyridine (1.76 g, 8.73 mmol), X-Phos (0.96 g, 2.01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.615 g, 0.672 mmol), Cs_2CO_3 (4.38 g, 13.44 mmol). The vial was capped and the reaction mixture was stirred at 120°C for 2h. The reaction was cooled down to rt, the reaction mixture filtered over Hyflo, AcOEt was added and the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 then TBME then TBME/MeOH 99/1 to 90/10) gave (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow foam (2.05 g, 69% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.35-1.44 (br.s., 9H) 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H) ,2.87-2.93 (m, 2 H), 3.39-3.68 (m, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 4.03-4.08 (m, 2 H), 5.56-5.63 (m, 1 H), 7.41-7.46 (m, 1 H), 7.67-7.73 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=342.2, Rt $^{(2)}$= 0.94min.

Crystallization of Example 1 by heating and cooling in acetonitrile

1 part of Example 1 (eg. 100 mg) was mixed with 5 parts of acetonitrile (0.5 mL for each 100 mg of compound) with stirring. A solution was obtained by heating up to 40-60°C. The mixture was then allowed to slowly cooled down to RT. After further cooling overnight (5°C), precipitation was observed. In case no precipitation is not observed, the volume of ethanol can be reduce using a nitrogen stream and repeating the overnight cooling step. The mixture was centrifuged to remove the ethanol. The solid was dried under vacuum at 25°C and 70 mbar. A crystalline anhydrous form of Example 1 with a MP of 131°C was obtained. This crystalline form was also observed under other other methods and/or solvents, such as heating and cooling in ethanol, acetone, ethyl acetate, isopropanol, by slurry in heptane, or by antisolvent addition in THF or 3-methyl-1-butanol using heptane as antisolvent. These results show the reproducibility and scalability of the crystalline form as well as suggests that the same form can be prepared under different experimental conditions than the ones described above.

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 anhydrous form (Method X2):

2-Theta in deg	Intensity in %
7.5	56
10.9	12.5
11.7	25.1
14.3	23.8
15.1	100

15.8	40.9
16.7	22.1
17.7	65.1
18.9	28.9
20.5	24.7
21.8	26
22.5	28.3
23.3	31.3
24.2	76.1
24.6	51.8
25.0	41.3
25.6	20.4
26.2	20.8
27.0	14.2
28.0	17.5
29.1	16.1
32.8	14
34.6	11.4

Crystallization of trihydrate form of Example 1 by slurry in water

Slurry of Example 1 in water e.g., 1 part of Example 1 in 10 parts of water, at RT produced a trihydrate form of Example 1. The crystals were separated by centrifugation and dried at room environment.

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 trihydrate form (Method X2):

2-Theta in deg	**Intensity in %**
6.6	24.3
8.9	7.9
13.3	100
14.5	18.3
15.0	12.6
16.5	12.4
17.5	15.7
17.7	17.2
18.2	9.8
20.0	10.7

21.6	11.7
22.6	20.3
23.8	11.4
24.4	15.2
26.7	26.5
27.5	18.7
27.8	16.6
29.2	9.8
33.3	9
33.9	7.6
35.7	8.2
38.8	7

Preparation of citrate salt of Example 1

0.5 g of Example 1 (assay 91.8%) were dissolved in 5 mL of methylethylketone and 0.25 mL of water and heated at 60°C. 213 mg of citric acid were added at 50°C and the mixture was allowed to cool down to RT within 30 min. Crystallization occurs at 45°C. The mixture was stirred for 16 h at RT. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 3 times with 1 mL of methylethylketone and afterwards dried for 16 h at 50°C and ca. 10 mbar vacuum. Elementary analysis of the citrate salt showed a 1:1 (monohydrate) form.

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 citrate salt (Method X1):

2-Theta in deg	**Intensity in %**
5.7	62
11.5	100
12.1	4
14.3	4
15.4	12
17.2	21
17.9	31
19.3	25
20.2	37
20.7	8
21.9	5
23.3	11
23.9	36
25.5	28

27.0	5
27.7	6
29.8	8
30.3	7

Preparation of fumarate salt of Example 1

0.5 g Example 1 (assay 91.8%) were dissolved in 15 mL of acetonitrile and 0.2 mL of water and heated at 76°C. 129 mg of fumaric acid were added at 60°C. The solution was allowed to cool down to RT within 30 min. The salt precipitated and the suspension was stirred for 16 h at RT. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 3 times with 1 mL of acetonitrile and afterwards dried for 16 h at 50°C and ca. 10 mbar vacuum. Elementary analysis of the fumarate salt showed a 1:1 (monohydrate) form.

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 fumarate salt (Method X1):

2-Theta in deg	**Intensity in %**
6.0	100
6.5	12
9.8	8
12.3	10
13.1	14
15.6	22
17.7	16
19.1	21
19.7	27
23.9	40
24.7	6
24.9	10
25.2	5
26.4	11
27.0	4

Preparation of napadisylate salt of Example 1

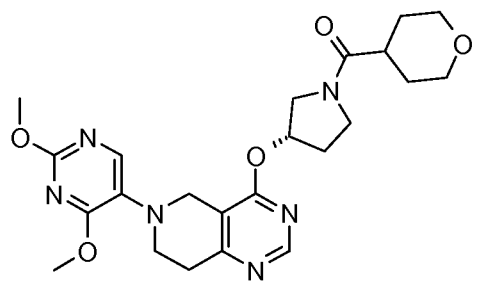
0.5 g Example 1 (assay 91.8%) were dissolved in 5 mL of ethanol absolute and 0.25 mL of water at 60°C. 250 mg of naphthalendisulfonic acid were added at 50°C and the mixture was allowed to cool down to RT within 30 min. Crystallization occurs at 40°C. The mixture was stirred for 16 h at RT. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 3

times with 1 mL of ethanol and afterwards dried for 16 h at 50°C and ca. 10 mbar vacuum. Elementary analysis of the napadisylate salt showed a 2:1 (monohydrate) form.

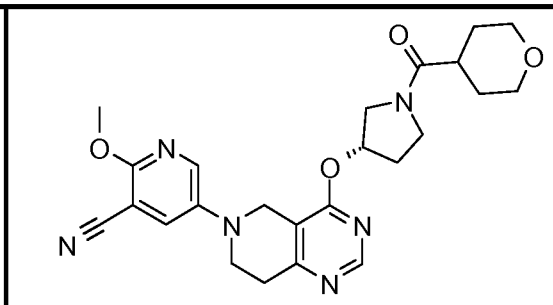
List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 1 napadisylate salt (Method X1):

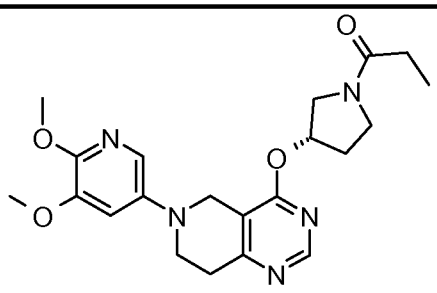
2-Theta in deg	Intensity in %
4.3	100
8.5	3
9.4	6
12.2	12
12.9	12
13.5	37
15.0	26
15.6	12
16.0	11
17.7	28
18.9	23
19.3	11
20.0	11
20.8	3
21.2	5
22.0	9
23.0	41
24.5	39
26.5	20

Examples 2-9 were prepared using procedures analogous to those used in Example 1 (method 1b) using appropriate starting materials.

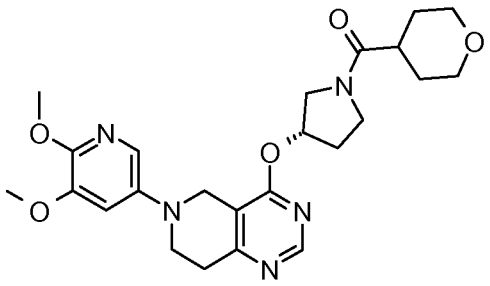
Example 2		$Rt^{(1)}$ (min.)	MS: [M+H]+
		471.3	1.21
Name: {(*S*)-3-[6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			

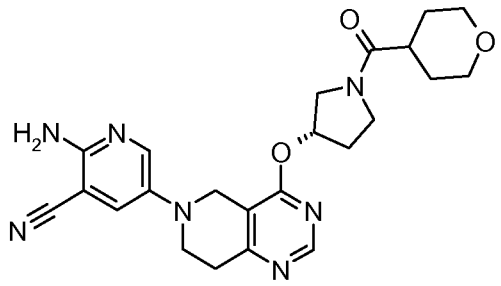
Purification method: Reverse phase method C Prepared using process step 3 of method 1b from **intermediate 8** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 1.50-1.86 (m, 4H) 2.20-2.45 (m, 2H) 2.70-2.87 (m, 1H) 2.96-2.99 (m, 2H) 3.35-4.14 (m, 18H) 5.69-5.85 (m, 1H) 7.96 (m, 1H) 8.58 (m, 1H)

Example 3		Rt(1) (min.) 1.42	MS: [M+H]+ 465.2
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using process steps 2-3 of method 1b from **intermediate 11** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H) 2.10-2.31 (m, 2H) 2.62-2.77 (m, 1H) 2.87-2.95 (m, 2H) 3.29-3.96 (m, 13H) 4.08-4.21 (m, 2H) 5.58-5.73 (m, 1H) 8.06-8.09 (m, 1H) 8.23-8.27 (m, 1H) 8.60-8.64 (m, 1H)			

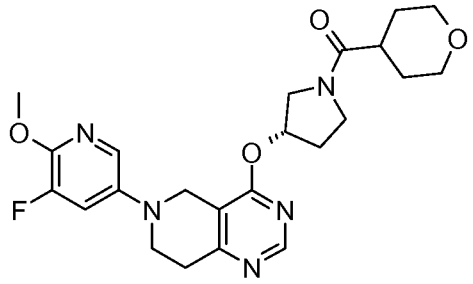
Example 4		Rt(1) (min.) 1.27	MS: [M+H]+ 414.2
Name: 1-{(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using process steps 2-3 of method 1b from **intermediate 10** and propionyl			

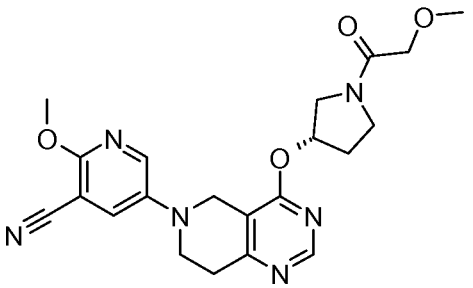
chloride
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.10-1.20 (m, 3H) 2.19-2.49 (m, 4H) 3.02-3.08 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.56-3.68 (m, 2H) 3.72-3.90 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.07-4.12 (m, 2H) 5.75-5.78 (m, 1H) 6.89-7.01 (m, 1H) 7.44-7.46 (m, 1H) 8.60-8.62 (m, 1H)

Example 5		Rt(1) (min.) 1.25	MS: [M+H]+ 470.2
Name: {(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using process steps 2-3 of method 1b from **intermediate 10** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.56-1.68 (m, 2H) 1.88-2.00 (m, 2H) 2.20-2.38 (m, 2H) 2.53-2.70 (m, 1H) 3.05-3.10 (m, 2H) 3.39-3.54 (m, 4H) 3.59-3.82 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 4H) 5.62-5.78 (m, 1H) 6.89-6.90 (m, 1H) 7.40-7.43 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H)			

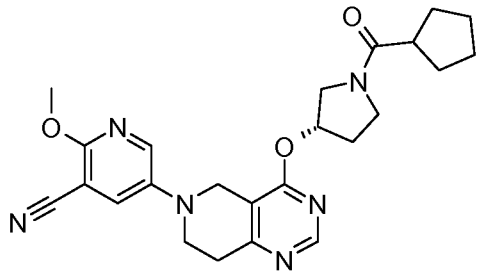
Example 6		Rt(1) (min.) 1.10	MS: [M+H]+ 450.2
Name: 2-Amino-5-{4-[(*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile Prepared using process step 3 of method 1b from **intermediate 9** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
Purification method: 1- Normal phase chromatography CH_2Cl_2 / MeOH as solvent 2- Reverse phase method A			

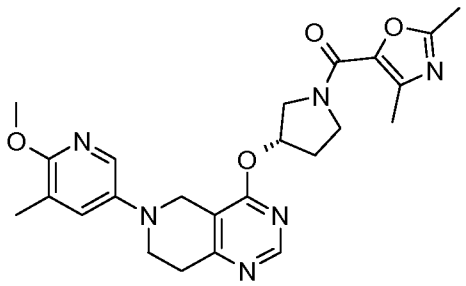
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.45-1.75 (m, 2H) 1.86-2.02 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 2H) 2.50-2.75 (m, 1H) 3.02-3.09 (m, 2H) 3.38-4.20 (m, 12H) 4.96 (s, 1H) 5.70-5.78 (m, 1H) 7.39 (m, 1H) 8.13-8.14 (m, 1H) 8.62-8.64 (m, 1H)

Example 7		Rt(1) (min.) 1.41	MS: [M+H]+ 458.1
Name: {(*S*)-3-[6-(5-Fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Biotage 11g KP-NH cartridge eluting with Heptane / EtOAc 100/0 to 0/100 Prepared using process steps 2-3 of method 1b from **intermediate 12** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 1.56-1.74 (m, 2H) 1.87-2.02 (m, 2H) 2.19-2.42 (m, 2H) 2.51-2.74 (m, 1H) 3.01-3.09 (m, 2H) 3.39-4.20 (m, 15H) 5.70-5.79 (m, 1H) 7.13-7.20 (m, 1H) 7.63-7.69 (m, 1H) 8.59-8.66 (m, 1H)			

Example 8		Rt(1) (min.) 1.35	MS: [M+H]+ 425.1
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(2-methoxy-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using process steps 2-3 of method 1b from **intermediate 11** and methoxy acetyl chloride			

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11-2.32 (m, 2H) 2.88-2.95 (m, 2H) 3.26-3.32 (m, 3H) 3.46-3.84 (m, 6H) 3.91-3.95 (m, 3H) 3.98-4.08 (m, 2H) 4.13-4.19 (m, 2H) 5.59-5.71 (m, 1H) 8.07-8.10 (m, 1H) 8.25-8.28 (m, 1H) 8.61-8.62 (m, 1H)

Example 9		Rt(8) (min.) 3.79	MS: [M+H]+ 449.1
Name: 5-[4-((*S*)-1-Cyclopentanecarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-2-methoxy-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using process steps 2-3 of method 1b from **intermediate 11** and cyclopentanecarbonyl chloride			



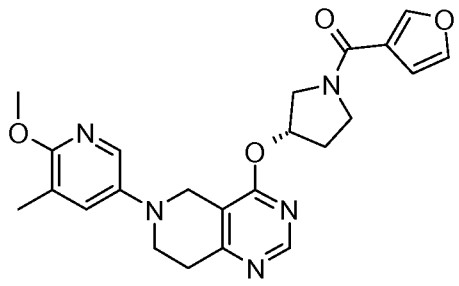
Example 10: (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone

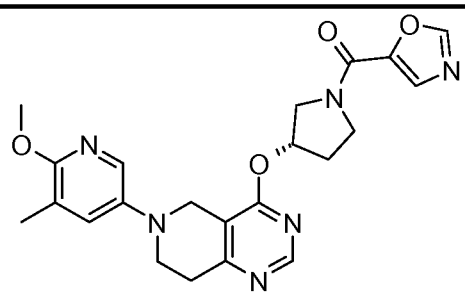
Step 1

A mixture of 2,4-dimethyl-oxazole-5-carboxylic acid (36.4 mg, 0.258 mmol), HTBU (98 mg, 0.258 mmol), DIPEA (86µl, 0.49 mmol) in DMF (5 mL) was stirred at rt for 20 min. then a solution of 6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (prepared in example 1, method 1b, step 2) (80 mg, 0.23 mmol) and DIPEA (86µl, 0.49 mmol) in DMF (0.4 mL) was added. The reaction mixture was stirred 30 min at rt. The reaction mixture was directly purified by preparative reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions over PL-HCO_3 MP gave (2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone (91 mg, 84% yield) as a white

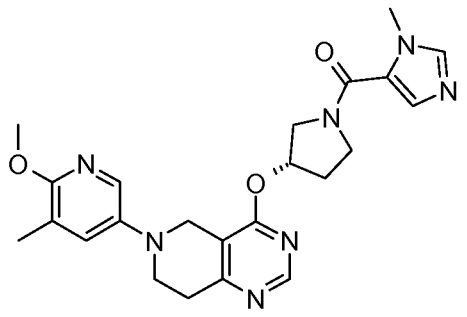
lyophilized powder. ^{1}H-NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.27-2.52 (m, 8H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.44-3.55 (m, 2H) 3.70-4.26 (m, 9H) 5.76-5.92 (m, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.64 (br. s., 1H) 8.55-8.62 (m, 1H), LCMS: [M+H]+=465.2, Rt $^{(1)}$= 1.51min.

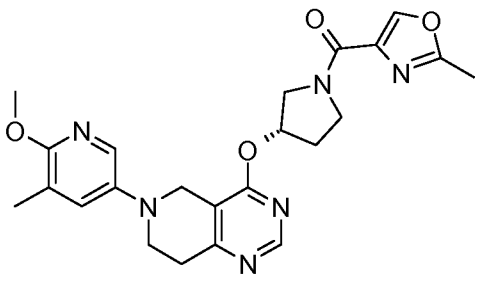
Examples 11-49 and 51-53 were prepared using procedures analogous to those used in Example 10, step 1 using appropriate starting materials.

Example 11		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.57	MS: [M+H]+ 436.2
Name: Furan-3-yl-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using furan-3-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.45 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.45-3.54 (m, 2H) 3.72-4.21 (m, 9H) 5.79-5.86 (m, 1H) 6.78-6.82 (m, 1H) 7.37-7.44 (m, 1H) 7.56-7.61 (m, 1H) 7.61-7.69 (m, 1H) 8.01-8.12 (m, 1H) 8.54-8.62 (m, 1H)			

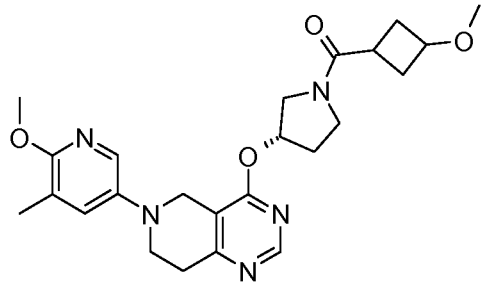
Example 12		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.36	MS: [M+H]+ 437.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using oxazole-5-carboxylic acid			

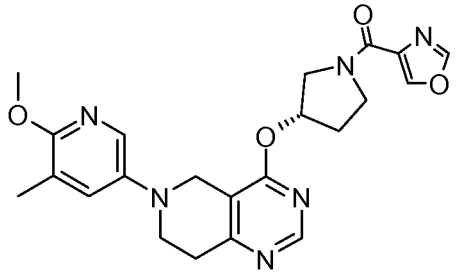
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.39 (m, 1H) 2.41-2.50 (m, 1H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.76-4.32 (m, 9H) 5.79-5.94 (m, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.62-7.66 (m, 1H) 7.75-7.82 (m, 1H) 8.34-8.40 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)

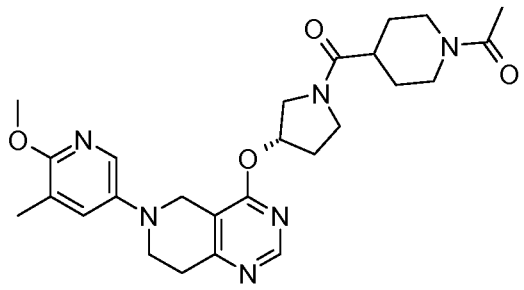
Example 13		Rt(1) (min.) 1.13	MS: [M+H]+ 450.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 3-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.45 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.43-3.55 (m, 2H) 3.74-4.24 (m, 12H) 5.82 (br. s., 1H) 7.35-7.56 (m, 2H) 7.66 (m, 1H) 7.76 (br. s., 1H) 8.55-8.60 (m, 1H)			

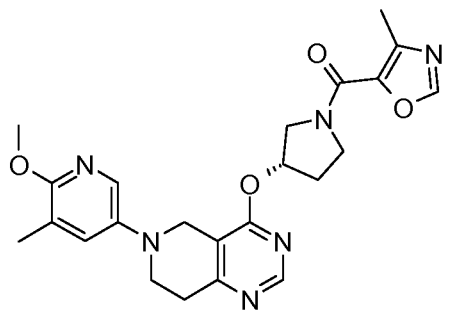
Example 14		Rt(1) (min.) 1.49	MS: [M+H]+ 451.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 2-methyl-oxazole -4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 2H) 2.43-2.50 (m, 3H) 2.95-3.02 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 2H) 3.72-4.33 (m, 9H) 5.78-5.89 (m, 1H) 7.37-			

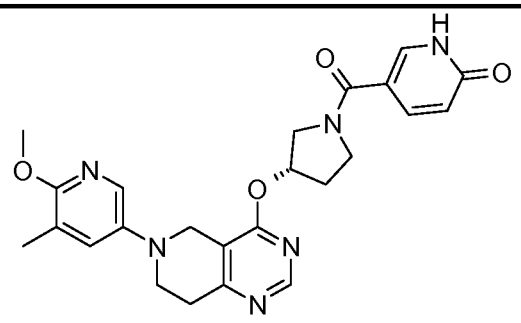
7.43 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 8.25-8.31 (m, 1H) 8.57-8.60 (m, 1H)

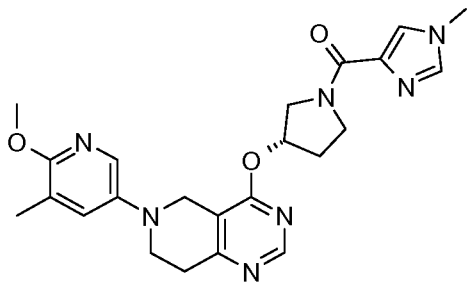
Example 15		Rt(1) (min.) 1.53	MS: [M+H]+ 454.2
Name: (3-Methoxy-cyclobutyl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 3-methoxy-cyclobutanecarboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 1.99-2.55 (m, 9H) 2.78-2.95 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 2H) 3.20-3.23 (m, 3H) 3.47-3.52 (m, 2H) 3.52-4.10 (m, 10H) 5.73-5.81 (m, 1H) 7.38-7.42 (m, 1) 7.63-7.67 (m, 1H) 8.57 (s, 1H)			

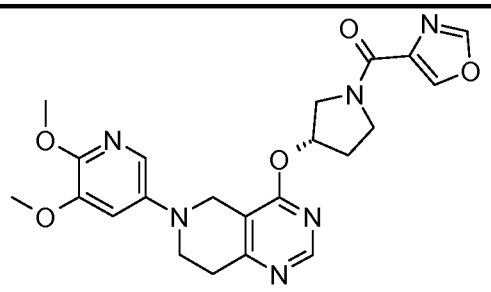
Example 16		Rt(1) (min.) 1.41	MS: [M+H]+ 437.2
Name: ({(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using oxazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.29-2.37 (m, 1H) 2.37-2.44 (m, 1H) 2.94-3.03 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 2H) 3.75-4.38 (m, 9H) 5.79-5.89 (m, 1H) 7.38-7.42 (m, 1H) 7.62-7.66 (m, 1H) 8.19-8.26 (m, 1H) 8.44-8.48 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

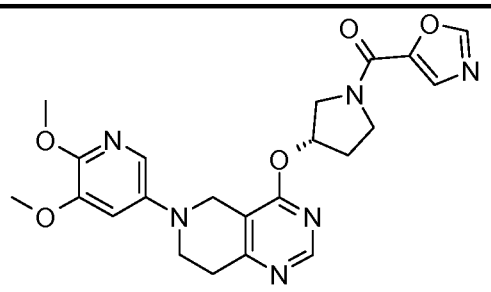
Example 17		Rt(1) (min.) 1.35	MS: [M+H]+ 495.2
Name: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 1-acetyl-piperidine-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR ((400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 1.49-1.89 (m, 4H) 2.06-2.13 (m, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.23-2.43 (m, 2H) 2.61-2.93 (m, 2H) 2.95-3.04 (m, 2H) 3.15-3.25 (m, 1H) 3.42-3.53 (m, 2H) 3.55-4.12 (m, 10H) 4.46-4.59 (m, 1H) 5.74-5.86 (m, 1H) 7.38-7.45 (m, 1H) 7.62-7.67 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

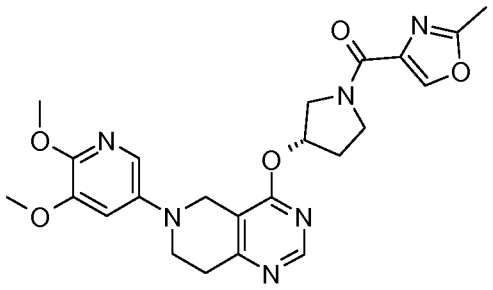
Example 18		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 451.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.29-2.47 (m, 5H) 2.95-3.3.03 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.73-4.30 (m, 9H) 5.79-5.90 (m, 1H) 7.41 (m, 1H) 7.65 (br.s., 1H) 8.19-8.24 (m, 1H) 8.55-8.61 (m, 1H)			

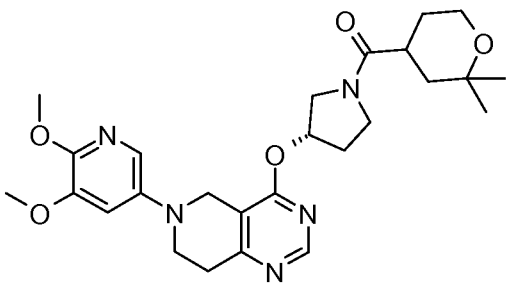
Example 19		Rt(1) (min.) 1.25	MS: [M+H]+ 463.1
Name: 5-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-one			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 6-oxo-1,6-dihydro-pyridine-3-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.19 (s, 3H) 2.30-2.40 (m, 2H) 2.95-3.05 (m, 2H) 3.45-3.55 (m, 2H) 3.74-4.22 (m, 9H) 5.73-5.85 (m, 1H) 6.50-6.56 (m, 1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 1H) 7.78-7.90 (m, 2H) 8.50-8.60 (m, 1H)			

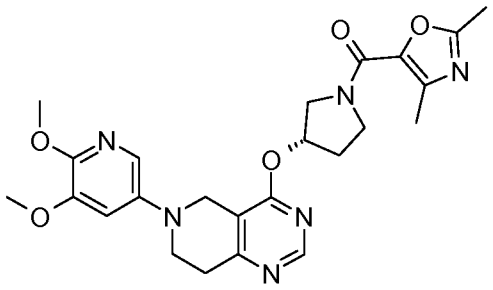
Example 20		Rt(1) (min.) 1.22	MS: [M+H]+ 450.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 1-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.28-2.41 (m, 2H) 2.94-3.02 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.73-4.35 (m, 12H) 5.80-5.85 (m, 1H) 7.38-7.43 (m, 1H) 7.60-7.69 (m, 3H) 8.55-8.61 (m, 1H)			

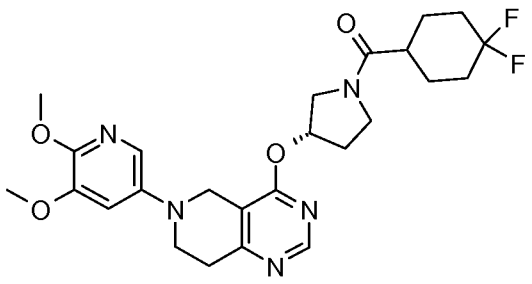
Example 21		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.23	MS: [M+H]+ 453.1
Name: {(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone			
Purification method: Normal phase chromatography with EtOAc / MeOH as solvent Prepared using **intermediate 10** and method 1b of process step 2 of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using oxazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10 - 2.37 (m, 2 H) 2.81 – 2.99 (m, 2 H) 3.46 – 4.27 (m, 14 H) 5.58 – 5.77 (m, 1 H) 7.08 – 7.20 (m, 1 H) 7.30 – 7.42 (m, 1 H) 8.43 – 8.54 (m, 1 H) 8.55 – 8.69 (m, 2 H)			

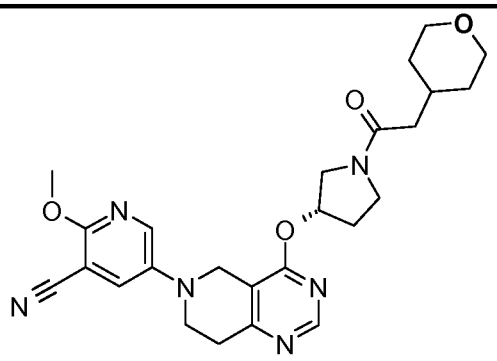
Example 22		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.18	MS: [M+H]+ 453.1
Name: {(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 10** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 373K) δ ppm 2.22 – 2.42 (m, 2 H) 2.80-3.00 (m, 2 H) 3.50 – 4.30 (m, 14 H) 5.63 – 5.83 (m, 1 H) 7.06 – 7.09 (m, 1 H) 7.38 – 7.40 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H)			

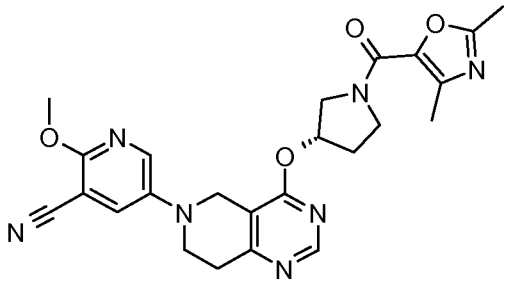
Example 23		Rt(1) (min.) 1.3	MS: [M+H]+ 467.2
Name: {(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 10** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 2-methyl-oxazole -4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11 - 2.36 (m, 2 H) 2.40 – 2.44 (m, 3 H) 2.81 - 2.97 (m, 2 H) 3.40 - 4.28 (m, 14 H) 5.62 – 5.78 (m, 1 H) 7.11 – 7.21 (m, 1 H) 7.29 – 7.41 (m, 1 H) 8.42 – 8.52 (m, 1 H) 8.59 – 8.67 (m, 1 H)			

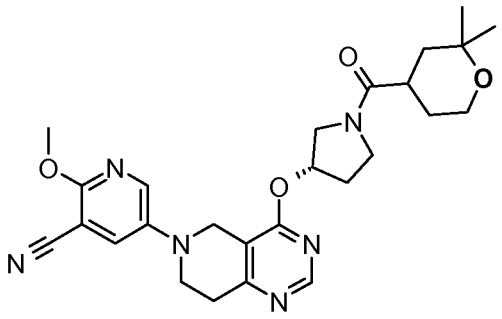
Example 24		Rt(1) (min.) 1.38	MS: [M+H]+ 498.3
Name: {(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 10** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.97 - 1.24 (m, 6 H) 1.28 - 1.58 (m, 4 H) 2.08 - 2.34 (m, 2 H) 2.72 - 2.97 (m, 3 H) 3.43 - 4.12 (m, 16 H) 5.55 – 5.76 (m, 1 H) 7.14 – 7.20 (m, 1 H) 7.31- 7.37 (m, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H)			

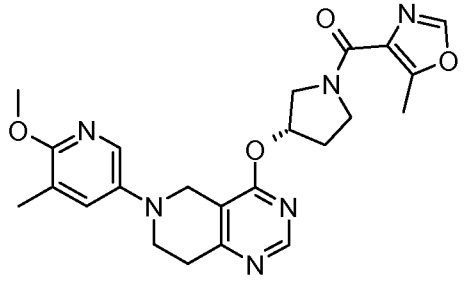
Example 25		Rt(1) (min.) 1.32	MS: [M+H]+ 481.2
Name: {(*S*)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 10** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11 - 2.48 (m, 8 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 3.43 - 4.18 (m, 14 H) 5.56 – 5.89 (m, 1 H) 7.12-7.20 (m, 1 H) 7.32-7.40 (m, 1 H) 8.57-8.67 (m, 1 H)			

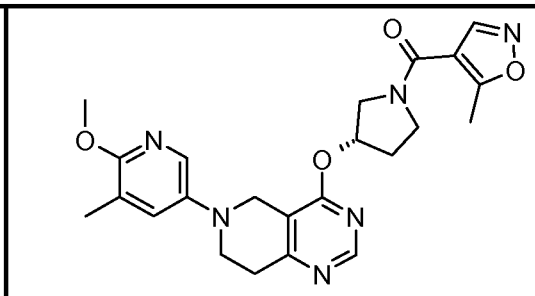
Example 26		Rt(1) (min.) 1.57	MS: [M+H]+ 504.3
Name: (4,4-Difluoro-cyclohexyl)-{(*S*)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 10** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 4,4-difluoro-cyclohexanecarboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.49 – 2.35 (m, 10 H) 2.61 - 2.67 (m, 1 H) 2.84 – 2.99 (m, 2 H) 3.42 – 3.83 (m, 12 H) 4.00 - 4.19 (m, 2 H) 5.57 – 5.78 (m, 1 H) 7.11 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 – 7.43 (m, 1 H) 8.52 – 8.68 (m, 1 H)			

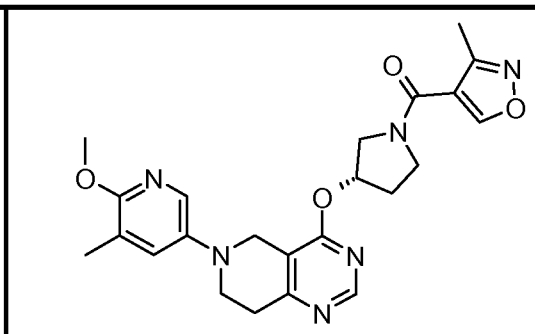
Example 27		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.46	MS: [M+H]+ 479.2
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 11** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using (tetrahydro-pyran-4-yl)-acetic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.11-1.28 (m, 2H) 1.49-1.64 (m, 2H) 1.87-1.99 (m, 1H) 2.07-2.29 (m, 4H) 2.86-2.95 (m, 2H) 3.19-3.30 (m, 2H) 3.42-3.88 (m, 8H) 3.90-3.96 (m, 3H) 4.09-4.19 (m, 2H) 5.57-5.70 (m, 1H) 8.07-8.11 (m, 1H) 8.22-8.28 (m, 1H) 8.58-8.65 (m, 1H)			

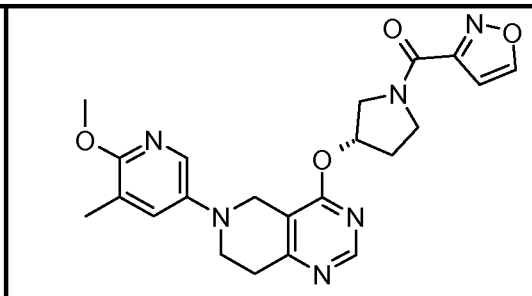
Example 28		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.51	MS: [M+H]+ 476.2
Name: 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazole-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 11** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 2,4-dimethyl-oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.16-2.46 (m, 5H) 2.30 (s, 3H) 2.85-2.96 (m, 2H) 3.50-4.20 (m, 8H) 3.92 (s, 3H) 5.64-5.80 (m, 1H) 8.04-8.12 (m, 1H) 8.22-8.30 (m, 1H) 8.62 (s, 1H)			

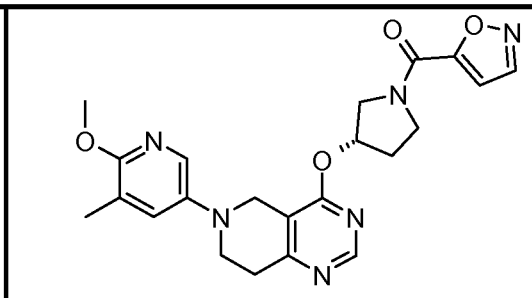
Example 29		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 493.2
Name: 5-{4-[(*S*)-1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 11** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.00-1.24 (m, 6H) 1.28-1.73 (m, 4H) 2.10-2.34 (m, 2H) 2.62-2.97 (m, 3H) 3.43-3.84 (m, 8H) 3.94 (s, 3H) 4.09-4.20 (m, 2H) 5.58-5.75 (m, 1H) 8.05-8.11 (m, 1H) 8.20-8.29 (m, 1H) 8.59-8.65 (m, 1H)			

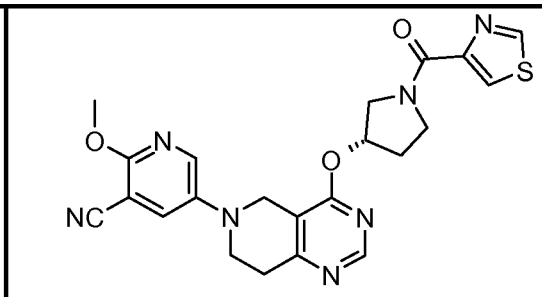
Example 30		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.55	MS: [M+H]+ 451.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 5-methyl-oxazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10-2.32 (m, 2H) 2.13 (s, 3H) 2.52.2.54 (m, 3H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.42-3.50 (m, 2H) 3.61-4.22 (m, 6H) 3.81(s, 3H) 5.64-5.72 (m, 1H) 7.41-7.45 (m, 1H) 7.67-7.71 (m, 1H) 8.27-8.33 (m, 1H) 8.59-8.64 (m, 1H)			

Example 31		Rt(1) (min.) 1.53	MS: [M+H]+ 451.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 5-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10-2.31(m, 2H) 2.14 (s, 3H) 2.54-2.59 (m, 3H) 2.83-2.97 (m, 2H) 3.41-3.53 (m, 2H) 3.59-4.15 (m, 6H) 3.81 (s, 3H) 5.65-5.73 (m, 1H) 7.40-7.48 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.56-8.66 (m, 1H) 8.83-8.95 (m, 1H)			

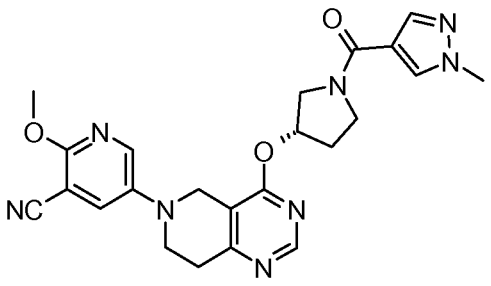
Example 32		Rt(1) (min.) 1.53	MS: [M+H]+ 451.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.08-2.37 (m, 8H) 2.82-2.95 (m, 2H) 3.40-3.53 (m, 2H) 3.55-4.16 (m, 9H) 5.65-5.75 (m, 1H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.68-7.73 (m, 1H) 8.57-8.65 (m, 1H) 9.28-9.40 (m, 1H)			

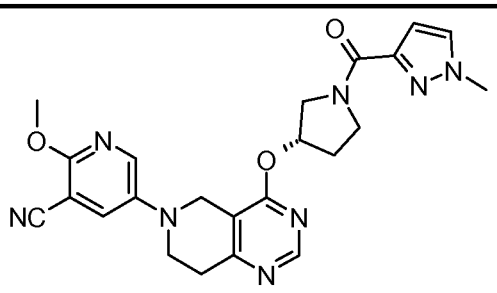
Example 33		Rt(1) (min.) 1.59	MS: [M+H]+ 437.2
Name: Isoxazol-3-yl-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using isoxazole-3-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.13 (m, 3H) 2.21-2.31 (m, 2H) 2.86-2.94 (m, 2H) 3.43-3.50 (m, 2H) 3.66-4.15 (m, 9H) 5.67-5.73 (m, 1H) 6.84-6.91 (m, 1H) 7.42-7.46 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.57-8.64 (m, 1H) 9.05-9.13 (m, 1H)			

Example 34		Rt(1) (min.) 1.5	MS: [M+H]+ 437.2
Name: Isoxazol-5-yl-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using isoxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.08-2.16 (m, 3H) 2.19-2.36 (m, 2H) 2.85-2.95 (m, 2H) 3.42-3.49 (m, 2H) 3.66-4.23 (m, 9H) 5.66-5.78 (m, 1H) 7.06-7.13 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.68-7.74 (m, 1H) 8.59-8.64 (m, 1H) 8.73-8.79 (m, 1H)			

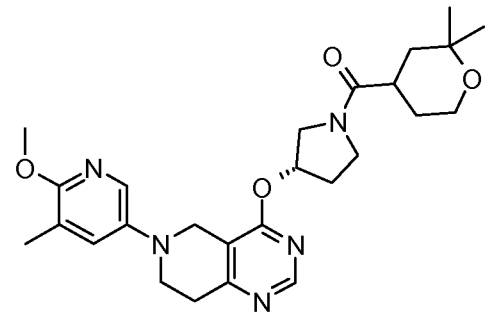
Example 35		Rt(1) (min.) 1.5	MS: [M+H]+ 464.1

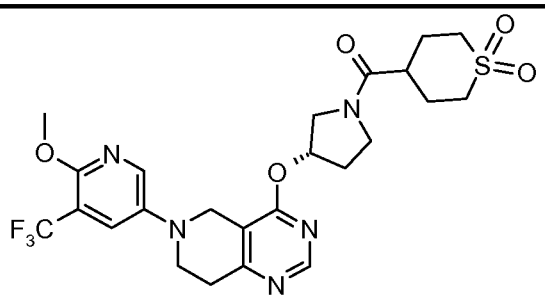
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(thiazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 11** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using thiazole-4-carboxylic acid
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.30-2.37 (m, 2H) 3.07-3.12 (m, 2H) 3.46-3.53 (m, 2H) 3.81-4.43 (m, 9H) 5.80-5.85 (m, 1H) 7.55-7.59 (m, 1H) 8.09-8.13 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.63-8.69 (m, 1H) 8.75-8.85 (m, 1H)

Example 36		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.35	MS: [M+H]+ 461.2
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 11** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 1-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.24-2.47 (m, 2H) 3.03-3.17 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 2H) 3.87-4.20 (m, 12H) 5.75-5.85 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.73-7.90 (m, 2H) 8.09-8.14 (m, 1H) 8.61-8.68 (m, 1H)			

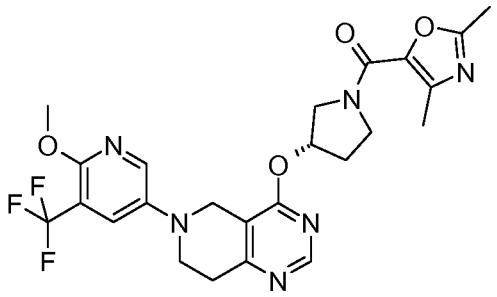
Example 37		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 461.2

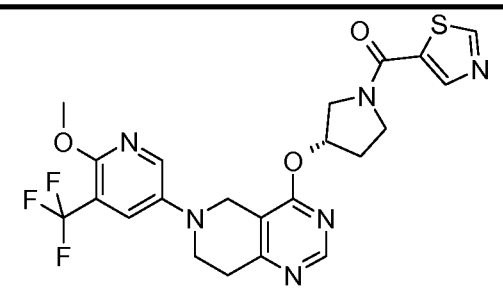
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 11** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.24-2.41 (m, 2H) 3.07-3.14 (m, 2H) 3.44-3.58 (m, 2H) 3.74-4.44 (m, 12H) 5.77-5.86 (m, 1H) 6.78-6.84 (m, 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.54-7.59 (m, 1H) 8.08-8.14 (m, 1H) 8.63-8.70 (m, 1H)

Example 38		Rt(1) (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 482.3
Name: (2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.02-1.21 (m, 6H) 1.27-1.71 (m, 4H) 2.08-2.32 (m, 5H) 2.67-2.94 (m, 3H) 3.41-4.08 (m, 13H) 5.60-5.73 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.65-7.72 (m, 1H) 8.58-8.65 (m, 1H)			

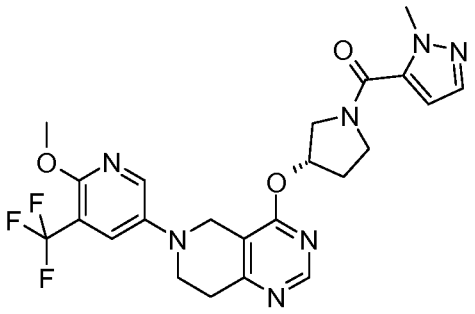
Example 39		Rt(1) (min.) 1.60	MS: [M+H]+ 556.1
Name: (1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			

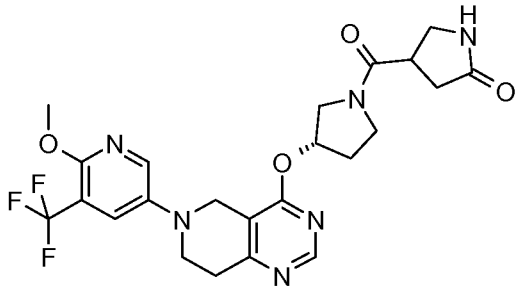
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-carboxylic acid
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.90 - 2.37 (m, 6 H) 2.72 - 3.27 (m, 7 H) 3.43 - 3.81 (m, 6 H) 3.89 - 3.97 (m, 3 H) 4.13 - 4.20 (m, 2 H) 5.61 - 5.75 (m,1 H) 7.80 - 7.86 (m, 1 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H)

Example 40		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.77	MS: [M+H]+ 519.2
Name: (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1of **example 10** using 2,4-dimethyl-oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.13-2.45 (m, 8H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.54-4.21 (m, 11H) 5.64-5.79 (m, 1H) 7.81-7.85 (m, 1H) 8.218-8.22 (m.,1H) 8.61-8.65 (m, 1H)			

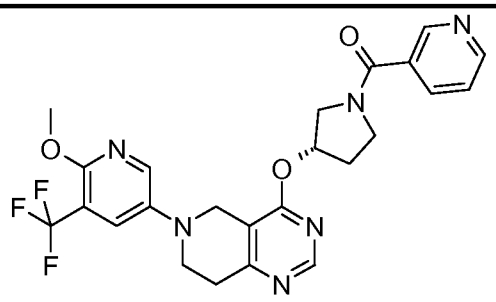
Example 41		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.69	MS: [M+H]+ 507.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-5-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A			

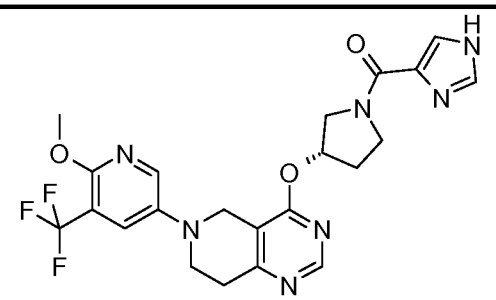
Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1of **example 10** using thiazole-5-carboxylic acid
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15-2.42 (m, 2H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.53-3.61 (m, 2H) 3.67-4.11 (m, 7 H) 4.15-4.24 (m, 2H) 5.67-5.79 (m, 1H) 7.81-7.88 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.35-8.45 (m, 1H) 8.60-8.66 (m, 1H) 9.22-9.29 (m, 1H)

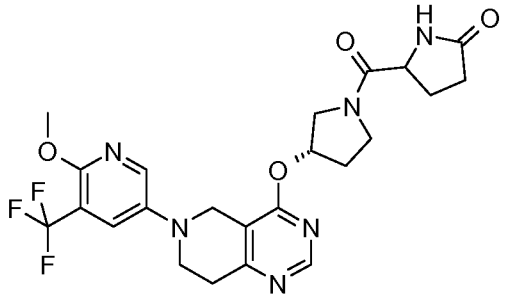
Example 42		Rt(1) (min.) 1.74	MS: [M+H]+ 504.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15-2.35 (m, 2H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.51 – 4.13 (m, 12 H) 4.13-4.25 (m, 2H) 5.63-5.74 (m, 1H) 6.63-6.74 (m, 1H) 7.43-7.52 (m, 1H) 7.81-7.89 (m, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 8.57-8.67 (m, 1H)			

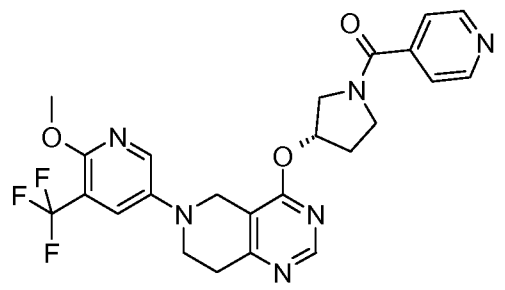
Example 43		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 507.2
Name: 4-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-pyrrolidin-2-one			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1of **example 10** using 5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid			

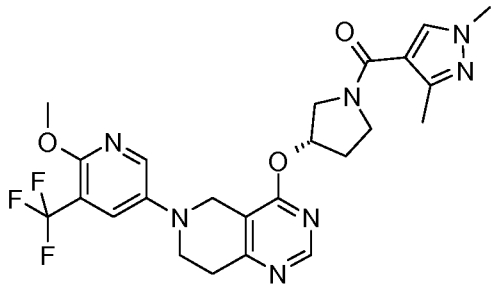
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10-2.43 (m, 4H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.35-3.79 (m, 9H) 3.90-3.94 (m, 3H) 4.15-4.20 (m, 2H) 5.60-5.73 (m, 1H) 7.53-7.62 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 8.17-8.22 (m, 1H) 8.60-8.64 (m, 1H)

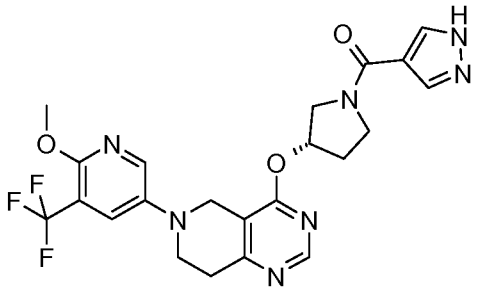
Example 44		Rt(1) (min.) 1.63	MS: [M+H]+ 501.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyridin-3-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using nicotinic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11-2.37 (m, 2H) 2.87-2.99 (m, 2H) 3.51-4.13 (m, 9H) 4.13-4.29 (m, 2H) 5.60-5.75 (m, 1H) 7.43-7.53 (m, 1H) 7.81-8.04 (m, 2H) 8.17-8.28 (m, 1H) 8.53-8.82 (m, 3H)			

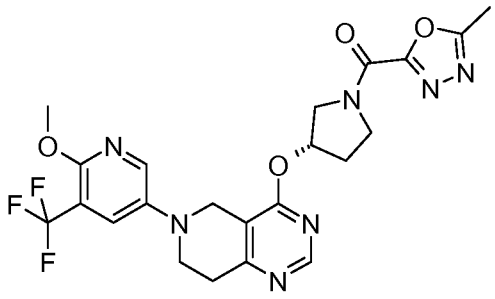
Example 45		Rt(1) (min.) 1.36	MS: [M+H]+ 490.2
Name: (1H-Imidazol-4-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 1H-imidazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.12-2.35 (m, 2H) 2.87-2.95 (m, 2H) 3.60-4.31 (m, 11H) 5.63-5.76 (m, 1H) 7.57-7.65 (m, 1H) 7.70-7.78 (m, 1H) 7.80-7.85 (m, 1H) 8.16-8.21 (m, 1H) 8.61-8.65 (m, 1H)			

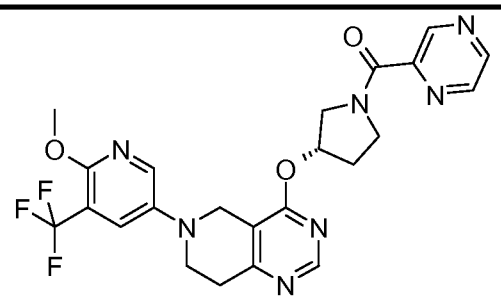
Example 46		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 507.2
Name:5-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-pyrrolidin-2-one			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1of **example 10** using 5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.78-2.40 (m, 6H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.43-3.86 (m, 6H) 3.90-3.94 (m, 3H) 4.15-4.20 (m, 2H) 4.30-4.45 (m, 1H) 5.60-5.75 (m, 1H) 7.70-7.89 (m, 2H) 8.16-8.22 (m, 1H) 8.61-8.63 (m, 1H)			

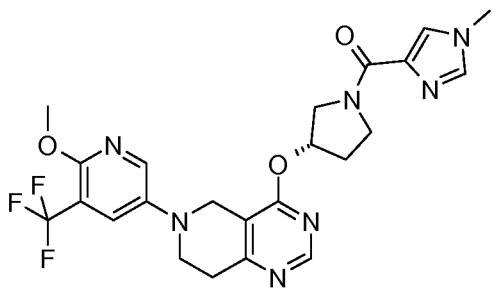
Example 47		Rt(1) (min.) 1.61	MS: [M+H]+ 501.2
Name:{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyridin-4-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using isonicotinic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.12-2.36 (m, 2H) 2.86-2.99 (m, 2H) 3.46-3.81 (m, 5H) 3.84-4.13 (m, 4H) 4.14-4.28 (m, 2H) 5.59-5.74 (m, 1H) 7.44-7.56 (m, 2H) 7.82-7.91 (m, 1H) 8.18-8.27 (m, 1H) 8.52-8.72 (m, 3H)			

Example 48		Rt(1) (min.) 1.62	MS: [M+H]+ 518.2
Name: (1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1of **example 10** using 1,3,-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.13-2.35 (m, 5H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.53-4.06 (m, 12H) 4.14-4.22 (m, 2H) 5.64-5.72 (m, 1H) 7.80-7.88 (m, 1H) 7.99-8.11 (m, 1H) 8.16-8.22 (m, 1H) 8.58-8.66 (m, 1H)			

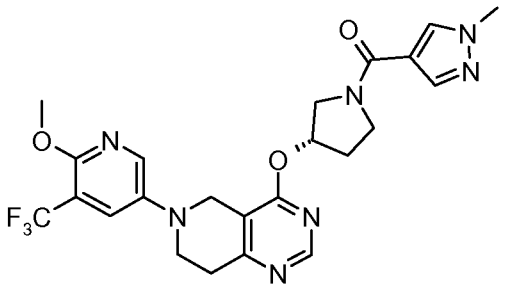
Example 49		Rt(1) (min.) 1.51	MS: [M+H]+ 490.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1H-pyrazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1of **example 10** using 1H-pyrazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.12-2.39 (m, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.43-4.11 (m, 9H) 4.12-4.22 (m, 2H) 5.63-5.79 (m, 1H) 7.78-7.94 (m, 2H) 8.10-8.25 (m, 3H) 8.59-8.68 (m, 1H)			

Example 51		Rt(1) (min.) 1.72	MS: [M+H]+ 506.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 5-methyl-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxylic acid			

Example 52		Rt(1) (min.) 1.71	MS: [M+H]+ 502.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyrazin-2-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using pyrazine-2-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15-2.36 (m, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.52-3.64 (m, 2H) 3.66-4.11 (m, 7H) 4.12-4.24 (m, 2H) 5.67-5.75 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 8.56-8.80 (m, 3H) 8.97-9.02 (m, 1H)			

Example 53		Rt(1) (min.) 1.45	MS: [M+H]+ 504.2

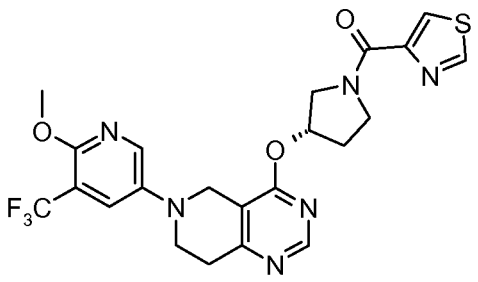
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 13** and process step 2, method 1b of **example 1** followed by process step 1 of **example 10** using 1-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6, 298K) δ ppm 2.07 - 2.36 (m, 2 H) 2.82 – 3.05 (m, 2 H) 3.20 - 4.43 (m, 14 H) 5.60 – 5.74 (m, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 7.78 – 7.87 (m, 1 H) 8.14 – 8.21 (m, 1 H) 8.59 – 8.66 (m, 1 H)

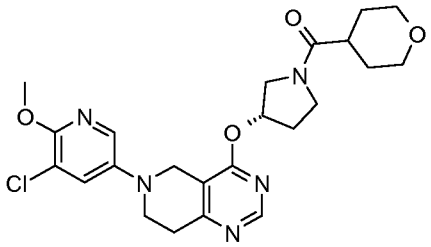


Example 54: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone

To a mixture of 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (prepared using step 1, example 91 from **intermediate 13**) (44 mg, 0.11 mmol), 1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (15 mg, 0.12 mmol), benztriazol-1-ol (19 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added EDC (34 mg, 0.18 mmol) and the resulting mixture was stirred at rt for 18h. Partitioned between CH_2Cl_2 (10 mL) and sat. $NaHCO_3$(aq) (2.0 mL) and the organic layer separated by filtering through a phase separation tube. Concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography through Biotage® amino silica gel eluting with cyclohexane / EtOAc, 100/0 to 0/100 to give {(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone as a white lyophilized powder (44 mg, 75% yield). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.26-2.45 (m, 2H) 3.04-3.10 (m, 2H) 3.49-3.57 (m, 2H) 3.89-4.00 (m, 7H) 4.01 (s, 3H) 4.10-4.18 (m, 2H) 5.78-5.83 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 7.76-7.89 (m, 2H) 8.04-8.07 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H) MS: $[M+H]^+$=504.2, Rt $^{(3)}$= 1.59 min.

Example 55 was prepared using procedures analogous to those used in example 54 using appropriate starting materials.

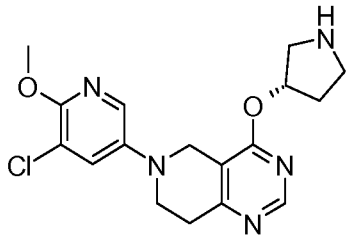
Example 55	Structure	$Rt^{(1)}$ (min.)	MS: [M+H]+
		1.77	507.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-methanone			
Purification method: Flash chromatography on Biotage amino silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc 100/0 to 0/100 Prepared using thiazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.29-2.40 (m, 2H) 3.05-3.12 (m, 2H) 3.49-3.56 (m, 2H) 3.80-4.45 (m, 9H) 5.80-5.86 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 8.04-8.18 (m, 1H) 8.21-8.25 (m, 1H) 8.64-8.68 (m, 1H) 8.79-8.84 (m, 1H)			



Example 56: {(*S*)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

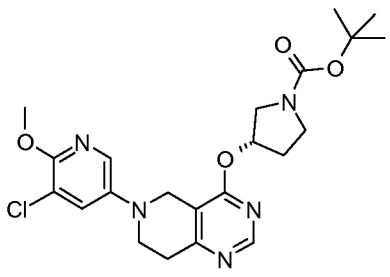
To a 6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (97 mg, 0.196 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added the acid chloride tetrahydo-2H-pyran-4-carbonyl chloride (36.7 mg, 0.235 mmol) and triethylamine (0.035 mL, 0.254 mmol) at temperature between 0-10°C. The reaction mixtue was stirred at ~3°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under vacuum. Purification by preparative reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions over

PL-HCO_3 MP gave {(*S*)-3-[6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone (38 mg, 41% yield) as a white lyophilized powder. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298 K) δ ppm 1.56-1.68 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 2H) 2.50-2.72 (m, 1H) 3.05-3.13 (m, 2H) 3.38-4.16 (m, 16H) 5.70-5.78 (m, 1H) 7.42-7.45 (m, 1H) 7.78-7.81 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=474.2, Rt $^{(2)}$= 1.52min.



6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

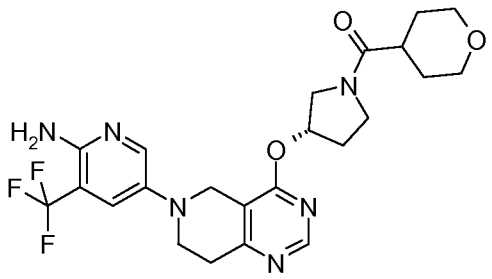
(*S*)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (766.2 mg, 1.66 mmol) was dissolved in a TFA / CH_2Cl_2 (1/2) solution and stirred at rt for 1h. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was diluted with CH_2Cl_2, the organic layer washed with NaOH 1N then brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give 6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine. LCMS: $[M+H]^+$=362.1, Rt $^{(3)}$= 1.28min.



(S)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

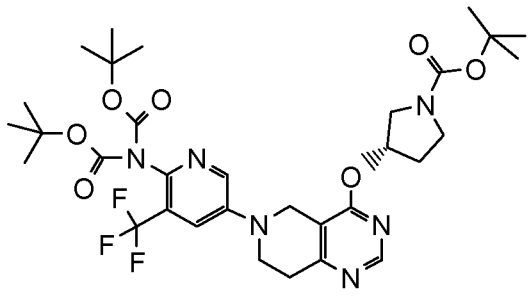
X-Phos (0.073 g, 0.154 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.100 g, 0.110 mmol), NaOtBu (0.395 g, 4.11 mmol) and 5-bromo-3-chloro-2-methoxy-pyridine (0.732 g, 3.29 mmol) were combined and flushed under a stream of argon for 10 min. To this mixture, a solution of (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 7**) (2.15 g, 6.72 mmol) in THF (6 mL) was added at rt and the reaction mixture

was stirred at 90°C for 3h. The reaction was cooled down to rt, EtOAc was added, the mixture filtered through a celite pad and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /MeOH 99/1 to 95/5) gave (*S*)-3-[6-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as yellow foam (0.766 g, 60% yield). LCMS: $[M+H]^+$=462.1, Rt $^{(3)}$= 1.84 min



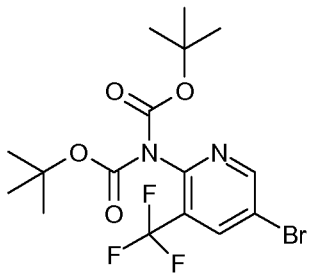
Example 57: {(*S*)-3-[6-(6-Amino-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

To a solution of (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1 (120 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL), was added TFA (2.0 mL) and the mixture stood at rt for 1h. Concentrated *in vacuo* and eluted through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give 5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amine (61 mg, 90% yield). 5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amine (30 mg, 0.079 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and was added simultaneously portionwise with sat.$NaHCO_3$(aq) (2.0 mL) to a vigorously stirring solution of tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl chloride (15 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at rt. The resulting biphasic mixture was stirred at rt for 1h. Diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and the organic layer was separated by filtering through a phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give {(*S*)-3-[6-(6-amino-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone as a pale yellow powder (19 mg, 50% yield) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 1.56-1.72 (m, 2H) 1.87-2.03 (m, 2H) 2.23-2.74 (m, 3H) 3.04-3.14 (m, 2H) 3.48-4.13 (m, 12H) 5.15-5.43 (m, 2H, Ar-NH2) 5.73-5.79 (m, 1H) 7.55-7.64 (m, 1H) 7.93-8.02 (m, 1H) 8.61-8.67 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=397.1, Rt $^{(3)}$= 1.32 min.



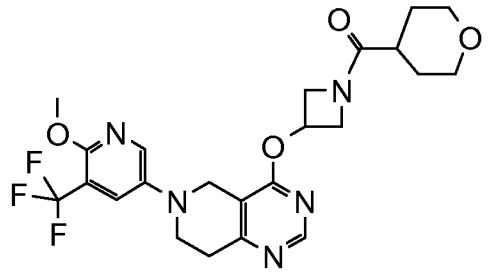
(S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate

To a glass vial was added (*S*)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 7**) (100 mg, 0.312 mmol), imidodicarbonic acid, 2-[5-bromo-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) ester (138 mg, 0.312 mmol), cesium carbonate (203 mg, 0.62 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (29 mg, 0.03 mmol), X-Phos (51 mg, 0.11 mmol) and anhydrous dioxane (2 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1h at 110°C and then stirred at room temperature for 18h. Allowed to cool and partitioned between CH_2Cl_2 (10 mL) and water (2 mL) and filtered the biphasic mixture through a celite pad. The organic layer was separated by filtering through phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) to give (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate trifluoroacetate (as a yellow gum (120 mg, 48% yield). LCMS: [M+H]+=681.5, Rt $^{(4)}$= 1.49 min.



Imidodicarbonic acid, 2-[5-bromo-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) ester

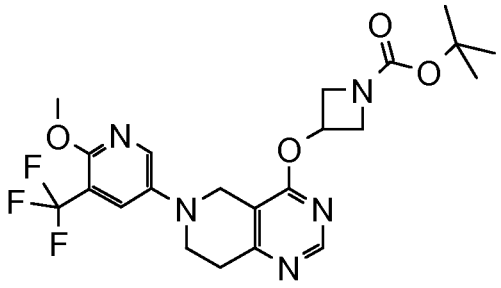
To 5-bromo-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (1.72 g, 7.14 mmol), triethylamine (0.995 mL, 7.14 mmol) and 4-dimethylaminoyridine (20 mg, 0.164 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added di-*tert*-butyl-dicarbonate (3.89 g, 17.84 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 18h. Evaporated to dryness *in vacuo* and triturated in heptane (25 mL) for 72h. The resulting precipitate was filtered and washed with heptane (10 mL) to give Imidodicarbonic acid, 2-[5-bromo-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) ester as a beige solid (2.23 g, 71% yield). ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$, 298K) 1.35 (s, 18H) 8.15 (d, 1H) 8.76 (d, 1H) LCMS: [M+H]+=441 / 443.1, Rt $^{(4)}$= 1.46 min.



Example 58: {3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

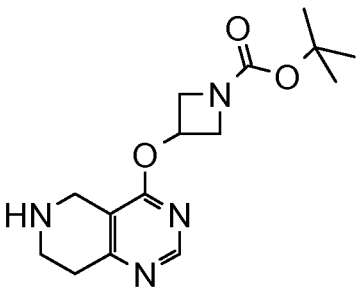
3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (186 mg, 0.312 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added TFA (1.0 mL) and the mixture stirred at room temperature for 1h. Evaporated *in vacuo* to give 4-(azetidin-3-yloxy)-(6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine ditrifluoroacetate as a brown gum (110 mg). To a vigorously stirring solution of tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl chloride (19 mg, 0.128 mmol) in CH_2Cl_2 was added simultaneously portionwise sat. $NaHCO_3$(aq) (2.0 mL) and a solution of 4-(azetidin-3-yloxy)-(6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine ditrifluoroacetate (60 mg, 0.099 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at rt. The resulting biphasic mixture was stirred vigorously at rt for 1h. Diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), the organic layer separated, dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo* and purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by eluting through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give {3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone as a yellow solid (3.0 mg, 5% yield 2nd step) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.42-1.67 (m, 4H) 2.90-2.98 (m, 2H) 3.55-3.62 (m, 2H) 3.78-4.32 (m, 13H)

4.61-4.69 (m, 1H) 5.42-5.49 (m, 1H) 7.86-7.90 (m, 1H) 8.22-8.26 (m, 1H) 8.58-8.62 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=494.6, Rt [(7)]= 0.98 min.



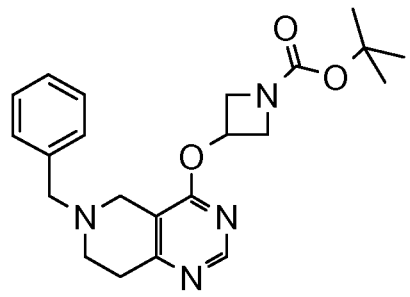
3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a glass vial was added 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (110 mg, 0.359 mmol), 5-Bromo-2-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine (92 mg, 0.359 mmol), cesium carbonate (234 mg, 0.718 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (33 mg, 0.036 mmol), X-Phos (58 mg, 0.122 mmol) and anhydrous dioxane (2.0 mL). The vial was flushed with a stream of argon for 15 sec and capped. The mixture was heated with stirring for 1.5h at 110°C and then stirred at room temperature for 18h. Diluted with CH_2Cl_2 (50 mL), filtered through a celite pad and concentrated *in vacuo*. Purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) to give the 3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester trifluoroacetate as a brown gum (186 mg, 87% yield) LCMS: [M+H]+=482.3, Rt [(7)]= 1.56 min.



3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

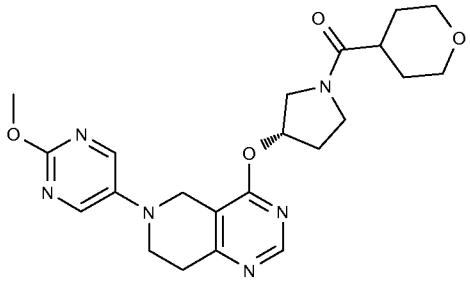
To a solution of 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (425 mg, 1.07 mmol) in MeOH (20 mL) was added 20% palladium hydroxide on carbon (90 mg) then ammonium formate (473 mg, 7.51 mmol) and the mixture heated at reflux for 1h. The reaction mixture was allowed to cool and filtered through a celite pad, washing with MeOH (20 mL) then CH_2Cl_2 (20 mL). The filtrate was evaporated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 / MeOH / 0.88 NH_4OH, 100/0/0 to 90/10/1 to give 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow gum (220 mg, 67% yield) LCMS: [M+H]+= 307.3, Rt $^{(4)}$= 0.81 min.



3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-Hydroxy-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (217 mg, 1.25 mmol) was dissolved under argon in THF (10 mL) and NaH (58 mg, 1.44 mmol) was added. The resulting suspension was stirred at rt under argon for 15 min following by the addtion of a solution of 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3d]pyrimidine (250 mg, 0.963 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 18h, quenched with water (20 mL) and diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was filtered through a phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with heptane / CH_2Cl_2, 50/50 to 0/100 then EtOAc to give 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow gum (425 mg, 111% yield) LCMS: [M+H]+= 397.4, Rt $^{(4)}$= 0.98 min.

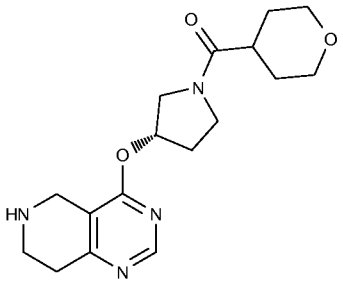
Example 59 was prepared according the general procedure described in scheme 2.



Example 59: {(*S*)-3-[6-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

Step 4

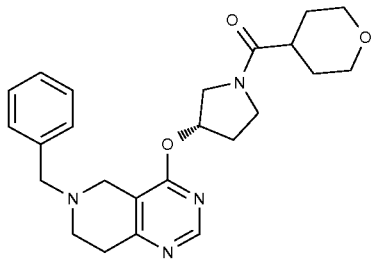
A mixture of 5-bromo-2-methoxy-pyrimidine (0.218 mmol), X-Phos (28.4 mg, 0.060 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18.2 mg, 0.020 mmol) and Cs_2CO_3 (129 mg, 0.397 mmol) was flushed with argon before the addition of a solution of (tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-methanone in dioxane (2 mL). The reaction mixture was heated at 120°C for 1h in a sealed vial, cooled down to rt and filtered over Hyflo, The recovered organic phase was washed with $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Purification by preparative reverse phase Gilson HPLC and neutralization of the combined fractions by passing through a SCX-2 cartridge (The cartridge was washed with acetonitrile, CH_2Cl_2 and MeOH, then a solution of NH_3 in MeOH 3.5 N was used to released the expected product) gave {(*S*)-3-[6-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone (18.7 mg, 21% yield) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.62-1.70 (m, 2H) 1.87-2.01 (m, 2H) 2.20-2.41 (m, 2H) 2.49-2.71 (m, 1H) 3.07-3.19 (m, 2H) 3.37-4.19 (m, 16H) 5.76 (m, 1H) 8.32 (s, 2H) 8.65-8.67 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 441.2, $Rt^{(1)}$= 1.12 min.



(*Tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-methanone*

Step 3

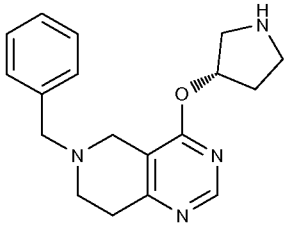
A solution of [(*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone (10.9 g, 25.8 mmol) was dissolved in methanol (300 mL) and $Pd(OH)_2$ on Carbon (2 g, 14.24 mmol) and ammonium formate (3.35 g, 51.6 mmol) were added. The reaction mixture was refluxed for 2h. The reaction was cooled down to rt, the reaction mixture was filtered and evaporated under high vacuum for 2h to yield (tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-methanone (8.45 g, 95% yield) as a light yellow foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.44-1.67 (m, 4H) 2.08-2.32 (m, 2H) 2.55-2.83 (m, 3H) 2.96 (t, 2H) 3.22-3.96 (m, 11H) 5.53-5.68 (m, 1H) 8.49-8.59 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 333.5, $Rt^{(6)}$= 1.24 min.



[(S)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone

Step 2

To a solution of 6-benzyl-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (420 mg, 1.35 mmol) in 4mL of CH_2Cl_2 was added tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride (0.210 mL, 1.637 mmol) and Et_3N (0.380 mL, 2.73 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min then was quenched with H_2O, extracted with CH_2Cl_2, filtered and evaporated under vacuum. Purification by flash-chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 / MeOH 95/5) gave [(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone (420 mg, 73% yield) as a yellow foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.37-1.64 (m, 4H) 1.95-2.29 (m, 2H) 2.56-2.83 (m, 4H) 3.28-3.91 (m,13H) 5.54-5.68 (m, 1H) 7.24-7.36 (m, 5H) 8.54-8.59 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 423.6, $Rt^{(7)}$= 0.68.

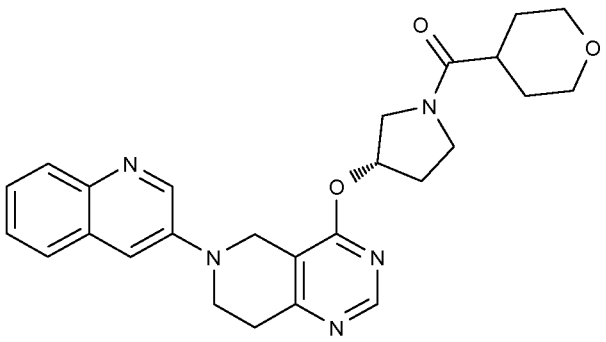


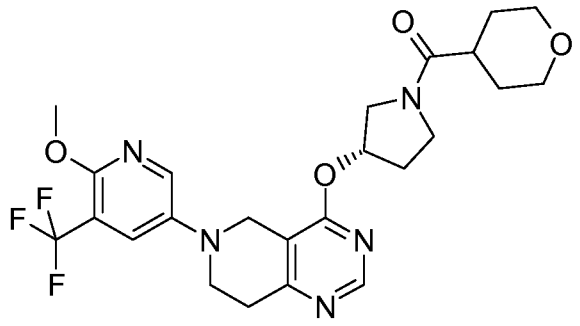
6-Benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

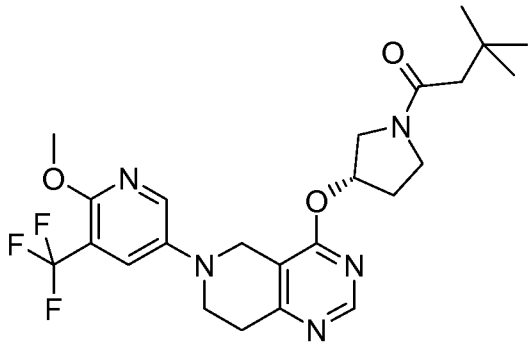
Step 1

To a solution of (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (560 mg, 1.364 mmol) in 2mL of CH_2Cl_2 was added TFA (1.576 mL, 20.46 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 1h, concentrated and then eluted through an Isolute SCX-2 cartridge(10g) to remove excess TFA with (i) MeOH (ii) NH_3/MeOH and the basic fraction evaporated in vacuum to give 6-benzyl-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (420 mg, quantitative yield) as a yellow gum. LCMS: [M+H]+= 311.2, $Rt^{(3)}$= 0.11.

Examples 60-62 were prepared using procedures analogous to those used in Example 59 using appropriate starting materials.

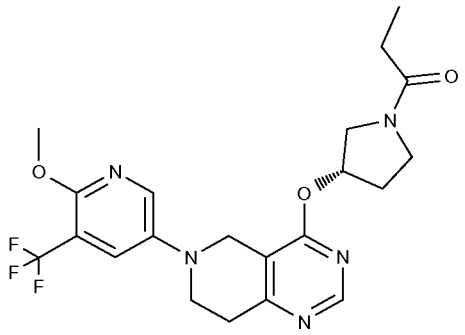
Example 60		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.27	MS: [M+H]+ 460.2
Name: [(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 3-bromo-quinoline			
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.60-1.72 (m, 3H) 1.89-2.04 (m, 2H) 2.24-2.46 (m, 2H) 2.53-2.73 (m, 1H) 3.08-3.21 (m, 2H) 3.39-3.52 (m, 2H) 3.67-4.11 (m, 8H) 4.20-4.40 (m, 2H) 5.73-5.83 (m, 1H) 7.47-7.62 (m, 3H) 7.73-7.80 (m, 1H) 8.02-8.14 (m, 1H) 8.62-8.68 (m, 1H) 8.86-8.91 (m, 1H).			

Example 61		Rt(7) (min.) 1.17	MS: [M+H]+ 508.7
Name: {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using **intermediate 1**			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.50-1.66 (m, 4H) 2.07-2.46 (m, 2H) 2.60-2.80 (m, 1H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.30-3.95 (m, 13H) 4.08-4.23 (m, 2H) 5.59-5.74 (m, 1H) 7.79-7.85 (m, 1H) 8.16-8.23 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H)			

Example 62		Rt(1) (min.) 2.11	MS: [M+H]+ 494.2
Name: 1-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3,3-dimethyl-butan-1-one			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using step 2 of **example 59** and 3,3-dimethyl-butyryl chloride followed by steps 3-4 of **example 59** using **intermediate 1**			
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 1.00-1.12 (m, 9H) 2.13-2.35 (m, 4H) 3.08-3.15 (m, 2H) 3.45-3.93 (m, 6H) 4.02 (s, 3H) 4.03-4.15 (m, 2H) 5.72-5.79 (m, 1H) 7.57-7.62 (m, 1H) 8.03-8.07 (m, 1H) 8.64-8.69 (m, 1H)			

Example 63 was prepared according the general procedure described in scheme 2.

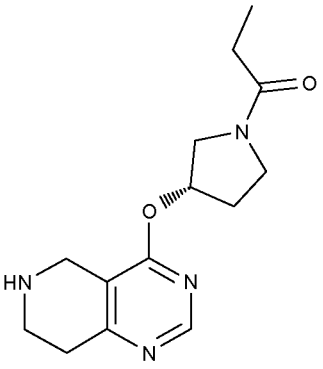
5



Example 63: 1-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one

Step 3

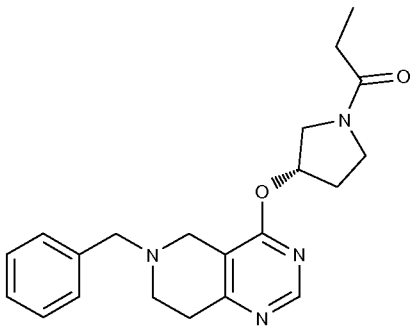
1-[(*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-one (47.8 mg, 0.173 mmol) , X-Phos (28 mg, 0.059 mmol) and $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (17.90 mg, 0.017 mmol) were combined and flushed with argon during several min before addition of degassed dioxane. 5-Bromo-2-methoxy-3-trifluoromethyl-pyridine (**intermediate 1**) (54.5 mg, 0.213 mmol) and Cs_2CO_3 (113 mg, 0.346 mmol) were then added to the reaction mixture and the resulting mixture flushed with argon and heated at 150°C for 30 min. in a sealed tube. The reaction mixture was cooled to rt, filtered over Hyflo and evaporated. Purification by preparative reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions over PL-HCO_3 MP gave 1-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one (26 mg, 33% yield) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.94-1.00 (m, 3H) 2.05-2.17 (m, 4H) 2.95-3.0 (m, 2H) 3.45-3.97 (m, 9H) 4.07-4.11(m, 2H) 5.58-5.72 (m,1H) 7.81-7.86 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.62 (s, 1H). MS: [M+H]+= 452.2, $Rt^{(1)}$ = 1.74 min.



1-[(S)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-one

Step 2

$Pd(OH)_2$ (150 mg, 1.070 mmol) was put into a round flask and flushed under argon for 5 minutes. A solution of 1-[(*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-one (560 mg, 1.528 mmol) in 22mL of MeOH was added followed by ammonium formate (482 mg, 7.64 mmol). The reaction mixture was stirred under reflux (70°C) for 2h. The mixture was filtered over a pad of celite and dried under high vacuum to give 1-[(*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-one. No further purification (m= 420 mg, quantitative yield). MS: [M+H]+= 277.5 Rt [(6)]= 0.71 min.

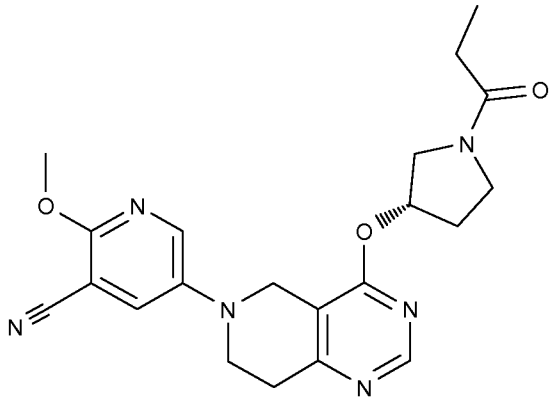


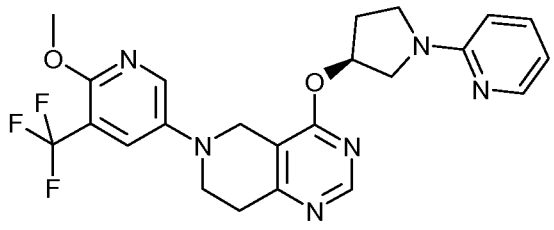
1-[(S)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-one

Step 1

To a solution of 1-((*S*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-one (**intermediate 2**) (358 mg, 2.503 mmol) in 5mL of THF was added NaH (108 mg, 2.70 mmol) under Ar. The mixture was stirred at rt for 15min, then 6-benzyl-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (500 mg, 1.925 mmol) and 5 mL of THF were added and stirred at rt for 5h. The reaction was quenched with H_2O and extracted with ethylacetate, the org. layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash-chromatography using Isco Companion system (12g of SiO_2) CH_2Cl_2 /MeOH(95/5). The collected fractions were combined, evaporated and dried over high vacuum to give 1-[(*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-one. (m= 560 mg, yield 78%) MS: [M+H]+= 367.6, Rt[(7)] = 0.64 min.

Example 64 was prepared using procedures analogous to those used in Example 63 using appropriate starting materials.

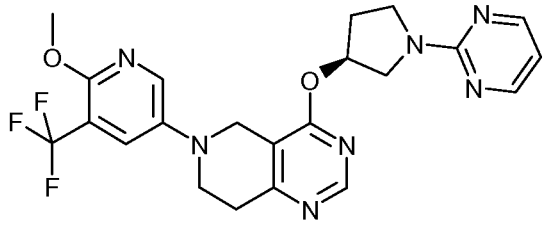
Example 64		Rt(1) (min.) 1.46	MS: [M+H]+ 409.2
Name: 2-Methoxy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using step 3 of **example 59** and 5-bromo-2-methoxynicotinonitrile			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.95-1.02 (m, 3H) 2.10-2.35 (m, 5H) 2.89-2.98 (m, 2H) 3.40-3.90 (m, 5H) 3.93 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 5.58-5.71 (m, 1H) 8.08-8.10 (m, 1H) 8.24-8.28 (m, 1H) 8.61 (m, 1H).			



Examples 65: 6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

To a glass vial was added 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine dihydrochloride (prepared using step 1 of **example 91** from **intermediate 13**) (75 mg, 0.16 mmol), 2-bromopyridine (1 mL, 10.25 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.14 mL, 0.80 mmol). The vial was capped and the mixture heated in the microwave at 160°C for 20 min. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions over PL-HCO_3 MP to give 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine as a light brown solid (19 mg, 25% yield) ^{1}H NMR (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

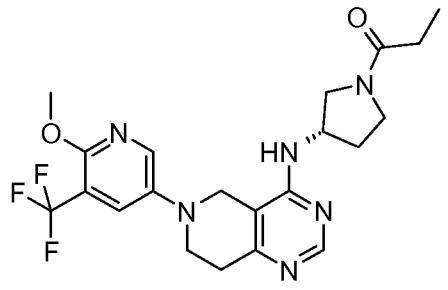
H) 3.77-3.85 (m, 1H) 3.88 – 3.93 (m, 3 H) 4.12 - 17 (m, 2 H) 5.73 – 5.81 (m, 1 H) 6.40 – 6.52 (d, 1 H) 6.56 – 6.58 (m, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H) 7.77 – 7.84 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 1 H) 8.13 – 8.20 (m, 1 H) 8.61 – 8.66 (m, 1 H) LCMS: [M+H]+=473.0, Rt [(4)]= 0.85 min.



Examples 66: 6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine

To a glass vial was added 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine dihydrochloride (prepared using step 1 of **example 91** from **intermediate 13)** (75 mg, 0.16 mmol), 2-bromopyrimidine (55 mg, 0.342 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.15 mL, 0.85 mmol). The vial was capped and the mixture heated in the microwave at 160°C for 20 min. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions over PL-HCO_3 MP to give 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine as a brown solid (17 mg, 21% yield) ^{1}H NMR (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 min.

Example 67 was prepared according the general procedure described in scheme 4



Example 67: 1-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one

To a solution of (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 24**) (13.4 g, 27.1 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL), was added TFA (41.8 mL) and the mixture stirred at rt for 1h. Concentrated *in vacuo* and partitioned between 2M NaOH(aq) (300 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$) and evaporated *in vacuo* to give a brown foam. The foam was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and was added simultaneously portionwise with sat.$NaHCO_3$(aq) (50 mL) to a vigourously stirring solution of propionyl chloride (2.63 g, 28.5 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at rt. The resulting biphasic mixture was stirred at rt for 1h. Further propionyl chloride (0.566g, 6.12 mmol) was added and continued stirring vigorously for 20 min. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH_2Cl_2 (100 mL). The organic layers were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give a brown gum. The gum was stirred in EtOAc (100 mL) and the resulting solid filtered (9.4 g). The mother liquors were concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography through a Biotage® amino silica gel eluting with EtOAc / MeOH, 100/0 to 90/10 to give a yellow foam which was then stirred in EtOAc (20 mL) and the resulting solid filtered (870 mg). Both batches of solids were combined and stirred in refluxing EtOAc (50 mL) for 1h. Filtered to give 1-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one as a colourless solid (9.42 g, 76% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.95-1.05 (m, 3H) 1.87-2.32 (m, 4H) 2.77-2.86 (m, 2H) 3.25-3.88 (m, 6H) 3.93 (s, 3H) 3.98 (s, 2H) 4.55-4.80 (m, 1H) 6.70-6.80 (m, 1H, N-H) 7.86-7.92 (m, 1H) 8.27-8.33 (m, 1H) 8.33-8.37 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=451.0, Rt $^{(6)}$= 1.49 min.

Alternative synthesis for example 67

A solution of (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 24**) (29.04 g, 58.73 mmol) in 2-Me-THF (100 mL) was dropwise added into aqueous HCl solution (150 mL, 31 %) over 15 min. The reaction mixture was partitioned between water (300 mL) and isopropyl acetate (100 mL) and the upper organic phase was discarded. The aqueous phase was partitioned between 25% NaOH (aq) (200 g) and 2-Me-THF (200 mL), and the organic phase was collected and dried. Triethylamine (16.32 mL, 117.48 mmol) was added into the organic phase followed by dropwise addition of propionyl chloride (6.0 g, 64.6 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1h. The reaction mixture was washed with water (110 mL) and the resulting organic phase was concentrated *in vacuo* to give a brown gum.

The residue was recrystallized with isopropanol and methyl tert-butyl ether to give 1-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one as a colourless solid (17.2 g, 65% yield).

Crystallization of Example 67 by heating in acetonitrile/water

2.0 g of Example 67 (4.440 mol) were dissolved in 10 mL of acetonitrile and 0.5 mL of water at 75°C. The solution was allowed to cool down to rt within 30 min resulting in a suspension. The mixture was stirred for 16 h at rt. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 2 times with 1 mL of acetonitrile and afterwards dried for 16 h at 24°C and ca. 10 mbar vacuum. Elementary analysis of the material showed a waterless form.

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 anhydrous form Method X1):

2-Theta in deg	Intensity in %
7.9	31
9.6	88
11.5	29
13.4	8
15.2	7
15.9	100
16.8	57
17.6	9
18.7	20
20.0	8
20.6	40
22.0	32
22.4	53
22.7	26
23.4	17
23.9	23
24.5	41
25.1	20
25.8	13
26.7	31

Preparation of phosphate salt of Example 67

2.0 g of Example 67 (4.440 mol) were dissolved in 10 mL of acetonitrile and 0.5 mL of water at 75°C. 512 mg of ortho-phosphoric acid 85% (4.440 mol) were added at 70°C.

Crystallization occurs quickly at 70°C. The suspension was allowed to cool down to rt within 30 min. The suspension was diluted with 10 ml acetonitrile and stirred for 16 h at rt. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 3 times with 1 mL of acetonitrile and afterwards dried for 16 h at 24°C and ca. 10 mbar vacuum. Elementary analysis of the phosphate salt showed a 1:1 (waterless) form

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 phosphate salt (Method X1):

2-Theta in deg	Intensity in %
5.2	51
9.8	56
10.3	19
11.6	100
14.9	14
15.5	48
15.9	11
16.6	65
19.5	54
20.7	62
21.5	10
22.1	21
23.3	57
25.8	18
26.4	29
27.2	20
28.2	13

Preparation of hydrochloride salt of Example 67

2.0 g of Example 67 (4.440 mol) were dissolved in 20 mL of acetonitrile and 1.0 mL of water at 70°C. 459 mg of hydrochloric acid 37% (4.440 mol) were added at 70°C. Crystallization occurs quickly at 70°C. The suspension was allowed to cool down to rt within 30 min and stirred for 16 h at rt. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 3 times with 1 mL of acetonitrile and afterwards dried for 16 h at 24°C and ca. 10 mbar vacuum. Elementary analysis of the HCl salt showed a 1:1 (waterless) form

List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 hydrochloride salt (Method X1):

2-Theta in deg	Intensity in %
5.6	100

11.0	18
11.3	42
11.8	12
14.7	33
17.1	13
18.7	19
19.4	29
22.0	23
22.6	28
23.1	50
23.7	28
24.9	29
25.5	15

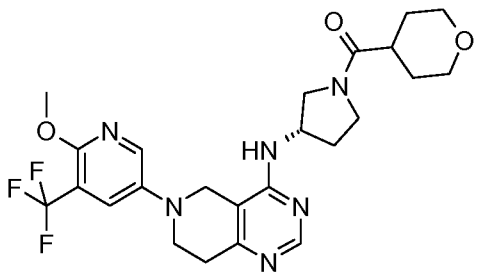
Preparation of hippurate salt of Example 67

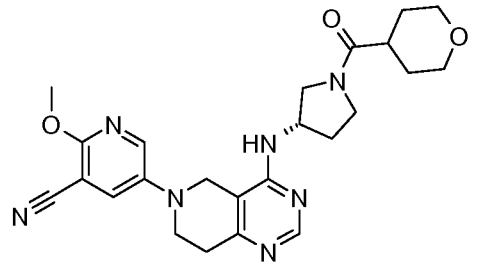
0.4 g of Example 67 (0.888 mmol) were dissolved in 8 mL of acetonitrile and 0.2 mL of water at 70°C. 167 mg of hippuric acid (0.888 mmol) were added at 70°C. The solution was allowed to cool down to rt within 30 min. Crystallization occurs at 40°C. The suspension was stirred for 16 h at rt. The crystals were collected by filtration. The filter cake was washed 3 times with 1 mL of acetonitrile and afterwards dried for 16 h at 50°C and ca. 10 mbar vacuum

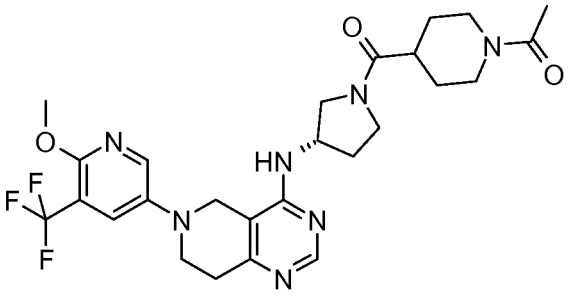
List of most significant peaks from X-ray Powder Diffraction Pattern of Example 67 hippurate salt (Method X1):

2-Theta in deg	**Intensity in %**
5.2	76
7.5	100
10.3	60
10.9	63
11.8	9
13.1	16
16.1	44
16.7	26
17.7	49
18.4	38
21.2	49
23.2	74
24.2	67
26.2	28

Examples 68-69 were prepared using procedures analogous to those used in example 67 using appropriate starting materials.

Example 68		Rt[(1)] (min.) 1.26	MS: [M+H]+ 507.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.48-1.67 (m, 4H) 1.88-2.35 (m, 2H) 2.59-2.87 (m, 3H) 3.26-4.03 (m, 15H) 4.56-4.83 (m, 1H) 6.82-6.92 (m, 1H, N-H) 7.86-7.90 (m, 1H) 8.26--8.32 (m, 1H) 8.37-8.42 (m, 1H)			

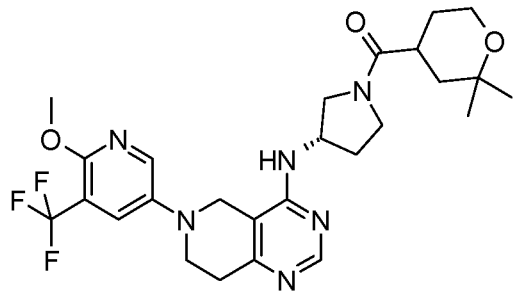
Example 69		Rt[(1)] (min.) 1.06	MS: [M+H]+ 464.2
Name: 2-Methoxy-5-{4-[(*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-ylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using **intermediate 25** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.59-1.86 (m, 4H) 2.07-2.47 (m, 2H) 2.75-2.98 (m, 3H) 3.44-4.13 (m, 15H) 4.64-5.24 (m, 1H, signal masked by water peak) 7.94-7.99 (m, 1H) 8.20-8.26 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H)			

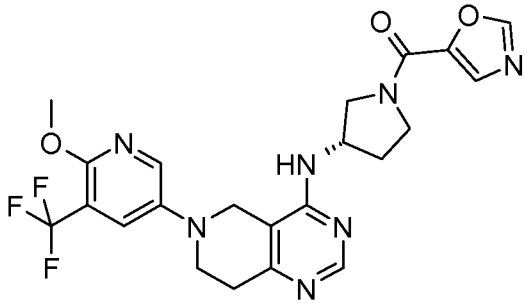


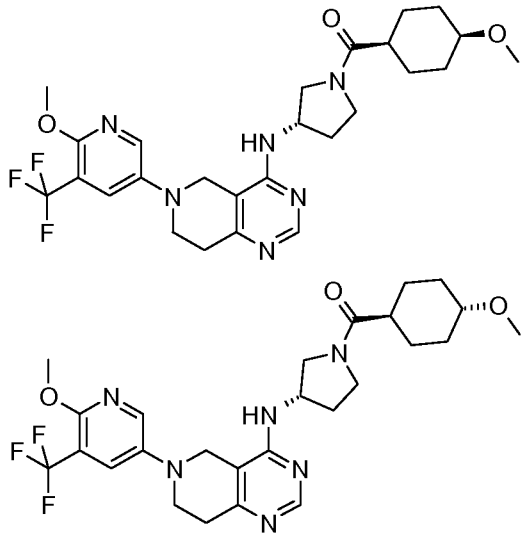
Example 70: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone

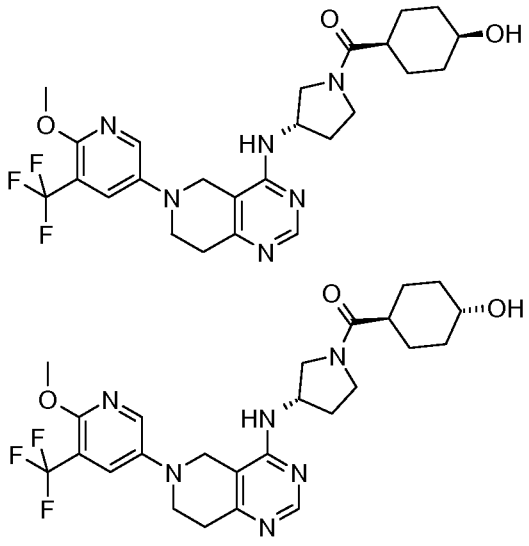
(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**intermediate 24**) (160 mg, 0.32 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and TFA (1.0 mL) added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h then evaporated *in vacuo* to give [6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(*S*)-pyrrolidin-3-yl-amine ditrifluoroacetate as a brown gum (160 mg), which was used without further purification. To [6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(*S*)-pyrrolidin-3-yl-amine ditrifluoroacetate (40 mg, 0.06 mmol) was added 1-acetylpiperidine-4-carboxylic acid (12 mg, 0.07 mmol)), N,N-diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.26 mmol), CH_2Cl_2 (3.0 mL) and then HBTU (29 mg, 0.08 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 18h and then partitioned between CH_2Cl_2 (10 mL) and water (5 mL). The organic phase was filtered through a phase separation tube and evaporated *in vacuo*. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A)and subsequent neutralization of the combined fractions by elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give 1-(4-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone as a pale yellow solid (19 mg, 50% yield for 2nd step) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.20-1.70 (m, 4H) 1.79-2.35 (m, 5H) 2.53-2.85 (m, 4H) 3.04-3.14 (m, 1H) 3.35-4.79 (m, 14H) 6.80-6.87 (m, 1H, N-H) 7.87-7.91 (m, 1H) 8.26-8.31 (m, 1H) 8.35-8.41 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=548.2, Rt $^{(1)}$= 1.22 min.

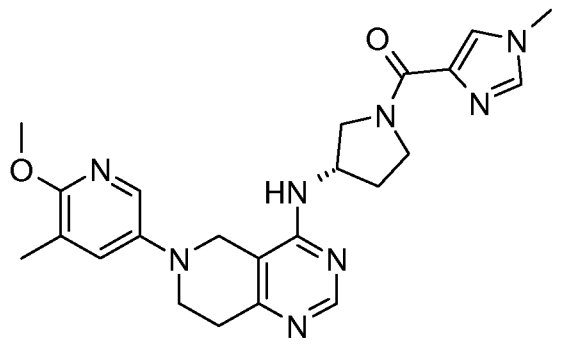
Examples 71-80 were prepared using procedures analogous to those used in example 70 using appropriate starting materials

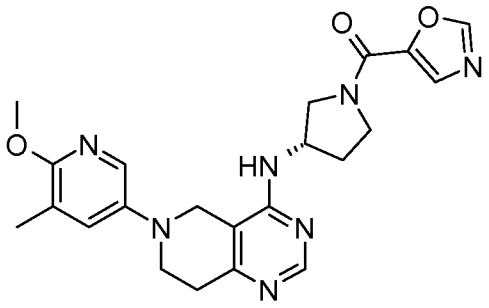
Example 71		Rt(1) (min.) 1.40	MS: [M+H]+ 535.3
Name: (2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.05-1.20 (m, 6H) 1.30-1.58 (m, 4H) 1.86-2.35 (m, 2H) 2.70-2.90 (m, 3H) 3.34-4.03 (m, 13H) 4.55-4.80 (m, 1H) 6.67-6.76 (m, 1H, N-H) 7.86-7.89 (m, 1H) 8.26-8.31 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1H)			

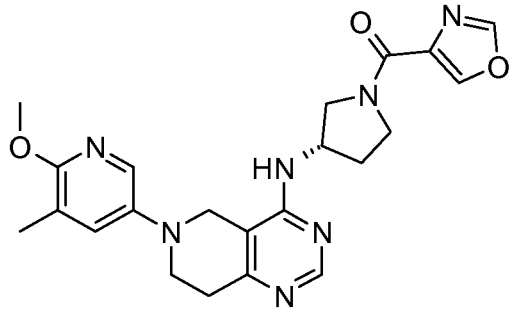
Example 72		Rt(1) (min.) 1.22	MS: [M+H]+ 490.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.89-2.39 (m, 2H) 2.78-2.86 (m, 2H) 3.50-4.20 (m, 11H) 4.65-4.84 (m, 1H) 6.75-6.83 (m, 1H, N-H) 7.75-7.83 (m, 1H) 7.86-7.92 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.35-8.38 (m, 1H) 8.55-8.60 (m, 1H)			

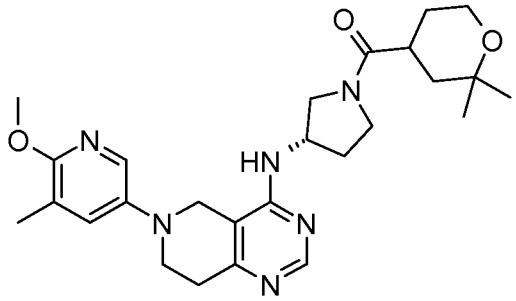
Example 73 **Example 74**		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.38 (Isomer 1) 1.48 (Isomer 2) Cis/trans not assigned	MS: [M+H]+ 535.2 (Isomer 1) 535.2 (Isomer 2)
Name: ((*S*)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1*R*,4*R*)-4-methoxycyclohexyl)methanone ((*S*)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1*R*,4*S*)-4-methoxycyclohexyl)methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using 4-methoxy-cyclohexanecarboxylic acid (mixture of cis/trans)			
^{1}H NMR (Isomer 1 cis/trans not assigned) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.04-1.47 (m, 4H) 1.64-2.45 (m, 7H) 2.77-2.86 (m, 2H) 3.00-3.77 (m, 10H) 3.87-4.03 (m, 5H) 4.53-4.80 (m, 1H) 6.67-6.78 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1H) ^{1}H NMR (Isomer 2 cis/trans not assigned) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.32-1.48 (m, 4H) 1.55-2.50 (m, 7H) 2.78-2.84 (m, 2H) 3.01-3.77 (m, 10H) 3.87-4.03 (m, 5H) 4.53-4.80 (m, 1H) 6.67-6.78 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1H)			

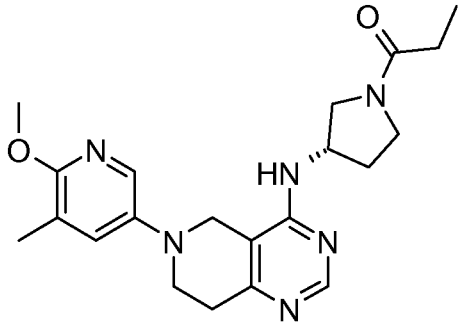
Example 75 **Example 76**		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.18 (Isomer 1) 1.29 (Isomer 2) Cis/trans not assigned	MS: [M+H]+ 521.2 (Isomer 1) 521.2 (Isomer 2)
Name: ((1*S*,4*R*)-4-hydroxycyclohexyl)((*S*)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone ((1*R*,4*S*)-4-hydroxycyclohexyl)((*S*)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using 4-hydroxy-cyclohexanecarboxylic acid (mixture of cis/trans)			
^{1}H NMR (Isomer 1 cis/trans not assigned) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.06-1.44 (m, 4H) 1.57-2.86 (m, 9H) 3.01-3.76 (m, 7H) 3.88-4.03 (m, 5H) 4.50-4.78 (m, 2H) 6.68-6.78 (m, 1H, N-H) 7.86-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H) 1H NMR (Isomer 1 cis/trans not assigned) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.28-1.52 (m, 4H) 1.59-2.85 (m, 9H) 3.03-3.83 (m, 8H) 3.88-4.03 (m, 5H) 4.55-4.79 (m, 1H) 6.68-6.77 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H)			

Example 77		Rt(1) (min.) 0.89	MS: [M+H]+ 449.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using **intermediate 20** and 1-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.07-2.44 (m, 5H) 2.86-2.95 (m, 2H) 3.44-4.43 (m, 14H) 4.77-4.87 (m, 1H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 2H) 7.72-7.79 m, 1H) 8.32-8.41 (m, 1H)			

Example 78		Rt(1) (min.) 0.99	MS: [M+H]+ 436.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using **intermediate 20** and oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.95-2.35 (m, 5H) 2.74-2.83 (m, 2H) 3.35-4.20 (m, 11H) 4.62-4.83 (m, 1H) 6.73-6.81 (m, 1H) 7.44-7.49 (m, 1H) 7.75-7.85 (m, 2H) 8.33-8.38 (m, 1H) 8.54-8.59 (m, 1H)			

Example 79		Rt(1) (min.) 1.01	MS: [M+H]+ 436.2
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using **intermediate 20** and oxazole-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.93-2.35 (m, 5H) 2.75-2.82 (m, 2H) 3.38-4.27 (m, 11H) 4.61-4.78 (m, 1H) 6.74-6.80 (m, 1H) 7.45-7.49 (m, 1H) 7.78-7.84 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1H) 8.47-8.53 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H)			

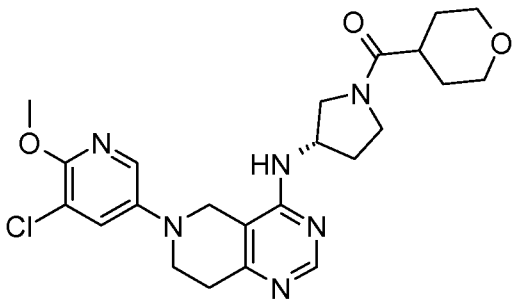
Example 80		Rt(1) (min.) 1.18	MS: [M+H]+ 481.3
Name: (2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using **intermediate 20** and 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.05-1.22 (m, 6H) 1.30-1.58 (m, 4H) 1.90-2.29 (m, 5H) 2.75-2.85 (m, 3H) 3.35-3.77 (m, 7H) 3.82 (s, 3H) 3.87-3.97 (m, 3H) 4.54-4.79 (m, 1H) 6.66-6.75 (m, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 8.35 (d, 1H)			

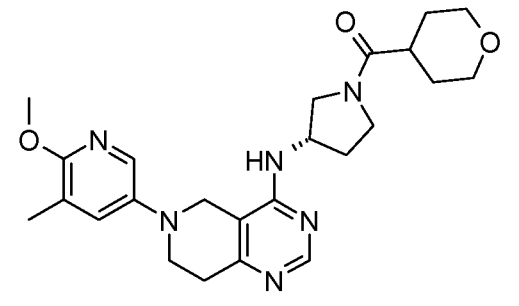


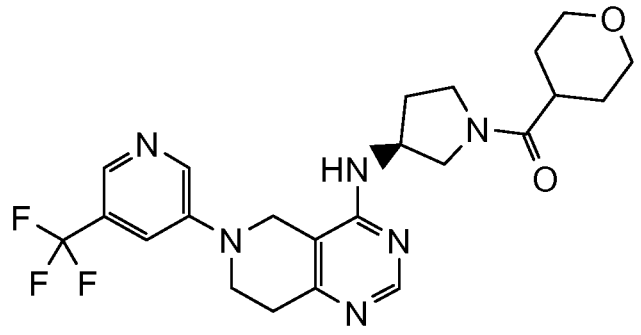
Example 81: 1-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one

To a solution of (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester trifluoroacetate (**intermediate 20**) (60 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL), was added TFA (2.0 mL) and the mixture stirred at rt for 1h. Concentrated *in vacuo* to give [6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)]-(S)-pyrrolidin-3-yl)amine ditrifluoroacetate (60 mg). [6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(*S*)-pyrrolidin-3-yl)amine ditrifluoroacetate (30 mg, 0.053 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and was added simultaneously portionwise with sat.$NaHCO_3$(aq) (2.0 mL) to a vigourously stirring solution of propionyl chloride (7 mg, 0.07 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at rt. The resulting biphasic mixture was stirred at rt for 45 min. Diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and sat.$NaHCO_3$(aq) (2.0 mL). The organic layer was separated by filtering through phase separation tube and concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* gave 1-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one as a colourless powder (7 mg, 21% yield) ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.20-1.28 (m, 3H) 2.04-2.44 (m, 7H) 2.88-2.94 (m, 2H) 3.48-4.04 (m, 11H) 4.73-4.88 (m, 1H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.73-7.77 (m, 1H) 8.34-8.38 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=397.1, Rt $^{(3)}$= 1.32 min.

Examples 82-83 were prepared using procedures analogous to those used in Example 81 using appropriate starting materials.

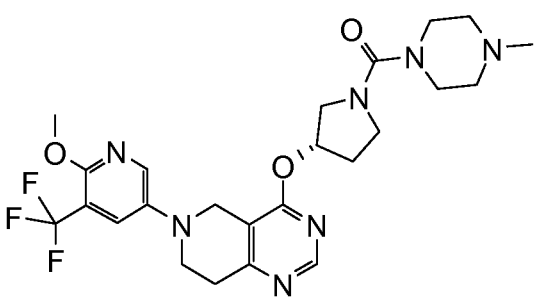
Example 82		Rt(1) (min.) 1.13	MS: [M+H]+ 473.2
Name: {(*S*)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using **intermediate 21** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.58-1.87 (m, 4H) 2.04-2.45 (m, 2H) 2.73-2.96 (m, 3H) 3.39-4.14 (m, 15H) 4.71-4.90 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 7.88-7.93 (m, 1H) 8.34-8.39 (m, 1H)			

Example 83		Rt(7) (min.) 0.86	MS: [M+H]+ 453.6
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A then Method C Prepared using **intermediate 20** and tetrahydro-pyran-4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d6, 298K) δ ppm 1.57-1.88 (m, 4H) 2.04-2.45 (m, 5H) 2.73-2.96 (m, 3H) 3.37-4.12 (m, 15H) 4.73-4.88 (m, 1H) 7.45-7.48 (m, 1H) 7.73-7.77 (m, 1H) 8.36-8.39 (m, 1H)			



Example 84: (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-methanone

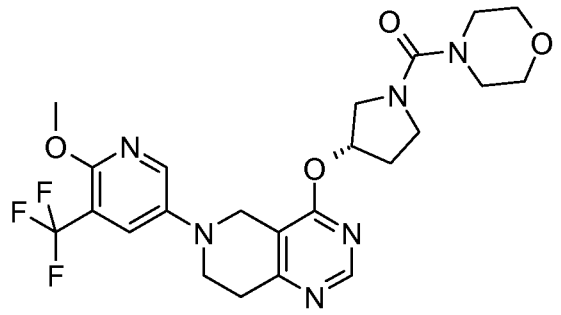
To 6-(5-(trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (**intermediate 19**) (59 mg) in acetonitrile (1.0 ml) was added BOP (114 mg, 0.258 mmol) and DBU (0.060 ml, 0.398 mmol). The resulting solution was stood at RT for 1 min then added [(S)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone (**intermediate 5**) (79 mg, 0.398 mmol) in acetonitrile (1.0 ml) and heated the mixture at 85ºC for 25h. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* and purified by reverse phase Gilson HPLC and subsequent neutralization of the combined fractions by eluting through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* gave crude title compound which was further purified by flash chromatography on silica gel with EtOAc / MeOH 100 / 0 to 80 / 20 to give (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-methanone (19 mg, 6% yield) as a colourless solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.47-1.69 (m, 4H) 1.83-2.37 (m, 2H) 2.58-2.89 (m, 3H) 3.23-4.20 (m, 12H) 4.56-4.82 (m, 1H) 6.75-6.89 (m, 1H, N-H) 7.68-7.79 (m, 1H) 8.28--8.42 (m, 2H) 8.74-8.83 (m, 1H). LCMS: [M+H]+=477.6, Rt $^{(7)}$= 0.84 min.

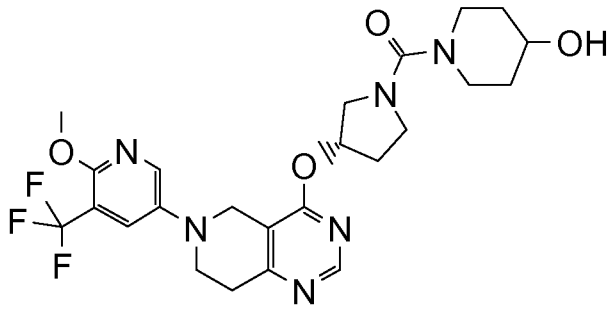


Example 85: {(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone

To a solution of 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (prepared using step 1, **example 91** from **intermediate 13**) (23.0 mg, 0.058 mmol) and triethylamine (0.016 mL, 0.116 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added 4-methylpiperazine-1-carbonyl chloride hydrochloride (11.6 mg, 0.058 mmol) and the mixture stirred at rt for 18h. Diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with sat. $NaHCO_3$(aq) (2 mL). The organic layer was filtered through a phase separation tube and evaporated *in vacuo*. Purification was performed by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give {(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone (25 mg, 58% yield) as a yellow powder. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 2.17-2.27 (m, 2H) 2.55 (s, 3H) 2.65-2.78 (m, 4H) 3.07 (t, 2H) 3.45-3.73 (m, 9H) 3.86-3.95 (m, 1H) 4.02 (s, 3H) 4.13 (s, 2H) 5.66-5.73 (m, 1H) 7.62 (d, 1H) 8.06 (d, 1H) 8.64 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=522.3, Rt $^{(1)}$= 1.21 min.

Example 86 was prepared using procedures analogous to those used in Example 85 using appropriate starting materials.

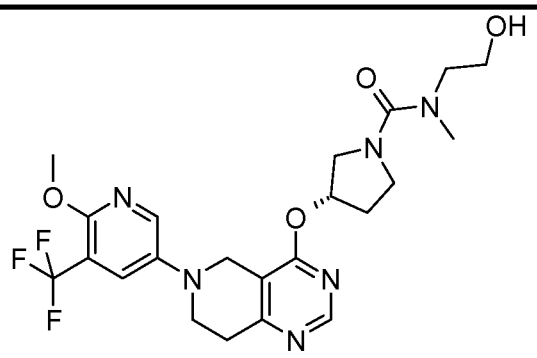
Example 86		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.71	MS: [M+H]+ 509.2
Name: -{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-morpholin-4-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using morpholine 4-carbonyl chloride			
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.21-2.31 (m, 2H) 3.03 (t, 2H) 3.23-3.42 (m, 4H) 3.48-3.81 (m, 9H) 3.82-3.88 (m, 1H) 3.99 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.72-5.77 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.59 (s, 1H)			

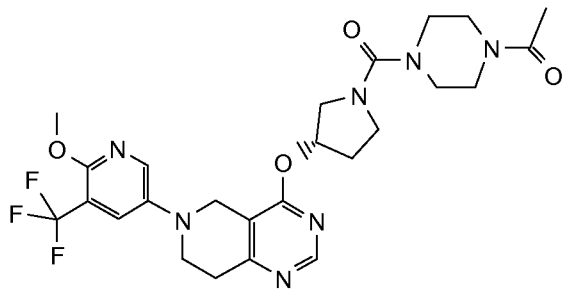


Example 87: (4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone

To CH_2Cl_2 (5 mL) in a round bottomed flask was added phosgene (20% solution in toluene, 0.20 mL, 0.379 mmol) and the resulting solution cooled to 5°C under argon. A solution of 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (prepared using step 1, **example 91** from **intermediate 13)** (50.0 mg, 0.126 mmol) and triethylamine (0.053 mL, 0.380 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added and the mixture allowed to warm to room temperature with stirring under argon over 1h. Evaporated to dryness by bubbling a stream of argon into the mixture to give a brown gum. Dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) to give (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl chloride as a solution in CH_2Cl_2. LCMS: 458.4 $[M+1]^+$, Rt $^{(7)}$= 1.38 min. This solution was used without further purification. 1.5 mL of this solution was added to a solution of piperidin-4-ol (6.4 mg, 0.063 mmol) and triethylamine (0.053 mL, 0.380 mmol) in CH_2Cl_2 and the mixture stirred at room temperature under argon for 1h. N,N-dimethylformamide (0.5 mL) was added and stirring continued for 2h. Diluted with CH_2Cl_2 (2 mL) and washed with sat. $NaHCO_3$(aq) (2 mL). The organic layer was filtered through a phase separation tube and evaporated *in vacuo*. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give (4-hydroxy-piperidin-1-yl)-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone as a pale yellow powder (22 mg, 64% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.35-1.57 (m, 2H) 1.80-.1.94 (m, 2H) 2.20-2.31 (m, 2H) 2.94-3.09 (m, 4H) 3.45-3.87 (m, 10H) 3.98 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.70-5.76 (m, 1H) 7.78 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.58 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=523.2, Rt $^{(1)}$= 1.58 min.

Example 88 was prepared using procedures analogous to those used in Example 87 using appropriate starting materials.

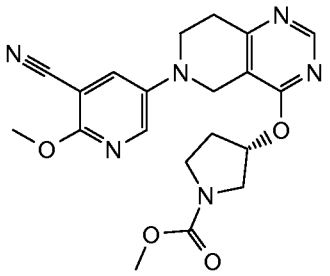
Example 88		Rt(1) (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 497.2
Name: (S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide			
Purification method: Reverse phase HPLC Method A Prepared using 2-methylamino-ethanol			
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.20-2.32 (m, 2H) 2.97 (s, 3H) 2.98-3.06 (t, 2H) 3.27-3.38 (m, 1H) 3.40-3.80 (m, 8H) 3.82-3.89 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 4.18 (s, 2H) 5.71-5.76 (m, 1H) 7.78 (d, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.58 (s, 1H)			



Example 89: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

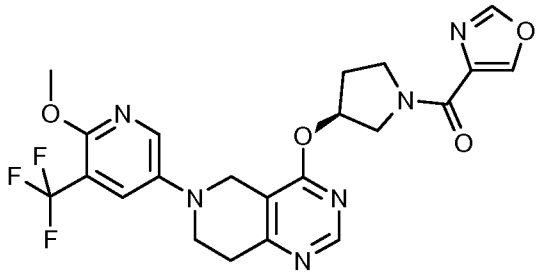
To a solution of 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (prepared using step 1, **example 91** from **intermediate 13**) (25 mg, 0.063 mmol) and triethylamine (0.013 mL, 0.095 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added 3-(4-acetyl-piperazine-1-carbonyl)-1-methyl-3H-imidazol-3-ium iodide (**Intermediate 6**) (15 mg, 0.063 mmol) and the mixture stirred at room temperature under argon for 18h. Partitioned between CH_2Cl_2 (10 mL) and sat. $NaHCO_3$(aq) (2 mL) and the organic layer was filtered through a phase separation tube and evaporated *in vacuo*. Purification by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by

elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to give 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-ethanone as a pale yellow powder (9 mg, 25% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.24-2.33 (m, 2H) 3.04 (t, 2H) 3.25-3.91 (m, 13H) 3.99 (s, 3H) 4.18 (s, 2H) 5.74-5.78 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.60 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=550.2, Rt $^{(1)}$= 1.58 min.



Example 90: (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid methyl ester

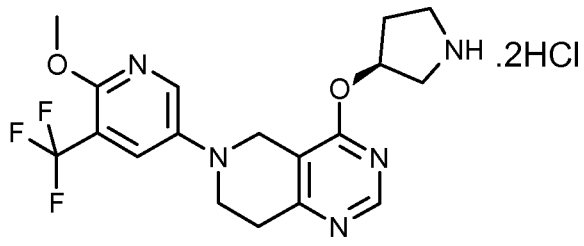
To a solution of 2-methoxy-5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]py rimidin-6-yl]-nicotinonitrile (prepared using **intermediate 11** and method 1b, process step 2, example 1) (25.0 mg, 0.071 mmol) and triethylamine (0.04 mL, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added methyl carbonochloridate (0.006 mL, 0.078 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 18h. Diluted with CH_2Cl_2 (2 mL) and washed with sat. $NaHCO_3$(aq) (1 mL). The organic layer was filtered through a phase separation tube and evaporated *in vacuo*. Purification was performed by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions by elution through an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* gave (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid methyl ester (10 mg, 35% yield) as a yellow powder. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.09-2.31 (m, 2H) 2.91 (t, 2H) 3.45-3.75 (m, 9H) 3.93 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.58-5.65 (m, 1H) 8.09 (d, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.61 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=411.1, Rt $^{(1)}$= 1.58 min.



Example 91: {(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone

Step 2

To the oxazole-4-carboxylic acid (27 mg, 0.24 mmol)) and HBTU (89 mg, 0.24 mmol) in DMF (1 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (0.08 mL, 0.45 mmol). The mixture was stirred for 20 min and then 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine dihydrochloride (100 mg, 0.214 mmol) and additional N,N-diisopropylethylamine (0.08 mL, 0.45 mmol) were added. The mixture was allowed to stir at room temperature for 30 min. Purified by reverse phase Gilson HPLC (Method A) and subsequent neutralization of the combined fractions over PL-HCO_3 MP to give {(*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone as a yellow solid (38 mg, 36% yield) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6, 298K) δ ppm 2.11 - 2.39 (m, 2 H) 2.80 – 3.01 (m, 2 H) 3.22 – 4.29 (m, 11 H) 5.59 – 5.80 (m, 1 H) 7.72 - 7.94 (m, 1 H) 8.10 – 8.29 (m, 1 H) 8.41 - 8.55 (m, 1 H) 8.57 - 8.77 (m, 2 H) LCMS: [M+H]+=491.1, Rt $^{(1)}$= 1.69 min.



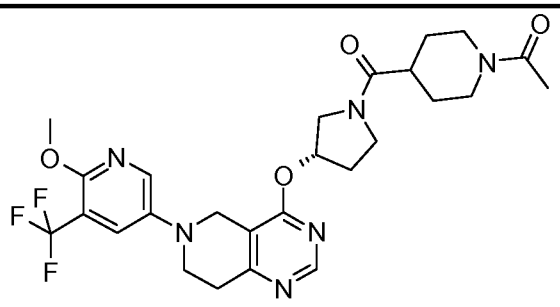
6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine dihydrochloride

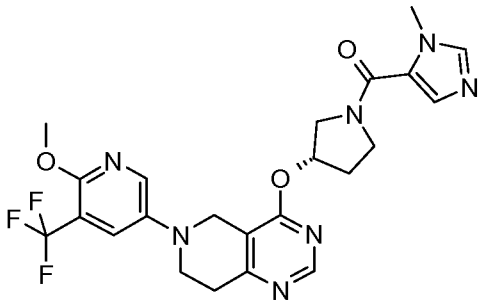
Step 1

(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0g, 1.69 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added 2M anhydrous HCl in diethyl ether (25.3 mL, 50.5 mmol) and the mixture stirred at rt

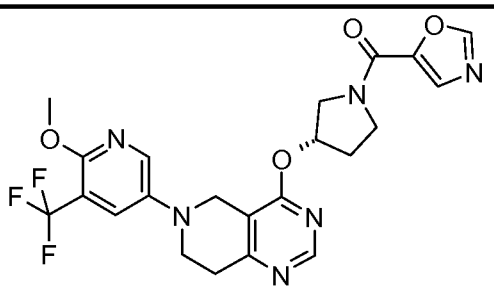
for 3h. The resulting precipitate was filtered and washed with diethyl ether to give 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine dihydrochloride as a yellow solid (1.01g, 128% yield). [M+H]+=396.0, Rt [(4)]= 0.71 min.The free base can be generated by partitioning the dihydrochloride salt between dichloromethane and 1N sodium hydroxide solution(aq), separating the organic phase and evaporating *in vacuo*. [M+H]+=396.0, Rt [(4)]= 0.71 min.

Example 92 was prepared using procedures analogous to those used in Example 91 using appropriate starting materials.

Example 92		Rt[(1)] (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 549.2
Name: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using 1-acetyl-piperidine-4-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.21 – 1.77 (m, 4 H) 1.92 – 2.02 (m, 3 H) 2.08 – 2.36 (m, 2 H) 2.42 – 2.80 (m, 2 H) 2.88 – 2.98 (m, 2H) 3.00 – 3.18 (m, 1 H) 3.39 - 4.24 (m, 13 H) 5.60 – 5.74 (m, 1 H) 7.80 – 7.87 (m, 1 H) 8.15 – 8.22 (m, 1 H) 8.59 – 8.65 (m, 1 H)			

Example 93		Rt[(1)] (min.) 1.37	MS: [M+H]+ 504.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone			
Purification method: Reverse phase method A			

Prepared using 3-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ pm 2.14 - 2.38 (m, 2 H) 2.78 – 3.08 (m, 2 H) 3.44 – 4.04 (m, 12 H) 4.08 – 4.27 (m, 2 H) 5.66 – 5.73 (m, 1 H) 7.32 – 7.57 (m, 1 H) 7.70 – 7.97 (m, 2 H) 8.13 – 8.28 (m, 1 H) 8.56 – 8.69 (m, 1 H)

Example 94		Rt(1) (min.) 0.95	MS: [M+H]+ 490.9
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone			
Purification method: Reverse phase method A Prepared using oxazole-5-carboxylic acid			
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.28 - 2.43 (m, 2 H) 2.86 – 3.00 (m, 2 H) 3.39 - 4.27 (m, 11 H) 5.60 – 5.85 (m, 1 H) 7.72 - 7.91 (m, 2 H) 8.15 – 8.30 (m, 1 H) 8.53 - 8.68 (m, 2 H)			

Example 95 was prepared using procedures analogous to those used in Example 1, method 1a using appropriate starting materials according to scheme 8.

Example 95	Structure	Rt(3) (min.) 1.39(	MS: [M+H]+ 440.1
Name: {(*S*)-3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone			
Purification method: Flash-chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 / MeOH			

Prepared using 1-benzyl-1-methyl-4-oxo-piperidinium iodide (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) and 2-methoxypyridine
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.48-1.65 (m, 4H) 2.05-2.30 (m, 2H) 2.59-2.78 (m, 1H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.25-4.11 (m, 15H) 5.59-5.73 (m, 1H) 6.73-6.79 (m, 1H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.86-7.89 (m, 1H) 8.58-8.64 (m, 1H).

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-2000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

Biological evaluation

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following *in vitro & in vivo* methods.

Biological assays

1 Determination of enzymatic PI3K alpha and PI3K delta isoform inhibition

1.1 Test of lipid kinase activity

The efficacy of the compounds of examples 1-117 as PI3 kinase inhibitors can be demonstrated as follows:

The kinase reaction is performed in a final volume of 50 µl per well of a half area COSTAR, 96 well plate. The final concentrations of ATP and phosphatidyl inositol in the assay are 5 µM and 6 µg/mL, respectively. The reaction is started by the addition of PI3 kinase, e.g. PI3 kinase δ.

p110δ. The components of the assay are added per well as follows:

- 10 µl test compound in 5% DMSO per well in columns 2-1.
- Total activity is determined by addition 10 µl of 5% vol/vol DMSO in the first 4 wells of column 1 and the last 4 wells of column 12.
- The background is determined by addition of 10 µM control compound to the last 4 wells of column 1 and the first 4 wells of column 12.
- 2 mL 'Assay mix' are prepared per plate:

  1.912 mL of HEPES assay buffer

  8.33 µl of 3 mM stock of ATP giving a final concentration of 5 µM per well

  1 µl of [^{33}P]ATP on the activity date giving 0.05 µCi per well

  30 µl of 1 mg/mL PI stock giving a final concentration of 6 µg/mL per well

  5 µl of 1 M stock $MgCl_2$ giving a final concentration of 1 mM per well
- 20 µl of the assay mix are added per well.
- 2 mL 'Enzyme mix' are prepared per plate (x* µl PI3 kinase p110β in 2 mL of kinase buffer). The 'Enzyme mix' is kept on ice during addition to the assay plates.
- 20 µl 'Enzyme mix' are added/well to start the reaction.
- The plate is then incubated at room temperature for 90 minutes.

- The reaction is terminated by the addition of 50 µl WGA-SPA bead (wheat germ agglutinin-coated Scintillation Proximity Assay beads) suspension per well.
- The assay plate is sealed using TopSeal-S (heat seal for polystyrene microplates, PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Germany) and incubated at room temperature for at least 60 minutes.
- The assay plate is then centrifuged at 1500 rpm for 2 minutes using the Jouan bench top centrifuge (Jouan Inc., Nantes, France).
- The assay plate is counted using a Packard TopCount, each well being counted for 20 seconds.

* The volume of enzyme is dependent on the enzymatic activity of the batch in use.

In a more preferred assay, the kinase reaction is performed in a final volume of 10 µl per well of a low volume non-binding CORNING, 384 well black plate (Cat. No. #3676). The final concentrations of ATP and phosphatidyl inositol (PI) in the assay are 1 µM and 10 µg/mL, respectively. The reaction is started by the addition of ATP.

The components of the assay are added per well as follows:

50 nl test compounds in 90% DMSO per well, in columns 1-20, 8 concentrations (1/3 and 1/3.33 serial dilution step) in single.

- Low control: 50 nl of 90% DMSO in half the wells of columns 23-24 (0.45% in final).
- High control: 50 nl of reference compound (e.g. compound of Example 7 in WO 2006/122806) in the other half of columns 23-24 (2.5 µM in final).
- Standard: 50 nl of reference compound as just mentioned diluted as the test compounds in columns 21-22.
- 20 mL 'buffer' are prepared per assay :

  200 µl of 1M TRIS HCl pH7.5 (10 mM in final)
  60 µl of 1M $MgCl_2$ (3 mM in final)
  500 µl of 2M NaCl (50 mM in final)
  100 µl of 10% CHAPS (0.05% in final)
  200 µl of 100mM DTT (1mM in final)
  18.94 mL of nanopure water

- 10 mL 'PI' are prepared per assay :

  200 µl of 1 mg/mL l-alpha-Phosphatidylinositol (Liver Bovine, Avanti Polar Lipids Cat. No. 840042C MW=909.12) prepared in 3% OctylGlucoside (10 µg/mL in final)

9.8 mL of 'buffer'

- 10 mL 'ATP' are prepared per assay :

  6.7 μl of 3 mM stock of ATP giving a final concentration of 1 μM per well

  10 mL of 'buffer'

- 2.5 mL of each PI3K construct are prepared per assay in 'PI' with the following final concentration :

  10 nM PI3K alfa EMV B1075

  25 nM beta EMV BV949

  10 nM delta EMV BV1060

  150 nM gamma EMV BV950

- 5 μl of 'PI/PI3K' are added per well.
- 5 μl 'ATP' are added per well to start the reaction.
- The plates are then incubated at room temperature for 60 minutes (alfa, beta, delta) or 120 minutes (gamma).
- The reaction is terminated by the addition of 10 μl Kinase-Glo (Promega Cat. No. #6714).
- The assay plates are read after 10 minutes in Synergy 2 reader (BioTek, Vermont USA) with an integration time of 100 milliseconds and sensitivity set to 191.
- Output : The High control is around 60'000 counts and the Low control is 30'000 or lower
- This luminescence assay gives a useful Z' ratio between 0.4 and 0.7

The Z' value is a universal measurement of the robustness of an assay. A Z' between 0.5 and 1.0 is considered an excellent assay.

For this assay, the PI3K constructs mentioned are prepared as follows:

1.2 Generation of gene constructs

Two different constructs, BV 1052 and BV 1075, are used to generate the PI3 Kinase α proteins for compound screening.

PI3Kα BV-1052 p85(iSH2)-Gly linker-p110a(D20aa)-C-term His tag

PCR products for the inter SH2 domain (iSH2) of the p85 subunit and for the p110-a subunit (with a deletion of the first 20 amino acids) are generated and fused by overlapping PCR. The iSH2 PCR product is generated from first strand cDNA using initially primers

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) and gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Subsequently in a secondary PCR reaction, Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) recombination AttB1 sites and linker sequences are added at the 5'end and 3'end of the p85 iSH2 fragment respectively, using primers gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) and gwG152-p04 (5'- TACCATAATTCCACCACCACCACCGGAAATTCCCCCTGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 4).

The p110-a fragment is also generated from first strand cDNA, initially using primers gwG152-p01 (5'- CTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGG-3') (SEQ ID NO: 5) and gwG152-p02 (5'- GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT -3') (SEQ ID NO: 6).

In a subsequent PCR reaction, linker sequence and a Histidine tag are added at the 5'end and 3'end of the p110-a fragment respectively, using primers gw152-p03 (5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3') (SEQ ID NO: 7) and gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 8).

The p85-iSH2/p110-a fusion protein is assembled in a third PCR reaction by the overlapping linkers at the 3'end of the iSH2 fragment and the 5'end of the p110-a fragment, using the above mentioned gwG130-p03 primer and a primer containing an overlapping Histidine tag and the AttB2 recombination sequences (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT-GTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

This final product is recombined in a (Invitrogen) OR reaction into the donor vector pDONR201 to generate the ORF318 entry clone. This clone is verified by sequencing and used in a Gateway LR reaction to transfer the insert into the Gateway adapted pBlueBac4.5 (Invitrogen) vector for generation of the baculovirus expression vector LR410.

<u>PI3Kα BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly linker-p110a(D20aa)-C-term His tag</u>

The construct for Baculovirus BV-1075 is generated by a three-part ligation comprised of a p85 fragment and a p110-a fragment cloned into vector pBlueBac4.5. The p85 fragment is derived from plasmid p1661-2 digested with Nhe/Spe. The p110-a fragment derived from LR410 (see above) as a SpeI/HindIII fragment. The cloning vector pBlueBac4.5 (Invitrogen) is digested with Nhe/HindIII. This results in the construct PED 153.8

The p85 component (iSH2) is generated by PCR using ORF 318 (described above) as a template and one forward primer

KAC1028 (5'- GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC) (SEQ ID NO: 10) and two reverse primers,
KAC1029 (5'- GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC) (SEQ ID NO: 11) and
KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC) (SEQ ID NO: 12).
The two reverse primers overlap and incorporate the 12x Gly linker and the N-terminal sequence of the p110a gene to the SpeI site. The 12x Gly linker replaces the linker in the BV1052 construct. The PCR fragment is cloned into pCR2.1 TOPO (Invitrogen). Of the resulting clones, p1661-2 is determined to be correct. This plasmid is digested with Nhe and SpeI and the resulting fragment is gel-isolated and purified for sub-cloning.
The p110-a cloning fragment is generated by enzymatic digest of clone LR410 (see above) with Spe I and HindIII. The SpeI site is in the coding region of the p110a gene. The resulting fragment is gel-isolated and purified for sub-cloning.
The cloning vector, pBlueBac4.5 (Invitrogen) is prepared by enzymatic digestion with Nhe and HindIII. The cut vector is purified with Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Netherlands) column and then dephosphorylated with Calf Intestine alkaline phosphatase (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). After completion of the CIP reaction the cut vector is again column purified to generate the final vector. A 3 part ligation is performed using Roche Rapid ligase and the vendor specifications.

PI3Kβ BV-949 p85(iSH2)-Gly linker-p110b(full-length)-C-term His tag

PCR products for the inter SH2 domain (iSH2) of the p85 subunit and for the full-length p110-b subunit are generated and fused by overlapping PCR.
The iSH2 PCR product is generated from first strand cDNA initially using primers gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) and gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Subsequently, in a secondary PCR reaction Gateway (Invitrogen) recombination AttB1 sites and linker sequences are added at the 5'end and 3'end of the p85 iSH2 fragment respectively, using primers
gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) and
gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAAT-GCTGTTCATACGTTTGTC-3') (SEQ ID NO: 13).
The p110-b fragment is also generated from first strand cDNA initially using primers gwG130-p04 (5'- ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT -3') (SEQ ID NO: 4)

which contains linker sequences and the 5'end of p110-b and
gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAACTGTGTG -3') (SEQ ID NO: 14)
which contains sequences of the 3'end of p110-b fused to a Histidine tag.
The p85-iSH2/p110-b fusion protein is assembled by an overlapping PCR a reaction of the linkers at the 3'end of the iSH2 fragment and the 5'end of the p110-b fragment, using the above mentioned gwG130-p03 primer and a primer containing an overlapping Histidine tag and the AttB2 recombination sequences (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 15).
This final product is recombined in a Gateway (Invitrogen) OR reaction into the donor vector pDONR201 to generate the ORF253 entry clone. This clone is verified by sequencing and used in a Gateway LR reaction to transfer the insert into the Gateway adapted pBlueBac4.5 (Invitrogen) vector for generation of the baculovirus expression vector LR280.

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2)-Gly linker-p110d(full-length)-C-term His tag

PCR products for the inter SH2 domain (iSH2) of the p85 subunit and for the full-length p110-d subunit are generated and fused by overlapping PCR.
The iSH2 PCR product is generated from first strand cDNA using initially primers
gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) and
gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).
Subsequently, in a secondary PCR reaction Gateway (Invitrogen) recombination AttB1 sites and linker sequences are added at the 5'end and 3'end of the p85 iSH2 fragment respectively, using primers
gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) and
gwG154-p04 (5'- TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC -3') (SEQ ID NO: 16).
The p110-a fragment is also generated from first strand cDNA using initially primers
gwG154-p01 (5'- ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT -3') (SEQ ID NO: 17) and
gwG154-p02 (5'- CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT -3') (SEQ ID NO: 18).
In a subsequent PCR reaction linker sequences and a Histidine tag is added at the 5'end and 3'end of the p110-d fragment respectively, using primers
gw154-p03 (5'- ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTGGAC-TGCCCCATGGA -3') (SEQ ID NO: 19) and gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT -3') (SEQ ID NO: 20).
The p85-iSH2/p110-d fusion protein is assembled in a third PCR reaction by the overlapping linkers at the 3'end of the iSH2 fragment and the 5'end of the p110-d fragment, using the

above mentioned gwG130-p03 primer and a primer containing an overlapping Histidine tag and the Gateway (Invitrogen) AttB2 recombination sequences (5'-GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 21).

This final product is recombined in a Gateway (Invitrogen) OR reaction into the donor vector pDONR201 to generate the ORF319 entry clone. This clone is verified by sequencing and used in a Gateway LR reaction to transfer the insert into the Gateway adapted pBlueBac4.5 (Invitrogen) vector for generation of the baculovirus expression vector LR415.

PI3Kγ BV-950 p110g(D144aa)-C-term His tag

This construct is obtained from Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Description of the construct in: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Protein expression and purification

Methods to generate recombinant baculovirus and protein for PI3K isoforms:

The pBlue-Bac4.5 (for a, b, and d isoforms) or pVL1393 (for g) plasmids containing the different PI3 kinase genes are co-transfected with BaculoGold WT genomic DNA (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) using methods recommended by the vendor.

Subsequently, the recombinant baculovirus obtained from the transfection is plaque-purified on Sf9 insect cells to yield several isolates expressing recombinant protein. Positive clones are selected by anti-HIS or anti-isoform antibody western. For PI3K alpha and delta isoforms, a secondary plaque-purification is performed on the first clonal virus stocks of PI3K. Amplification of all baculovirus isolates is performed at low multiplicity of infection (moi) to generate high-titer, low passage stock for protein production. The baculoviruses are designated BV1052 (α) and BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) and BV950 (γ).

Protein production involves infection (passage 3 or lower) of suspended Tn5 (Trichoplusia ni) or TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) cells in protein-free media at moi of 2-10 for 39-48 hours in 2 l glass Erlenmyer flasks (110 rpm) or wave-bioreactors (22-25 rpm). Initially, 10 l working volume wave-bioreactors are seeded at a density of 3e5 cells/mL at half capacity (5L). The reactor is rocked at 15 rpm during the cell growth phase for 72 hours, supplemented with 5% oxygen mixed with air (0.2 l per minute). Immediately prior to infection, the wave-reactor cultures are analyzed for density, viability and diluted to approximately 1.5e6 cell/mL. 100-500 mL of high titer, low passage virus is added following 2-4 hours of additional culture. Oxygen is increased to 35% for the 39-48 hour infection period and rocking platform rpm increased to 25. During infection, cells are monitored by Vicell viability analyzer (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) bioprocess for viability,

diameter and density. Nova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) readings of various parameters and metabolites (pH, O_2 saturation, glucose, etc.) are taken every 12-18 hours until harvest. The wave-bioreactor cells are collected within 40 hours post infection. Cells are collected by centrifugation (4 degrees C at 1500 rpm), and subsequently maintained on ice during pooling of pellets for lysis and purification. Pellet pools are made with small amounts of cold, un-supplemented Grace's media (w/o protease inhibitors).

PI3K alpha Purification Protocol For HTS (BV1052)

PI3K alpha is purified in three chromatographic steps: immobilized metal affinity chromatography on a Ni Sepharose resin (GE Healthcare, belonging to General Electric Company, Fairfield, CT, USA), gel filtration utilizing a Superdex 200 26/60 column (GE Healthcare), and finally a cation exchange step on a SP-XL column (GE Healthcare). All buffers are chilled to 4°C and lysis is performed chilled on ice. Column fractionation is performed rapidly at room temperature.

Typically frozen insect cells are lysed in a hypertonic lysis buffer and applied to a prepared IMAC column. The resin is washed with 3-5 column volumes of lysis buffer, followed by 3-5 column volumes wash buffer containing 45 mM imidazole, and the target protein is then eluted with a buffer containing 250 mM imidazole. Fractions are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing target protein are pooled and applied to a prepared GFC column. Fractions from the GFC column are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing target protein are pooled. The pool from the GFC column is diluted into a low salt buffer and applied to a prepared SP-XL column. The column is washed with low salt buffer until a stable A280 baseline absorbance is achieved, and eluted using a 20 column volume gradient from 0 mM NaCl to 500 mM NaCl. Again, fractions from the SP-XL column are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing the target protein are pooled. The final pool is dialyzed into a storage buffer containing 50% glycerol and stored at -20°C. The final pool is assayed for activity in a phosphoinosititol kinase assay.

PI3K beta Purification Protocol For HTS (BV949)

PI3K beta is purified in two chromatographic steps: immobilized metal affinity chromatography (IMAC) on a Ni Sepharose resin (GE Healthcare) and gel filtration (GFC) utilizing a Superdex 200 26/60 column (GE Healthcare). All buffers are chilled to 4°C and lysis is performed chilled on ice. Column fractionation is performed rapidly at room temperature.

Typically frozen insect cells are lysed in a hypertonic lysis buffer and applied to a prepared IMAC column. The resin is washed with 3-5 column volumes of lysis buffer, followed by 3-5

column volumes wash buffer containing 45 mM imidazole, and the target protein is then eluted with a buffer containing 250 mM imidazole. Fractions are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing target protein are pooled and applied to a prepared GFC column. Fractions from the GFC column are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing target protein are pooled. The final pool is dialyzed into a storage buffer containing 50% glycerol and stored at -20°C. The final pool is assayed for activity in the phosphoinostitol kinase assay.

PI3K gamma Purification Protocol For HTS (BV950)

PI3K gamma is purified in two chromatographic steps: immobilized metal affinity chromatography (IMAC) on a Ni Sepharose resin (GE Healthcare) and gel filtration (GFC) utilizing a Superdex 200 26/60 column (GE Healthcare). All buffers are chilled to 4°C and lysis is performed chilled on ice. Column fractionation is performed rapidly at room temperature. Typically frozen insect cells are lysed in a hypertonic lysis buffer and applied to a prepared IMAC column. The resin is washed with 3-5 column volumes of lysis buffer, followed by 3-5 column volumes wash buffer containing 45 mM imidazole, and the target protein is then eluted with a buffer containing 250 mM imidazole. Fractions are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing target protein are pooled and applied to a prepared GFC column. Fractions from the GFC column are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing target protein are pooled. The final pool is dialyzed into a storage buffer containing 50% glycerol and stored at -20°C. The final pool is assayed for activity in the phosphoinostitol kinase assay.

PI3K delta Purification Protocol For HTS (BV1060)

PI3K delta is purified in three chromatographic steps: immobilized metal affinity chromatography on a Ni Sepharose resin (GE Healthcare), gel filtration utilizing a Superdex 200 26/60 column (GE Healthcare), and finally a anion exchange step on a Q-HP column (GE Healthcare). All buffers are chilled to 4°C and lysis is performed chilled on ice. Column fractionation is performed rapidly at room temperature. Typically frozen insect cells are lysed in a hypertonic lysis buffer and applied to a prepared IMAC column. The resin is washed with 3-5 column volumes of lysis buffer, followed by 3-5 column volumes wash buffer containing 45 mM imidazole, and the target protein is then eluted with a buffer containing 250 mM imidazole. Fractions are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing the target protein are pooled and applied to a prepared GFC column. Fractions from the GFC column are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing the target protein are pooled. The pool from the GFC column is diluted into a low salt buffer and applied to a prepared Q-HP column. The column is washed with low salt

buffer until a stable A280 baseline absorbance is achieved, and eluted using a 20 column volume gradient from 0 mM NaCl to 500 mM NaCl. Again, fractions from the Q-HP column are analyzed by Coomassie stained SDS-PAGE gels, and fractions containing the target protein are pooled. The final pool is dialyzed into a storage buffer containing 50% glycerol and stored at -20°C. The final pool is assayed for activity in the phosphoinostitol kinase assay.

IC_{50} is determined by a four parameter curve fitting routine that comes along with "excel fit". A four parameter logistic equation is used to calculate IC_{50} values (IDBS XLfit) of the percentage inhibition of each compound at 8 concentrations (usually 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030, 0.010 and 0.003 µM). Alternatively, IC_{50} values are calculated using idbsXLfit model 204, which is a 4 parameter logistic model.

Yet alternatively, for an ATP depletion assay, compounds of the formula I to be tested are dissolved in DMSO and directly distributed into a white 384-well plate at 0.5 µl per well. To start the reaction, 10 µl of 10 nM PI3 kinase and 5 µg/mL 1-alpha-phosphatidylinositol (PI) are added into each well followed by 10 µl of 2 µM ATP. The reaction is performed until approx 50% of the ATP is depleted, and then stopped by the addition of 20 µl of Kinase-Glo solution (Promega Corp., Madison, WI, USA). The stopped reaction is incubated for 5 minutes and the remaining ATP is then detected via luminescence. IC_{50} values are then determined.

Some of the compounds of examples 1-49 and 51-95 show a certain level of selectivity against the different paralogs PI3K α, β, γ and δ.

Suitably, the compounds of examples 1-49 and 51-95 show a certain level of selectivity for the isoform PI3Kδ, e.g. as indicated in in vitro and in vivo tests against the different paralogs PI3K α and β.

The range of activity, expressed as IC_{50}, in these assays, is preferably between 1 nM and 5000 nM, more preferably between 1 nM and about 1000 nM.

2. Cellular assays

2.1 Phosphoinositide-3 kinase (PI3K)-mediated Akt 1/2 (S473) phosphorylation in Rat-1 cells

Rat-1 cells stably overexpressing a myristoylated form of the catalytic subunit of human phosphoinositide-3 kinase (PI3K) alpha, beta or delta were plated in 384-well plates at a density of 7500 (PI3K alpha), 6200 (PI3K beta), or 4000 (PI3K delta) cells in 30ul complete

growth medium (Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM high glucose) supplemented with 10% (v/v) fetal bovine serum, 1% (v/v) MEM non essential amino acids, 10mM HEPES, 2mM L-glutamine, 10 µg/mL puromycin and 1% (v/v) Penicillin/Streptomycin) and were incubated at 37%C / 5%CO_2 / 95% humidity for 24h. Compounds were diluted in 384-well compound plates to obtain 8-point serial dilutions for 40 test compounds in 90% DMSO, as well as 4 reference compounds plus 16 high controls and 16 low (inhibited) controls. Predilution plates were prepared by dispensing pipetting 250 nl of compound solutions into 384-well polypropylen plates using a Hummingwell nanoliter dispensor . Compounds were prediluted by the addition of 49.75 ul complete growth medium. 10ul of prediluted compound solution were transferred to the cell plate using a 384-well pipettor, resulting in a final DMSO concentration of 0.11%. Cells were incubated for 1 h at 37%C / 5%CO_2 / 95% humidity. The supernatant was removed, the cells were lysed in 20ul of lysis buffer for AlphaScreen® *SureFire*® detection.

For detection of p-AKT(Ser473), the *SureFire*® p-Akt 1/2 (Ser473) Assay Kit (PerkinElmer, U.S.A) was used. 5ul of cell lysate was transferred to 384-well low volume Proxiplates for detection using a 384-well pipettor. Addition of AlphaScreen® *SureFire*® reagents was done according to the manufacturer's protocol. First, 5ul of reaction buffer plus activation buffer mix containing AlphaScreen® acceptor beads was added, the plate was sealed, and incubated on a plate shaker for 2 hours at room temperature. Second, 2ul of dilution buffer containing AlphaScreen® donor beads was added, and the plate was incubated on plate shaker as above for a further 2 hours. The plate was read on an AlphaScreen® compatible plate reader, using standard AlphaScreen® settings.

2.2 Determination of murine B cell activation

PI3Kδ has been recognized to modulate B cell function when cells are stimulated through the B cell receptor (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002). For assessing the inhibitory property of compounds on B cell activation, the upregulation of activation markers CD86 and CD69 on murine B cells derived from mouse spleen antibody is measured after stimulation with anti-IgM. CD69 is a well known activation marker for B and T cells (Sancho et al. Trends Immunol. 26:136 (2005). CD86 (also known as B7-2) is primarily expressed on antigen-presenting cells, including B cells . Resting B cells express CD86 at low levels, but upregulate it following stimulation of e.g. the BCR or IL-4 receptor. CD86 on a B cell interacts with CD28 on T cells. This interaction is required for optimal T cell activation and for the generation of an optimal IgG1 response (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Spleens from Balb/c mice were collected, splenocytes were isolated and washed twice with RPMI containing 10% foetal bovine serum (FBS), 10 mM HEPES, 100 Units/mL

penicilline/streptomycine. RPMI supplemented in this way is subsequently referred to as medium. The cells were adjusted to 2.5 X 10^6 cells/mL in medium and 200 µl cell suspension (5 x10^6cells) were added to the appropriate wells of 96 well plates.

Then the cells were stimulated by adding 50 µl anti-IgM mAb in medium (final concentration: 30 µg/mL). After incubation for 24 hours at 37°C, the cells were stained with the following antibody cocktails: anti-mouse CD86-FITC, anti-mouse CD69-PerCP-Cy5.5, anti-mouse CD19-PerCP for the assessment of B cells, and anti-mouse CD3-FITC, anti-mouse CD69-PE for the assessment of T cells (2 µl of each antibody/well). After one hour at room temperature (RT) in the dark the cells were transferred to 96 Deepwell plates. The cells were washed once with 1 mL PBS containing 2% FBS and after re-suspension in 200 µl the samples were analyzed on a FACS Calibur flow cytometer. Lymphocytes were gated in the FSC/SSC dot plot according to size and granularity and further analyzed for expression of CD19, CD3 and activation markers (CD86, CD69). Data were calculated from dot blots as percentage of cells positively stained for activation markers within the CD19+ or CD3+ population using BD CellQest Software.

For assessing the inhibitory property of compounds, compounds were first dissolved and diluted in DMSO followed by a 1:50 dilution in medium. Splenocytes from Balb/c mice were isolated, re-suspended and transfered to 96 well plates as described above (200 µl/well). The diluted compounds or solvent were added to the plates (25 µl) and incubated at 37°C for 1 hour. Then the cultures were stimulated with 25 µl anti-IgM mAb/well (final concentration 30 µg/mL) for 24 hours at 37°C and stained with anti-mouse CD86-FITC and anti-mouse CD19-PerCP (2 µl of each antibody/well). CD86 expression on CD19 positive B cells was quantified by flow cytometry as described above.

3 Determination of antibody production to sheep red blood cells (SRBC).

In brief, OFA rats were injected i.v. with sheep erythrocytes on d0 and treated orally on four consecutive days (d0 to d3) with the compounds under investigation. Spleen cell suspensions were prepared on d4 and lymphocytes were plated onto soft agar in presence of indicator cells (SRBC) and complement. Lysis of the indicator cells due to secretion of SRBC-specific antibody (predominantly of the IgM subclass) and presence of complement yielded plaques. The number of plaques per plate were counted and expressed as number of plaques per spleen.

Immunization: Groups of five female OFA rats were immunized on day 0 with 2x10^8/ml SRBC (obtained from Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) in a volume of 0.5ml per rat by i.v. injection.

Compound treatment: Animals were treated with compound suspended in 0.5% CMC, 0.5%Tween80 in for 4 consecutive days (days 0, 1, 2 and 3) starting on the day of immunization. Compound was administered orally twice daily with 12 hours intervalls between doses in an application volume of 5 ml/kg body weight.

Preparation of spleen cell suspensions:

On day 4, animals were euthanized with CO_2. Spleens were removed, weighed, and deposited in plastic tubes containing 10 ml of cold (4 °C) Hank's balanced salt solution (HBSS; Gibco, pH 7.3, containing 1mg Phenolred/100ml) for each rat spleen. Spleens were homogenized with a glass potter, left on ice for 5 minutes and 1 ml supernatant was transferred into a new tube. Cells were washed once in 4 ml HBSS then supernatants were discarded and pellets re-suspended in 1 ml of HBSS. Lymphocyte numbers per spleen were determined by automated cell counter and spleen cell suspensions were adjusted to a cell concentration of $30x10^6$/ml.

Plaque forming assay:

Soft agar petri dishes were prepared with 0.7% agarose (SERVA) in HBSS.

In addition, one ml of 0.7% agarose was prepared in plastic tubes and kept at 48°C in a water bath. Some 50 µl of a $30x10^6$/ml spleen cell suspension and 50 µl of SRBC at 40 x 10^8/ml were added, mixed rapidly (Vortex) and poured onto the prepared agarose dishes. Petri dishes were slightly tilted to achieve even distribution of cell mixture on agarose layer. The dishes were left at room temperature for 15 minutes and were then incubated at 37°C for 60 minutes. Then, 1.4ml guinea pig complement (Harlan; 10%) was added and the incubation continued for another 60 minutes at 37 °C. SRBC-specific antibodies released by the plated-out B cells bound to the antigen (SRBC) in their vicinity. These antigen-antibody complexes activated complement and led to the lysis of the SRBC leaving a bright spot (plaque) within the red erythrocyte layer. Plaques were counted with a microscope.

The following formula for determination of inhibition of plaque formation was used:

%Inhibition = C*100/V-100

with: V= mean number of plaques/spleen for vehicle group; C= mean number of plaques/spleen for compound treated group

References:

N.K. Jerne & A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140:405.

N.K. Jerne, A.A. Nordin & C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. In: "Cell Bound Antibodies", B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press, Philadelphia pp.109-125.

Biological data

Enzymatic Assay

Example	PI3K alpha (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

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
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

Cellular Assays

Example	Cell PI3Kδ / IC50 [umol l-1]	mCD86 / IC50 CD86 [nmol l-1]
1	0.153	94.9
5	0.455	125
20	0.2538	120
28	0.268	71.6
65	0.191	570

67	0.047	48.3
68	0.053	14.9
71	0.035	24.7
81	0.246	86.5
82	0.116	46.2

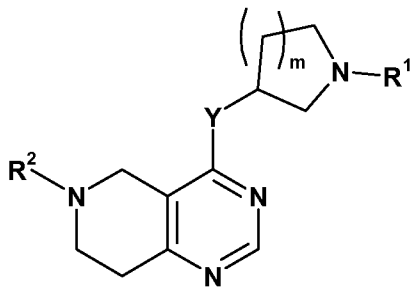
SRBC Assay

	Plaques/spleen
Example **1** 10mg/kg bid	12608 ± 4986
Vehicle (0.5% CMC 0.5%Tween80)	168363 ± 49142

5

The following are further embodiments of the invention:

Embodiment 1: A tetrahydro-pyrido-pyrimidine derivative of the formula (I) and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof,



(I)

wherein

Y is selected from O or NR^3;

R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

or

-C(O)-R^4

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl,

halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

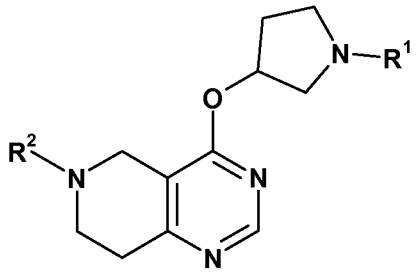
furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

R^3 is selected from H, C_1-C_4-alkyl or halo-C_1-C_4-alkyl; and

m is selected from 0 or 1.

Embodiment 2: A compound according to embodiment 1, of the formula (Ib) and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof,



(Ib),

wherein

R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

or

-C(O)-R^4

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

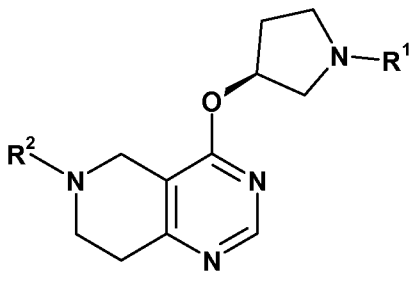
wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

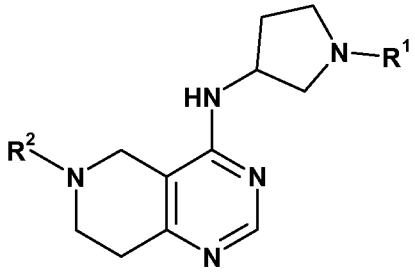
Embodiment 3: A compound according to embodiments 1 or 2, of the formula (Ib')



(Ib'),

and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Embodiment 4: A compound according to embodiment 1, of the formula (Ic) and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof,



(Ic),

wherein

R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

or

-C(O)-R^4

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

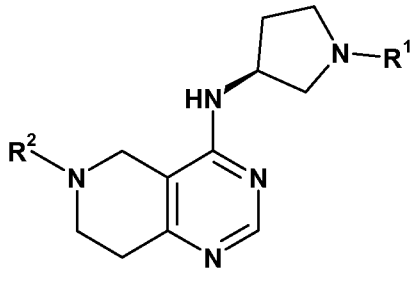
wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

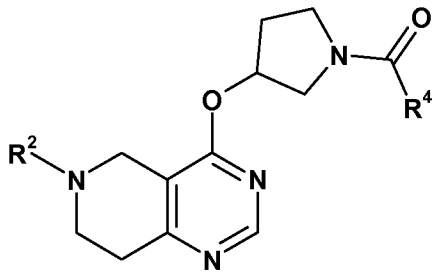
Embodiment 5: A compound according to embodiments 1 or 4, of the formula (Ic')



(Ic'),

and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Embodiment 6: A compound according to embodiment 1, of the formula (Id) and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof,



(Id),

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

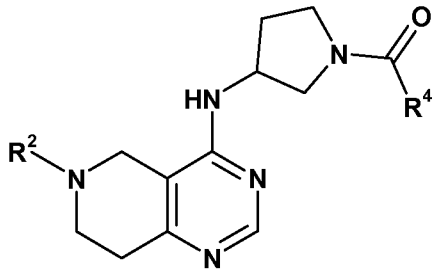
wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-

alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states; and

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

Embodiment 7: A compound according to embodiment 1, of the formula (Ie) and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof,



(Ie),

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently

selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

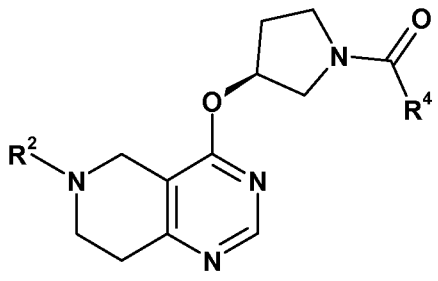
wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states; and

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

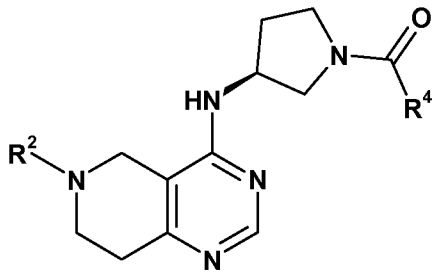
Embodiment 8: A compound according to embodiment 1, of the formula (Id')



(Id'),

and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Embodiment 9: A compound according to embodiment 1, of the formula (Ie')



(Ie'),

and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Embodiment 10: A compound according to any one of embodiments 1 to 9, wherein R^2 is selected from naphthyl, pyridyl or pyrimidinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

Embodiment 11: A compound according to any one of embodiments 1 to 10, wherein
R^1, if present, is -C(O)-R^4, wherein
R^4 is selected from heterocyclyl, C_4-C_8-cycloalkyl or heteroaryl;
wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' may be unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from fluoro, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkoxy;
wherein 'heterocyclyl' is selected from pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl or piperazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkyl-carbonyl;
wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;
wherein 'heteroaryl' is selected from
furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from C_1-C_4-alkyl, hydroxyl;
wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states.

Embodiment 12: A compound according to any one of embodiments 1 to 10, wherein
R^1, if present, is -C(O)-R^4,and

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,
wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy.

Embodiment 13:. A compound of the formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 12 in form of a salt selected from
a) citrate, fumarate or napadisylate; or
b) phosphate, hydrochloride or hippurate.

Embodiment 14: A compound of the formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, for use as pharmaceutical.

Embodiment 15: A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, and one or more therapeutically active agents.

Embodiment 16: Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, for the manufacture of a medicament for the treatment of a diseases or disorders which are mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform.

Embodiment 17: A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Embodiment 18: A method of modulating the activity of the PI3K enzymes, preferably of the PI3Kδ isoform , in a subject, comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13.

Embodiment 19: A method for the treatment of a disorder or a disease mediated by the PI3K enzymes, preferably by the PI3Kδ isoform , comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defied defined in anyone of embodiments 1 to 13.

Embodiment 20: A method according to embodiment 19, wherein the disorder or a disease is selected from autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection; antibody production, antigen presentation, cytokine production or lymphoid organogenesis are abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, idiopathic thrombocytopenia purpura, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia, ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, chronic autoimmune urticaria, allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis), goodpasture's syndrome, AMR (antibody-mediated transplant rejection), B cell-mediated hyperacute, acute and chronic transplant rejection and cancers of haematopoietic origin including but not limited to multiple myeloma; a leukaemia; acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; lymphocytic leukemia; myeloid leukemia; non-Hodgkin lymphoma; lymphomas; polycythemia vera; essential thrombocythemia; myelofibrosis with myeloid metaplasia; and Walden stroem disease.

Embodiment 21: A method according to embodiment 19, wherein the disorder or a disease is selected from rheumatoid arthritis (RA), pemphigus vulgaris (PV), idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), acquired hemophilia type A (AHA), systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS), myasthenia gravis (MG), Sjögren's syndrome (SS), ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, chronic autoimmune urticaria (CAU), allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis) , goodpasture's syndrome, transplant rejection and cancers of haematopoietic origin.

Embodiment 22: Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, for the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform.

Embodiment 23: Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, for the treatment of a disorder or disease selected from autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and COPD, transplant rejection; antibody production, antigen presentation, cytokine production or lymphoid organogenesis are abnormal or are undesirable including rheumatoid arthritis, pemphigus vulgaris, idiopathic thrombocytopenia purpura, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia,

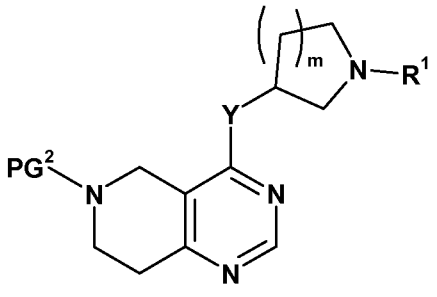
ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, chronic autoimmune urticaria, allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis), goodpasture's syndrome, AMR (antibody-mediated transplant rejection), B cell-mediated hyperacute, acute and chronic transplant rejection and cancers of haematopoietic origin including but not limited to multiple myeloma; a leukaemia; acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; lymphocytic leukemia; myeloid leukemia; non-Hodgkin lymphoma; lymphomas; polycythemia vera; essential thrombocythemia; myelofibrosis with myeloid metaplasia; and Walden stroem disease.

Embodiment 24. Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of embodiments 1 to 13, for the treatment of a disorder or disease selected from rheumatoid arthritis (RA), pemphigus vulgaris (PV), idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), acquired hemophilia type A (AHA), systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS), myasthenia gravis (MG), Sjögren's syndrome (SS), ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, chronic autoimmune urticaria (CAU), allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis) , goodpasture's syndrome, transplant rejection and cancers of haematopoietic origin.

Embodiment 25: A process or method for the manufacture of a compound of the formula (I) according to embodiment 1,

comprising the steps of method A:

b) deprotecting the compound of formula (E),



(E)

wherein PG^2 represents a suitable protectiong group and R^1, Y and m are as defined for a compound of formula (I)

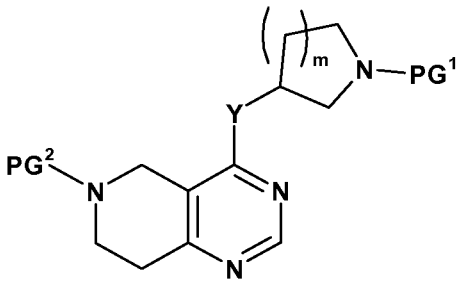
c) followed by reaction with

R^2-Hal,

wherein R^2 is as defined for a compound of formula (I) and Hal represents halogen, under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst, in the presence of a base, in an organic solvent;

wherein compound of formula (E) is prepared comprising the step of

d) deprotecting PG^1 from the compound of formula (C),



(C)

wherein PG^1 represents a suitable protecting group, and the other substituents are as defined above,

e) followed by coupling reaction with

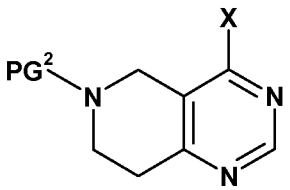
R^1-Act,

wherein when R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is as defined for a compound of formula (I), and Act represents an activating group or a hydroxy group, the coupling reaction is an amide, urea or carbamic ester formation, or;

wherein when R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and Act represents halogen, the coupling reaction is carried out in the presence of an amine base or alternatively, the reaction is carried out under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst in the presence of a base;

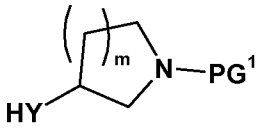
wherein the compound of formula (C) is prepared comprising the step of

a) coupling a compound of formula (A),



(A)

wherein X represents halogen and PG^2 is as defined above; with a compound of formula (B),



(B)

wherein the substituents are as defined above,

wherein when YH is OH and X represents halogen, the reaction takes place in the presence of a suitable base, or

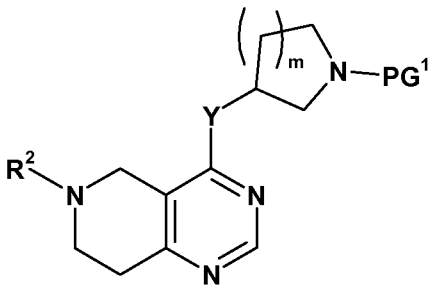
wherein when YH is NR^3H and and X represents halogen: The reaction takes place in the presence of a suitable base, or

wherein when YH is NR^3H and and X represents hydroxy: A base promoted phosphonium coupling reaction is employed;

or, alternatively comprising the steps of a), d) and e) of method A as defined above, starting from a compound of formula (A) wherein PG^2 represents R^2;

or, alternatively comprising the steps of method B:

d) deprotecting the compound of formula (D),



(D)

wherein PG^1 represents a suitable protecting group, and the other substituents are as defined above

e) followed by coupling reaction with

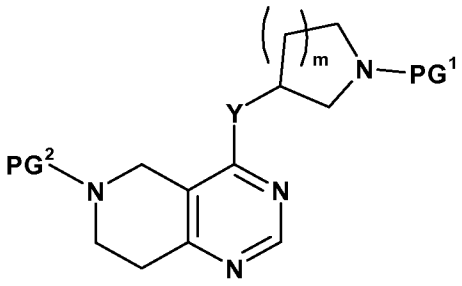
R^1-Act,

wherein when R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is as defined for a compound of formula (I), and Act represents an activating group or a hydroxy group, the coupling reaction is an amide, urea or carbamic ester formation, or;

wherein when R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and Act represents halogen, the coupling reaction is carried out in the presence of an amine base or alternatively, the reaction is carried out under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst in the presence of a base;

wherein compound of formula (D) is prepared comprising the step of

b) deprotecting PG^1 from the compound of formula (C),



(C)

wherein PG^1 represents a suitable protecting group, and the other substituents are as defined above,

c) followed by coupling reaction with

R^2-Hal,

wherein R^2 is as defined for a compound of formula (I) and Hal represents halogen,

under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst, in the presence of a base, in an organic solvent;

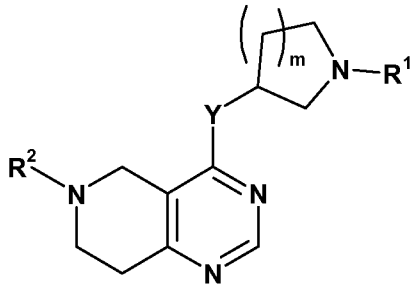
wherein the compound of formula (C) is prepared as described above;

or, alternatively comprising the steps a), b) and c) of method B as defined above, starting from a compound of formula (B) wherein PG^1 represents R^1,

and, if desired, transforming a compound of formula (I) into a different compound of formula (I), transforming a salt of an obtainable compound of formula (I) into the free compound or a different salt, transforming an obtainable free compound of formula (I) into a salt thereof, and/or separating an obtainable mixture of isomers of a compound of formula I into individual isomers.

Claims:

1. A tetrahydro-pyrido-pyrimidine derivative of the formula (I) and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof,



(I)

wherein

Y is selected from O or NR^3;

R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

or

-C(O)-R^4

wherein

R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkyl-sulfonyl-C_1-C_8-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C_1-C_8-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C_1-C_8-alkyl, hydroxy, C_1-C_8-alkoxy, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,

wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N-C_1-C_8-alkyl-amino and N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy;

wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' in C_3-C_{12}-cycloalkyl and C_3-C_{12}-cycloalkyl-C_1-C_8-alkyl may be unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' is selected from oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, acetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl,

piperazinyl, azepanyl, thiepanyl or oxepanyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

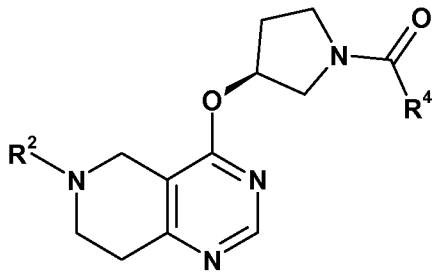
furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl,1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl; wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl or isoquinolinyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-5 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl;

R^3 is selected from H, C_1-C_4-alkyl or halo-C_1-C_4-alkyl; and

m is selected from 0 or 1.

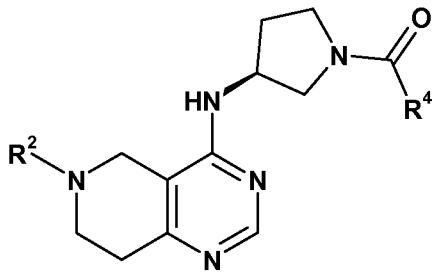
2. A compound according to claim 1, of the formula (Id')



(Id'),

and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound according to claim 1, of the formula (Ie')



(Ie'),

and/or tautomers and/or N-oxides and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein
R^2 is selected from naphthyl, pyridyl or pyrimidinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, C_1-C_8-alkyl, halo-C_1-C_8-alkyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl, hydroxyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, amino, N-C_1-C_8-alkyl-amino, N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino, C_1-C_8-alkyl-carbonyl, halo-C_1-C_8-alkyl-carbonyl, hydroxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl or C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl-carbonyl.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein
R^1, if present, is -C(O)-R^4, wherein
R^4 is selected from heterocyclyl, C_4-C_8-cycloalkyl or heteroaryl;
wherein 'C_3-C_{12}-cycloalkyl' may be unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from fluoro, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkoxy;
wherein 'heterocyclyl' is selected from pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl or piperazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from oxo, halogen, C_1-C_4-alkyl, hydroxyl, C_1-C_4-alkyl-carbonyl;

wherein 'heterocyclyl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states;

wherein 'heteroaryl' is selected from

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents independently selected from C_1-C_4-alkyl, hydroxyl;
wherein 'heteroaryl' can be attached at a heteroatom or a carbon atom and where the N and/or S heteroatoms can also optionally be oxidized to various oxidation states.

6. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein
R^1, if present, is -C(O)-R^4,and
R^4 is selected from C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy or N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino,
wherein 'C_1-C_8-alkyl' in N,N-di-C_1-C_8-alkyl-amino may be unsubstituted or substituted by halogen, hydroxy or C_1-C_4-alkoxy.

7. A compound according to claim 1, which is selected from the group consisting of
{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;
{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;
{(S)-3-[6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;
{3-[6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;
2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;
2-Methoxy-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;
1-{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;
1-{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;
{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

2-Amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Amino-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

(S)-(3-(6-(5-Fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(5-Fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-(4-(1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

(S)-5-(4-(1-(Cyclopentanecarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-methoxynicotinonitrile;

5-(4-(1-(Cyclopentanecarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-methoxynicotinonitrile;

(2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Furan-3-yl-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Furan-3-yl-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

(3-Methoxy-cyclobutyl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(3-Methoxy-cyclobutyl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

({(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;

({3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;

1-(4-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;

1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-methanone;

5-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-one;

5-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-one;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-methanone;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-methanone;

(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-{3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazole-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

5-{4-[1-(2,4-Dimethyl-oxazole-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

5-{4-[1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitrile;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-methanone;

Isoxazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Isoxazol-3-yl-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Isoxazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

Isoxazol-5-yl-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(thiazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(thiazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-{4-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitrile;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanone;

(S)-(2,4-Dimethyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(2,4-Dimethyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanone;

4-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)methanone;

(S)-(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

5-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

5-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)methanone;

(S)-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanone;

(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

(S)-(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)azetidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

{(S)-3-[6-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

{3-[6-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

[(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

[3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one;

1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one;

1-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;

1-{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-one;

2-Methoxy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-[4-(1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitrile;

(S)-6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

(S)-6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine;

(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;

1-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;

(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidine-1-carbonyl)piperidin-1-yl)ethanone;

1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidine-1-carbonyl)piperidin-1-yl)ethanone;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-methoxycyclohexyl)methanone;

((1s,4R)-4-Hydroxycyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

((1s,4R)-4-Hydroxycyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

((1r,4S)-4-Hydroxycyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

((1r,4S)-4-Hydroxycyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;
(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;
(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone;
(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;
1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;
(S)-(3-(6-(5-Chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(3-(6-(5-Chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone;
(Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-methanone;
(Tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;
(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(morpholino)methanone;
(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(morpholino)methanone;

(S)-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)methanone;

(S)-N-(2-Hydroxyethyl)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-methylpyrrolidine-1-carboxamide;

N-(2-Hydroxyethyl)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-methylpyrrolidine-1-carboxamide;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidine-1-carbonyl)piperazin-1-yl)ethanone;

(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

2-Methoxy-5-(4-(1-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitrile;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)methanone;

1-(4-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;

1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-ethanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanone;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone; and

{3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone.

8. A compound of the formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 7 in form of a salt selected from

a) citrate, fumarate or napadisylate; or

b) phosphate, hydrochloride or hippurate.

9. A compound of the formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8, for use as pharmaceutical.

10. A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8, and one or more therapeutically active agents.

11. Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8, for the manufacture of a medicament for the treatment of a diseases or disorders which are mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8, and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

13. A method of modulating the activity of the PI3K enzymes, preferably of the PI3Kδ isoform , in a subject, comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8.

14. A method for the treatment of a disorder or a disease mediated by the PI3K enzymes, preferably by the PI3Kδ isoform, comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defied defined in anyone of claims 1 to 8.

15. A method according to claim 14, wherein the disorder or a disease is selected from rheumatoid arthritis (RA), pemphigus vulgaris (PV), idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), acquired hemophilia type A (AHA), systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS), myasthenia gravis (MG), Sjögren‘s syndrome (SS), ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, chronic autoimmune urticaria (CAU), allergy (atopic dermatitis, contact

dermatitis, allergic rhinitis) , goodpasture's syndrome, transplant rejection and cancers of haematopoietic origin.

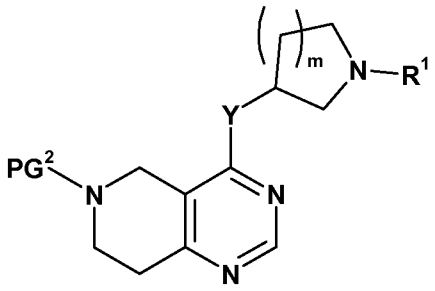
16. Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8, for the treatment of a disorder or a disease in a subject mediated by the activity of the PI3K enzymes, preferably by the activity of the PI3Kδ isoform.

17. Use of a compound of formula (I) as defined in anyone of claims 1 to 8, for the treatment of a disorder or disease selected from rheumatoid arthritis (RA), pemphigus vulgaris (PV), idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), acquired hemophilia type A (AHA), systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS), myasthenia gravis (MG), Sjögren's syndrome (SS), ANCA-associated vasculitides, cryoglobulinemia, chronic autoimmune urticaria (CAU), allergy (atopic dermatitis, contact dermatitis, allergic rhinitis) , goodpasture's syndrome, transplant rejection and cancers of haematopoietic origin.

18. A process or method for the manufacture of a compound of the formula (I) according to claim 1,

comprising the steps of method A:

b) deprotecting the compound of formula (E),



(E)

wherein PG^2 represents a suitable protectiong group and R^1, Y and m are as defined for a compound of formula (I)

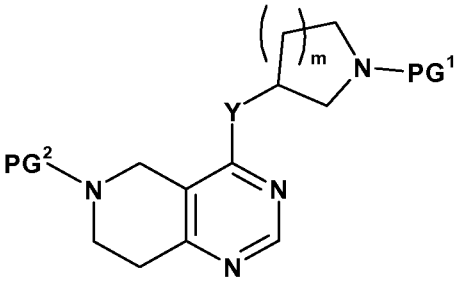
c) followed by reaction with

R^2-Hal,

wherein R^2 is as defined for a compound of formula (I) and Hal represents halogen, under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst, in the presence of a base, in an organic solvent;

wherein compound of formula (E) is prepared comprising the step of

d) deprotecting PG^1 from the compound of formula (C),



(C)

wherein PG^1 represents a suitable protecting group, and the other substituents are as defined above,

e) followed by coupling reaction with

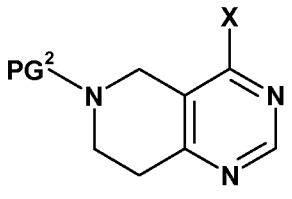
R^1-Act,

wherein when R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is as defined for a compound of formula (I), and Act represents an activating group or a hydroxy group, the coupling reaction is an amide, urea or carbamic ester formation, or;

wherein when R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and Act represents halogen, the coupling reaction is carried out in the presence of an amine base or alternatively, the reaction is carried out under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst in the presence of a base;

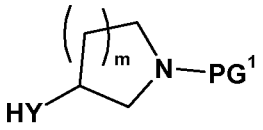
wherein the compound of formula (C) is prepared comprising the step of

a) coupling a compound of formula (A),



(A)

wherein X represents halogen and PG^2 is as defined above; with a compound of formula (B),



(B)

wherein the substituents are as defined above,

wherein when YH is OH and X represents halogen, the reaction takes place in the presence of a suitable base, or

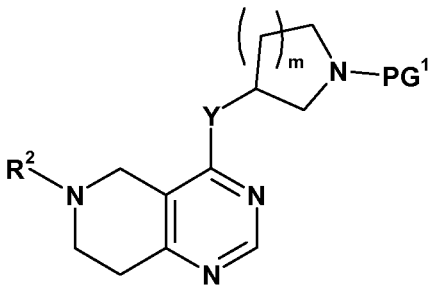
wherein when YH is NR^3H and and X represents halogen: The reaction takes place in the presence of a suitable base, or

wherein when YH is NR^3H and and X represents hydroxy: A base promoted phosphonium coupling reaction is employed;

or, alternatively comprising the steps of a), d) and e) of method A as defined above, starting from a compound of formula (A) wherein PG^2 represents R^2;

or, alternatively comprising the steps of method B:

d) deprotecting the compound of formula (D),



(D)

wherein PG^1 represents a suitable protecting group, and the other substituents are as defined above

e) followed by coupling reaction with

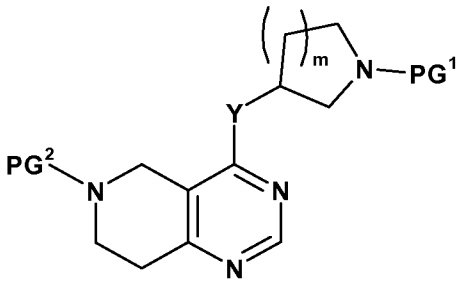
R^1-Act,

wherein when R^1 is -C(O)-R^4, wherein R^4 is as defined for a compound of formula (I), and Act represents an activating group or a hydroxy group, the coupling reaction is an amide, urea or carbamic ester formation, or;

wherein when R^1 is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and Act represents halogen, the coupling reaction is carried out in the presence of an amine base or alternatively, the reaction is carried out under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst in the presence of a base;

wherein compound of formula (D) is prepared comprising the step of

b) deprotecting PG^1 from the compound of formula (C),



(C)

wherein PG^1 represents a suitable protecting group, and the other substituents are as defined above,

c) followed by coupling reaction with

R^2-Hal,

wherein R^2 is as defined for a compound of formula (I) and Hal represents halogen, under customary Buchwald-Hartwig conditions using a ligand with a palladium catalyst, in the presence of a base, in an organic solvent;

wherein the compound of formula (C) is prepared as described above;

or, alternatively comprising the steps a), b) and c) of method B as defined above, starting from a compound of formula (B) wherein PG^1 represents R^1,

and, if desired, transforming a compound of formula (I) into a different compound of formula (I), transforming a salt of an obtainable compound of formula (I) into the free compound or a different salt, transforming an obtainable free compound of formula (I) into a salt thereof, and/or separating an obtainable mixture of isomers of a compound of formula I into individual isomers.

Figure 1

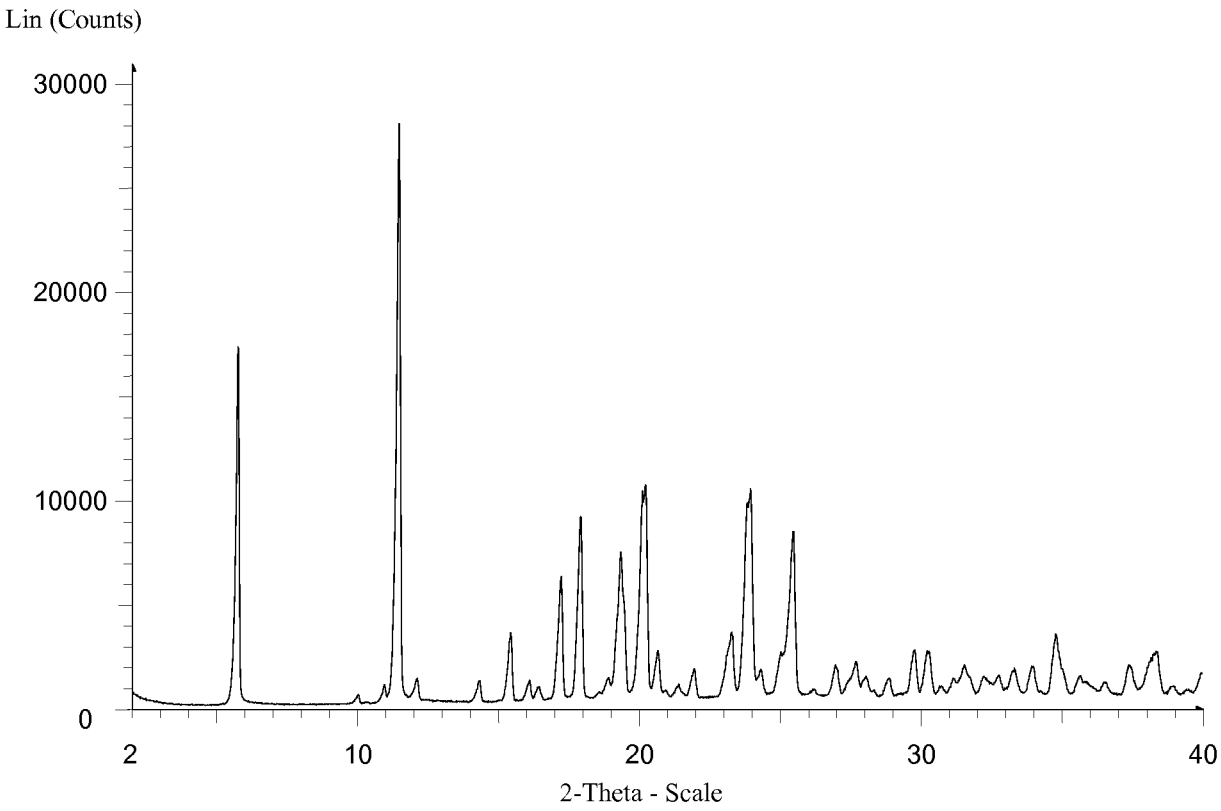


Figure 2

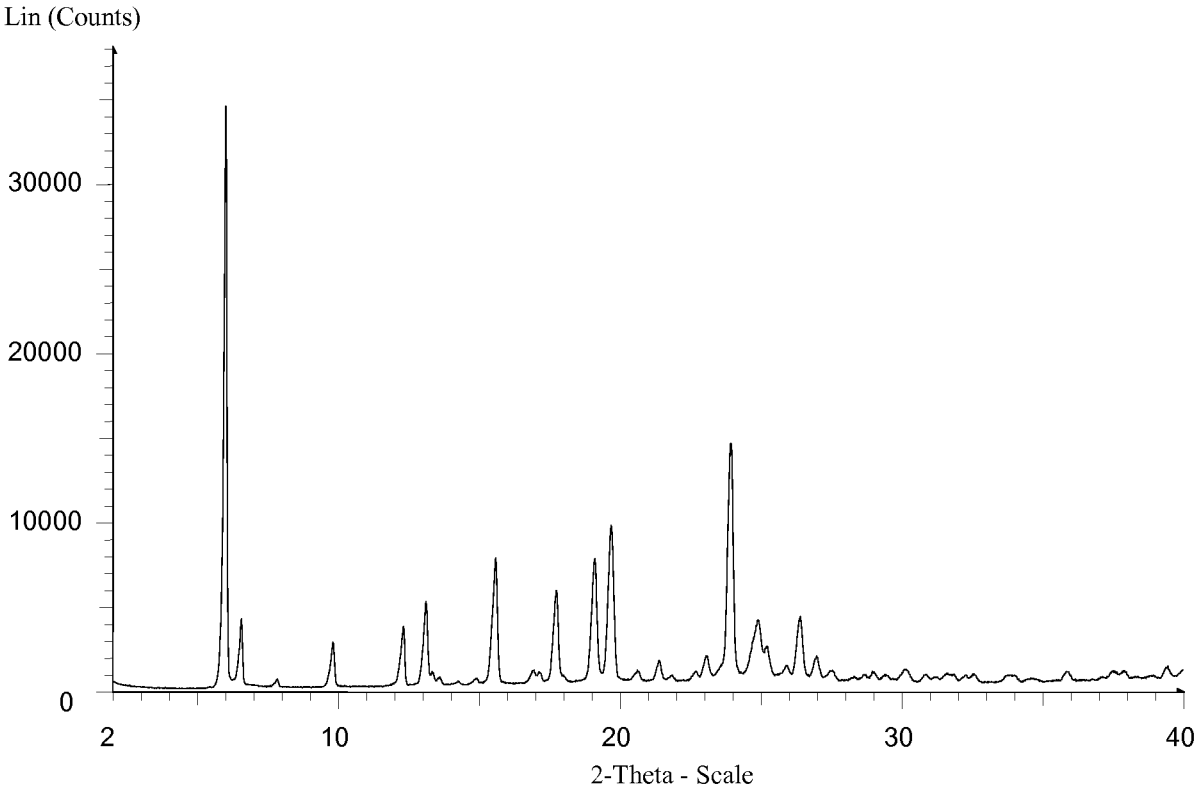


Figure 3

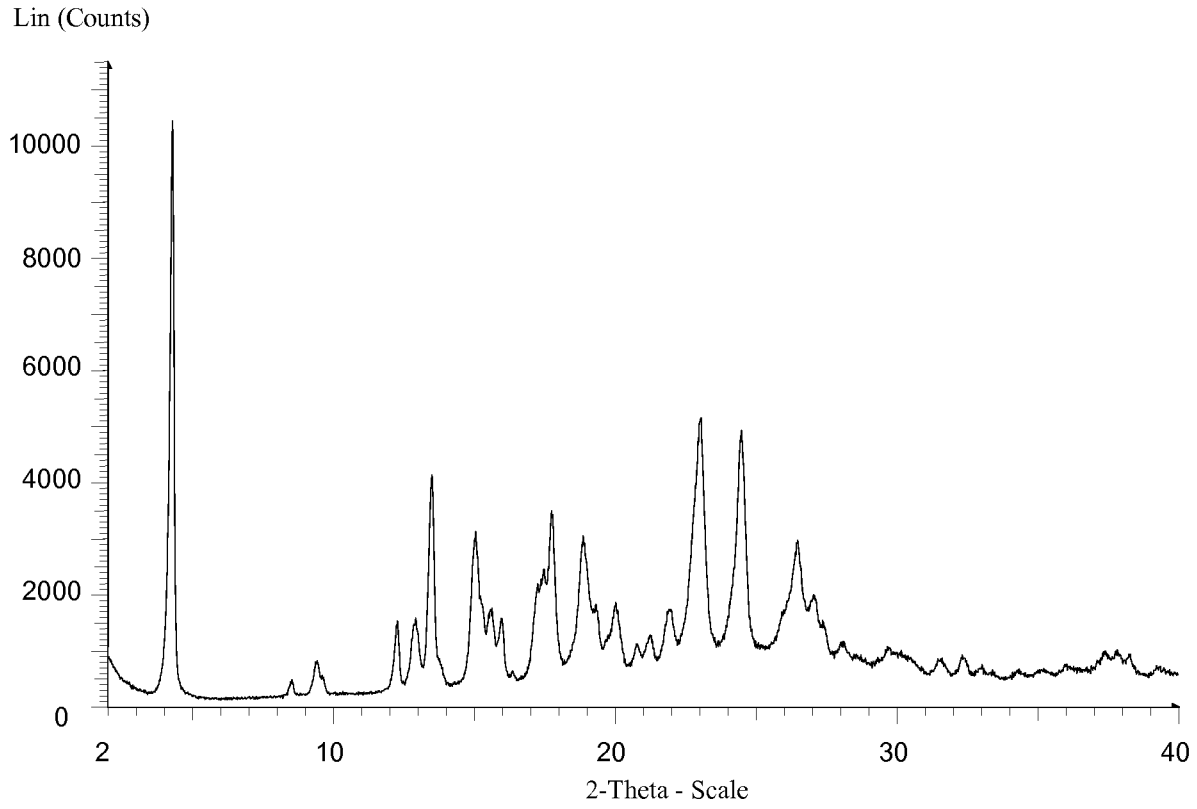


Figure 4

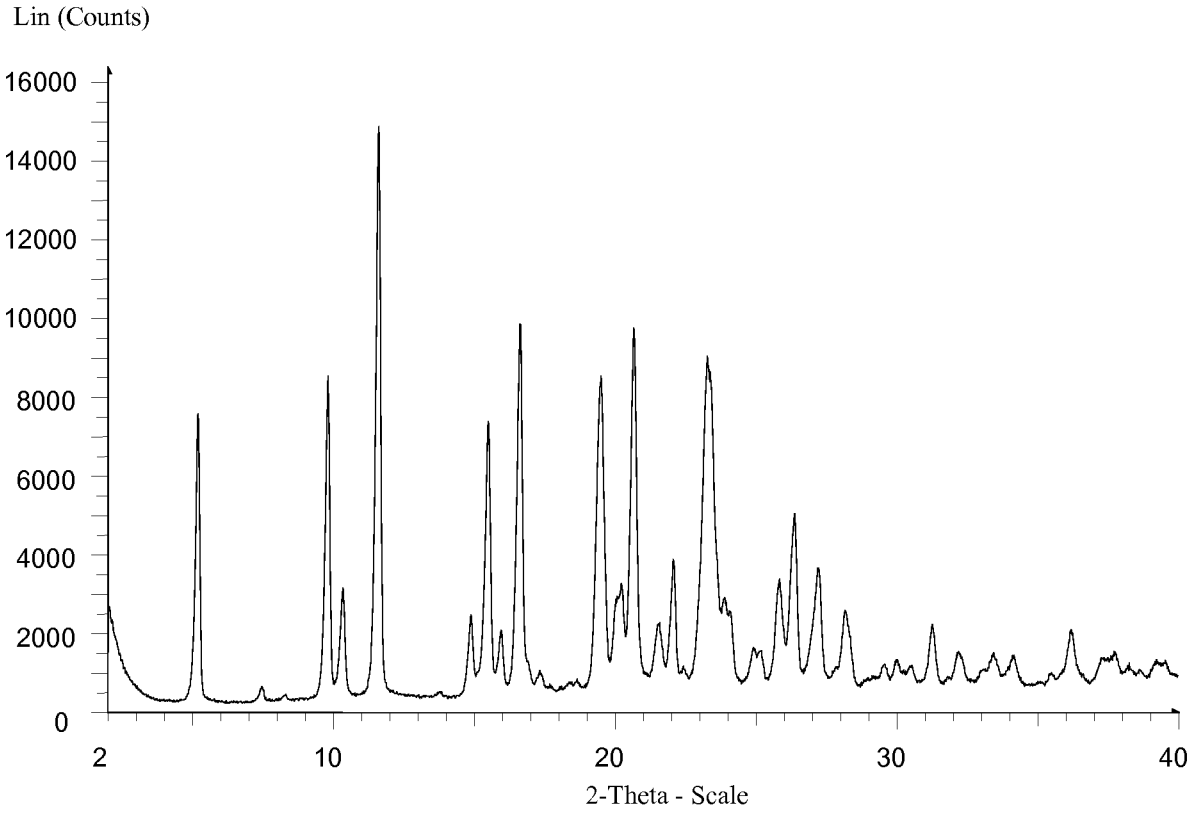


Figure 5

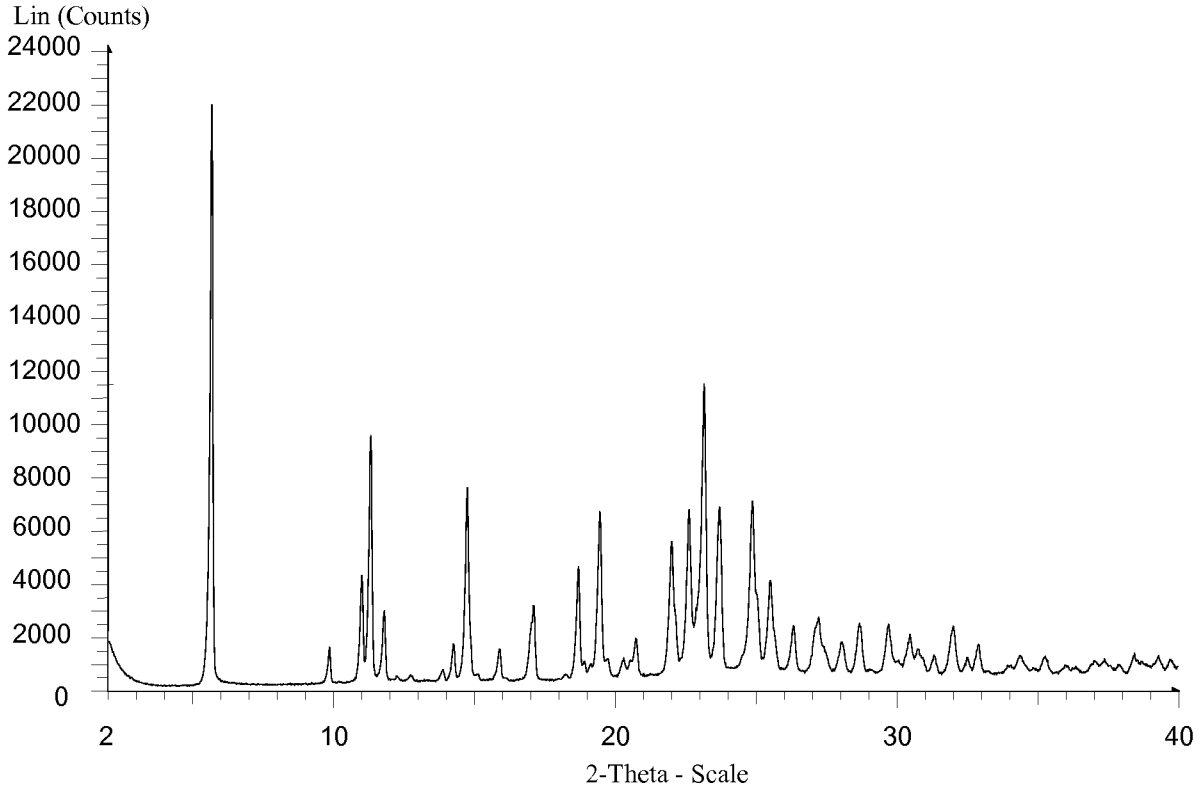


Figure 6

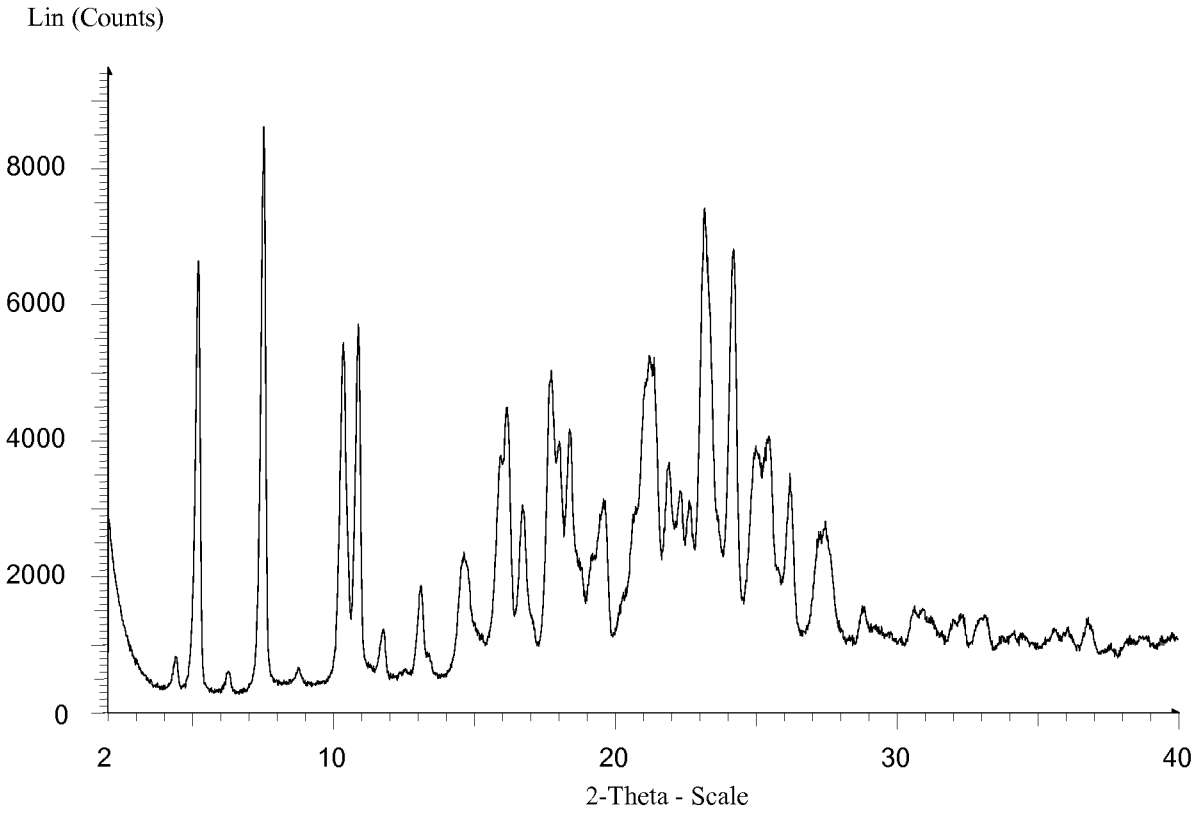


Figure 7

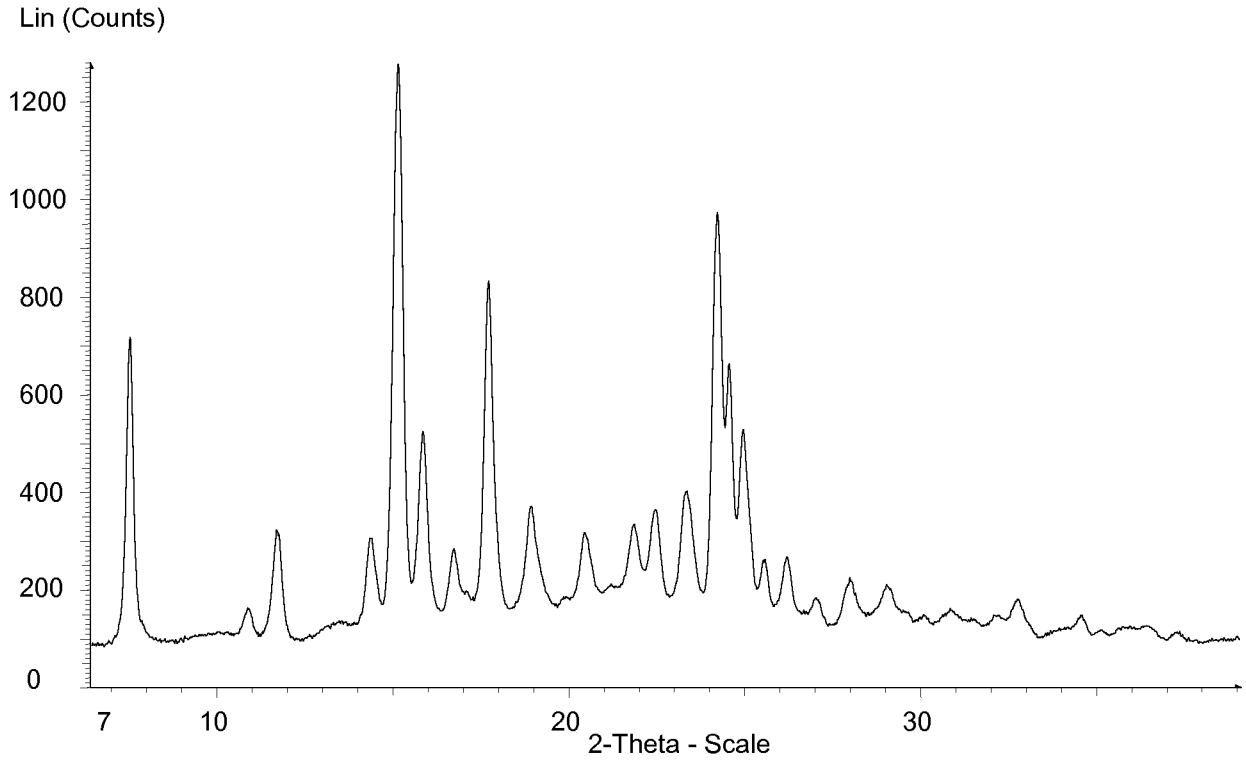


Figure 8

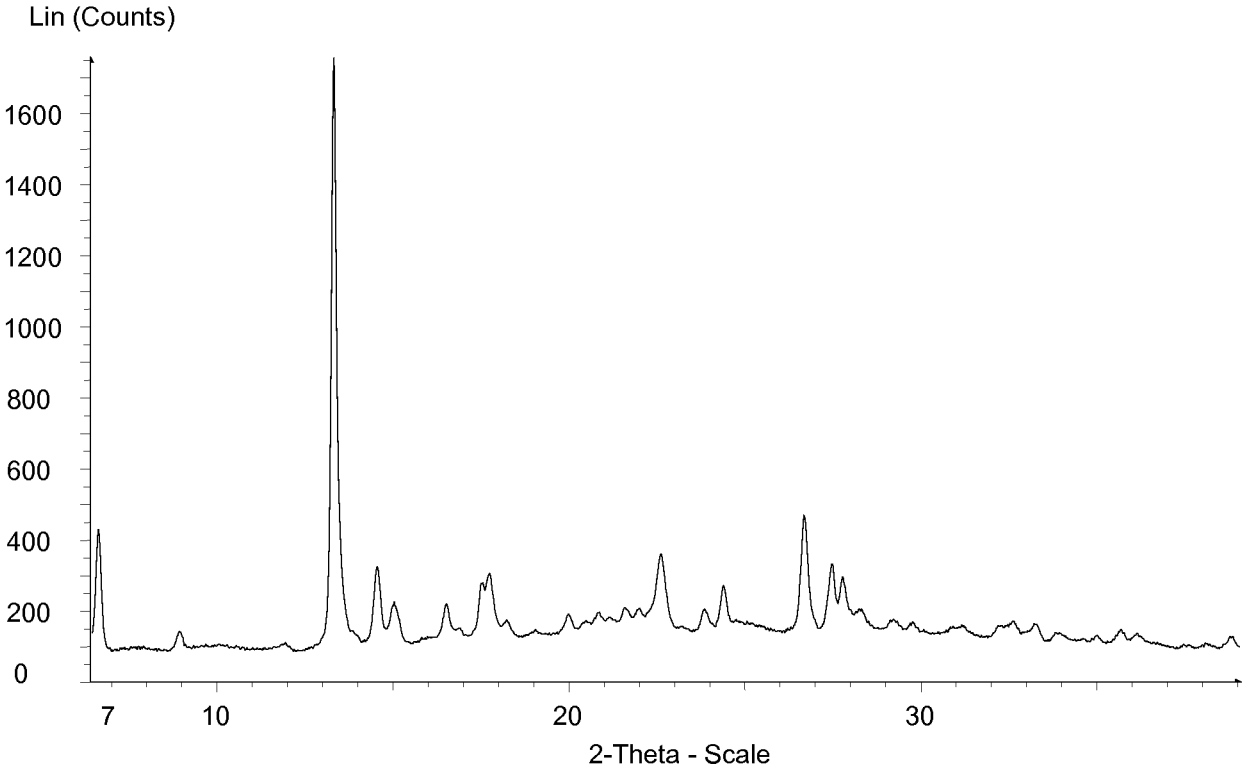
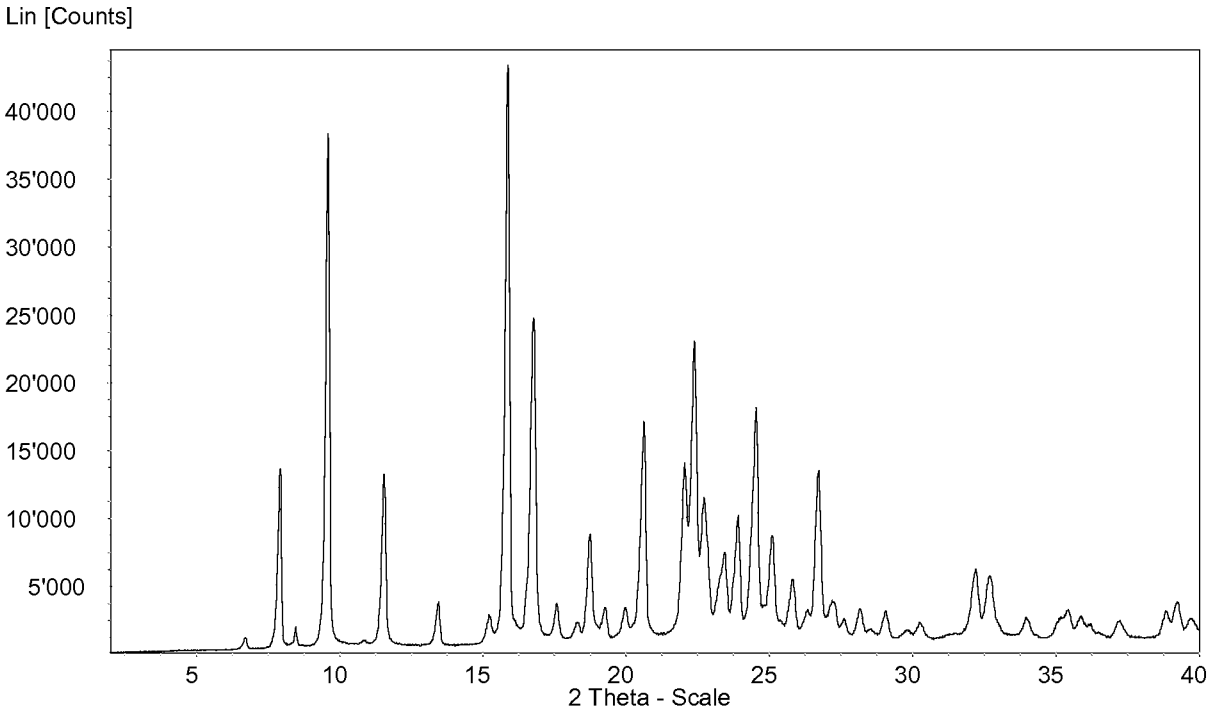


Figure 9


Lin [Counts]
40'000
35'000
30'000
25'000
20'000
15'000
10'000
5'000
5
10
15
20
25
30
35
40
2 Theta - Scale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/517 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/130481 A1 (RENOVIS INC [US]; WEI ZHI-LIANG [US]; DUNCTON MATTHEW ALEXANDER JAMES) 30 October 2008 (2008-10-30) page 97 - page 107; examples 1-96	1-18
A	WO 2006/119504 A2 (RENOVIS INC [US]; KELLY MICHAEL G [US]; KINCAID JOHN [US]; KAUB CARL J) 9 November 2006 (2006-11-09) claims 1-49 abstract	1-18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 2011	28/10/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Goss, Ilaria

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061393

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARONE ET AL: "Targeting phosphoinositide 3-kinase-Moving towards therapy", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, ELSEVIER, NETHERLANDS, vol. 1784, no. 1, 12 October 2007 (2007-10-12), pages 159-185, XP022425232, ISSN: 1570-9639, DOI: 10.1016/J.BBAPAP.2007.10.003 the whole document -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/061393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008130481 A1	30-10-2008	CA 2682692 A1	30-10-2008
		CN 101677569 A	24-03-2010
		EP 2139334 A1	06-01-2010
		JP 2010524930 A	22-07-2010
		US 2008275037 A1	06-11-2008
WO 2006119504 A2	09-11-2006	CA 2606760 A1	09-11-2006
		EP 1885369 A2	13-02-2008
		JP 2008546639 A	25-12-2008
		US 2006258689 A1	16-11-2006
		US 2010317676 A1	16-12-2010

DERIVADOS DE TETRAHIDRO-PIRIDO-PIRIMIDINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a la preparación y al uso de nuevos derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina como fármacos candidatos en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con valiosas propiedades de tipo fármaco, tales como, por ejemplo, estabilidad metabólica y farmacocinética adecuada, y una forma para la modulación, notoriamente la inhibición de la actividad o función de la familia de 3'-OH-cinasa de fosfoinositida (posteriormente en la presente PI3K).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

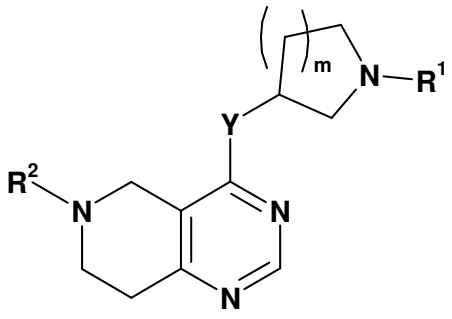
La invención se refiere al tratamiento, ya sea solos o bien en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, de las enfermedades relacionadas con PI3K, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante, cánceres, por ejemplo, de origen hematopoiético o tumores sólidos.

La invención también se refiere al tratamiento, ya sea solos o bien en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, incluyendo los métodos para el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos en donde sean anormales o sean indeseables una o más de las funciones de las células-B, tales

como producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquina u organogénesis linfoide, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoiético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Stroem.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la invención se refiere a los compuestos de tetrahidro-pirido-pirimidina de la fórmula (I) y/o a las sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos:



(I)

en donde:

Y se selecciona a partir de O o NR^3;

R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

$-C(O)-R^4$

en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en

cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a

8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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 fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

m se selecciona a partir de 0 ó 1.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de citrato del Ejemplo 1.

La Figura 2 da a conocer el patrón de difracción en polvo de

rayos-X de la sal de fumarato del Ejemplo 1.

La Figura 3 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de napadisilato del Ejemplo 1.

La Figura 4 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de fosfato del Ejemplo 67.

La Figura 5 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de HCl del Ejemplo 67.

La Figura 6 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de hipurato del Ejemplo 67.

La Figura 7 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma anhidra del Ejemplo 1.

La Figura 8 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X del trihidrato del Ejemplo 1.

La Figura 9 da a conocer el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma anhidra del Ejemplo 67.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Cualquier fórmula dada en la presente pretende representar hidratos, solvatos, y polimorfos de estos compuestos, y mezclas de los mismos.

A menos que se especifique de otra manera, el término “compuestos de la invención” se refiere a los compuestos de la fórmula (I), y de las sub-fórmulas de la misma, a las sales de los compuestos, a los hidratos o solvatos de los compuestos, a las sales de los compuestos así como a los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), a los tautómeros y a los

compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones de deuterio).

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el", y los términos similares utilizados en el contexto de la presente invención, en especial en el contexto de las reivindicaciones, se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo, por ejemplo, "tales como", proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

La invención se puede apreciar más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Como se utilizan en la presente, los términos "incluyendo", "conteniendo" y "comprendiendo" se utilizan en la presente en su sentido abierto, no limitante. Cuando se mencionan los compuestos de la fórmula I, esto pretende incluir también a los tautómeros y N-óxidos de los compuestos de la fórmula I.

Los tautómeros, tales como los tautómeros entre la forma ceto

y enol, entre la forma de lactama y lactima, entre la forma de amida y la forma de ácido imídico, o entre la forma de enamina y la forma de imina, pueden estar presentes, por ejemplo, en la porción R^1 o R^2 de los compuestos de la fórmula I. Los átomos de nitrógeno del núcleo de tetrahidro-pirido-pirimidina de los compuestos de la fórmula I, así como los residuos de heterociclilo y de heteroarilo que contienen nitrógeno, pueden formar N-óxidos.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado, incluyendo una sola o múltiples ramificaciones, o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a fracciones de hidrocarburo que tienen 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2- dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y

similares. Típicamente, los grupos alquilo tienen de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo o poli-halo-alquilo incluyendo per-halo-alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el poli-halo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, di-fluoro-metilo, tri-fluoro-metilo, cloro-metilo, di-cloro-metilo, tri-cloro-metilo, penta-fluoro-etilo, hepta-fluoro-propilo, di-fluoro-cloro-metilo, di-cloro-fluoro-metilo, di-fluoro-etilo, di-fluoro-propilo, di-cloro-etilo y dicloro-propilo. Un per-halo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo" o "heterocíclico” se refiere a un anillo o sistema de anillos monocíclico de 3 a 7 miembros o de 7 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación.

‘Heterociclilo’ se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. ‘Heterociclilo’ puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo y oxepanilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos insaturado monocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14, ó 15 miembros - que lleva el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el(los) anillo(s), que contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. ‘Heteroarilo’ se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. ‘Heteroarilo’ pueden incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,3,5-triazinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o parcialmente insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen octahidro-indilo, decahidro-naftilo. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos hidrocarburo tetracíclicos de ejemplo incluyen adamantilo.

Como se utiliza en la presente, el término “oxilo" se refiere a un grupo de enlace -O-.

Como se utiliza en la presente, el término “carboxilo" o "carboxi” es –COOH.

Como se utiliza en la presente, todos los sustituyentes se escriben de una manera para mostrar el orden de los grupos funcionales (grupos) de los que se componen. Los grupos funcionales se definen anteriormente en la presente.

"Tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico (preventivo), y terapéutico, así como la demora del progreso de una enfermedad o trastorno.

“Combinación” se refiere a ya sea una combinación fija en una

forma unitaria de dosificación, o bien a un kit de partes para la administración combinada, en donde un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica más adelante, también referido como “agente terapéutico" o "co-agente”) se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, en especial en donde estos intervalos de tiempo permitan que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los términos “co-administración" o "administración combinada” o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración del componente de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesite, por ejemplo, un paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término “combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se administran ambos

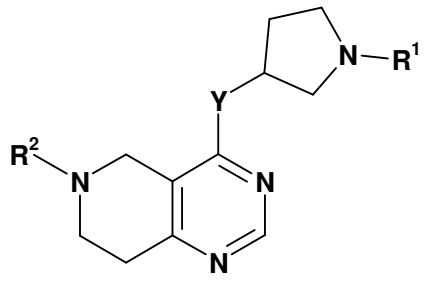
a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

La invención se refiere además a los pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I). En particular, la presente invención también se refiere a pro-fármacos de un compuesto de la fórmula I como se define en la presente, que se convierten *in vivo* hasta el compuesto de la fórmula I como tal. Por consiguiente, se debe entender que cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I también hace referencia a los pro-fármacos correspondientes del compuesto de la fórmula I, como sea apropiado y conveniente.

La invención se refiere además a los metabolitos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I).

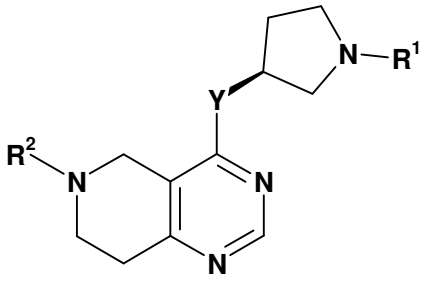
En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia),

en donde R^1, R^2 e Y son como se definen anteriormente.

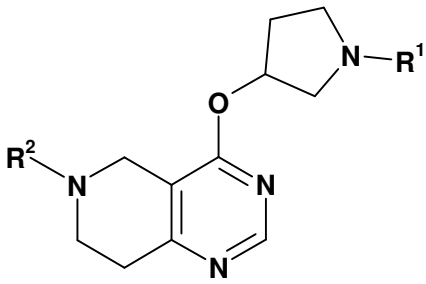
En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ia'):



(Ia'),

en donde R^1, R^2 e Y son como se definen anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ib):

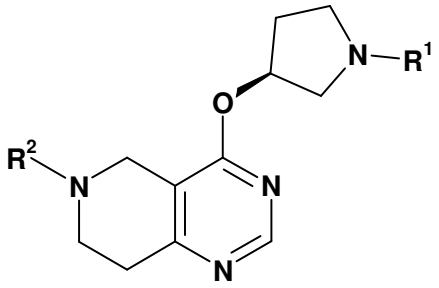


(Ib),

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de

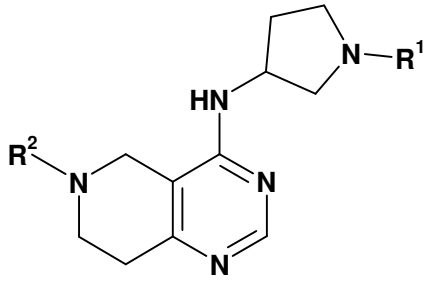
la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ib'):



(Ib'),

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

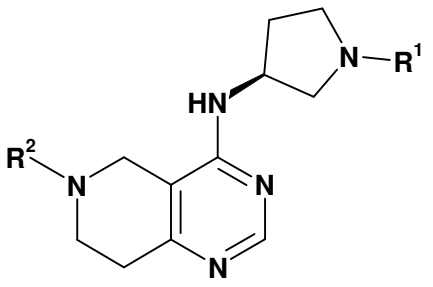
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ic):



(Ic),

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

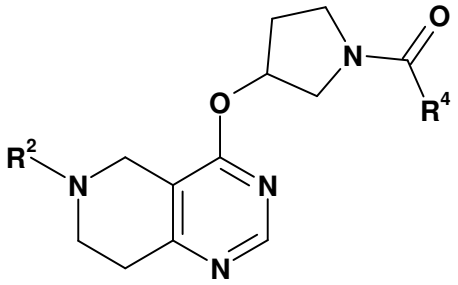
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ic'):



(Ic'),

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

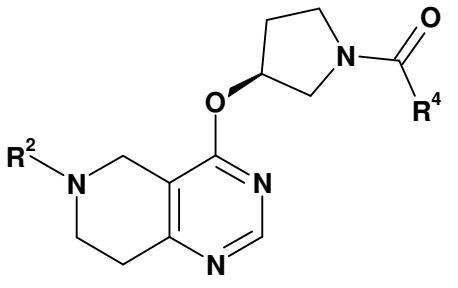
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Id):



(Id),

en donde R^4 y R^2 son como se definen anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Id'):

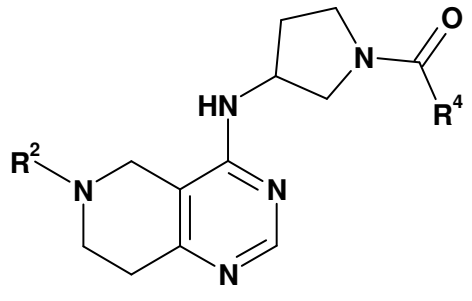


(Id'),

en donde R^4 y R^2 son como se definen anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato

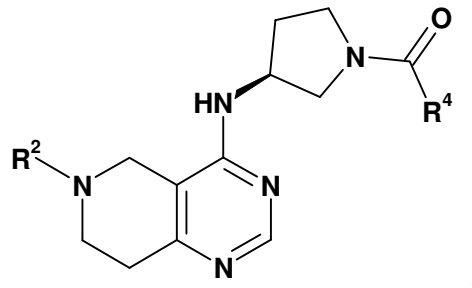
del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ie):



(Ie),

en donde R^4 y R^2 son como se definen anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ie'):



(Ie'),

en donde R^4 y R^2 son como se definen anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^2 se selecciona a partir de naftilo, piridilo o pirimidinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^2 se selecciona a partir de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, en donde un sustituyente se localiza en la posición *para* en relación con el punto de conexión de R^2 con el núcleo del compuesto.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^2 se selecciona a partir de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o amino, en donde un sustituyente se localiza en la posición *para* en relación con el punto de conexión de R^2 con el núcleo del compuesto.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^2 se selecciona a partir de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo o amino, en donde un sustituyente se localiza en la posición *para* en relación con el punto de conexión de R^2 con el núcleo del compuesto.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia) o (Ia') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^3 es H.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir de piridilo o pirimidinilo.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 es como se define anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 es como se define anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

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, 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 halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 3 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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

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

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.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

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

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' puede estar insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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:

furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es -C(O)-R^4; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R^4 se selecciona a partir de heterociclilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por

1 a 3 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 otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

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 halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es -C(O)-R^4; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R^2 se selecciona a partir de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo o amino, en donde un sustituyente se localiza en la posición *para* en relación con el punto de conexión de R^2 con el núcleo del compuesto, y

R^4 se selecciona a partir de heterociclilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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 otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de

las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (IC) o (Ic'), en donde R^1 es -C(O)-R^4; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R^2 se selecciona a partir de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo o amino, en donde un sustituyente se localiza en la posición *para* en relación con el punto de conexión de R^2 con el núcleo del compuesto, 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 halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquéllos enlistados en la sección de Ejemplos más adelante.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), seleccionado a partir de:

{(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;

{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;

{(S)-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;

{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;

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}-(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;

{(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-1lambda*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-1lambda*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;

(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)azetidin-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;

(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;

(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-iloxi)-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-iloxi)-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-iloxi)-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-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(morfolino)-metanona;

(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; o

{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.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener diferentes formas isoméricas. Como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S.

Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene a dicicloalquilo sustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Como se utilizan en la presente, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no sean biológicamente o de otra

manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, y trifluoro-acetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas 1 a 12 de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, arginina, meglumina, piperazina, y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido

apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de la fórmula (I) en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o a un compuesto de la fórmula (I) anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se debe entender para referirse al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales del mismo, como sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas

isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquéllos en donde están presentes los isótopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H ó ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los pro-fármacos de los mismos se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los

Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio),

de cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta

manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención pueden estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo

con la invención se pueden separar, de una manera conocida para los expertos en este campo, en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre las mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna en fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante

cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de pro-fármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwiteriónicas.

La presente invención también proporciona pro-fármacos de los compuestos de la presente invención, los cuales se convierten *in vivo* hasta los compuestos de la presente invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo, y similares, hasta un compuesto de esta invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: pro-fármacos bioprecursores y pro-fármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry,* Capítulos 31-32 (Editor: Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En términos generales, los pro-fármacos bioprecursores son compuestos que son inactivos o que tienen una baja actividad comparándose con el compuesto de fármaco activo

correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten hasta una forma activa mediante el metabolismo o la solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los pro-fármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o el suministro localizado hacia un sitio de acción. Deseablemente para este pro-fármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el pro-fármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los pro-fármacos en donde se pretenda que la fracción de transporte mejore la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los pro-fármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, toxicidad y reacciones adversas reducidas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físico-química indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación

de: (a) los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga cuando menos una fracción lipofílica), o (b) los grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga cuando menos una fracción lipofílica, por ejemplo, los alcoholes alifáticos).

Los pro-fármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de los ácidos carboxílicos libres, los derivados S-acílicos de los tioles y los derivados O-acílicos de los alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se define en la presente. Los pro-fármacos adecuados son con frecuencia los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se puedan convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de omega-(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxi, alcoxilo inferior-carbonil)-alquilo inferior, los ésteres de alfa-(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil, o di-alquilo inferior-amino-carbonil)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloxi-metilo y similares, convencionalmente utilizados en este campo. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por aril-carboniloxi-metilo que son disociados por las esterasas *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han

enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs,* Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer pro-fármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con los solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica que sean conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

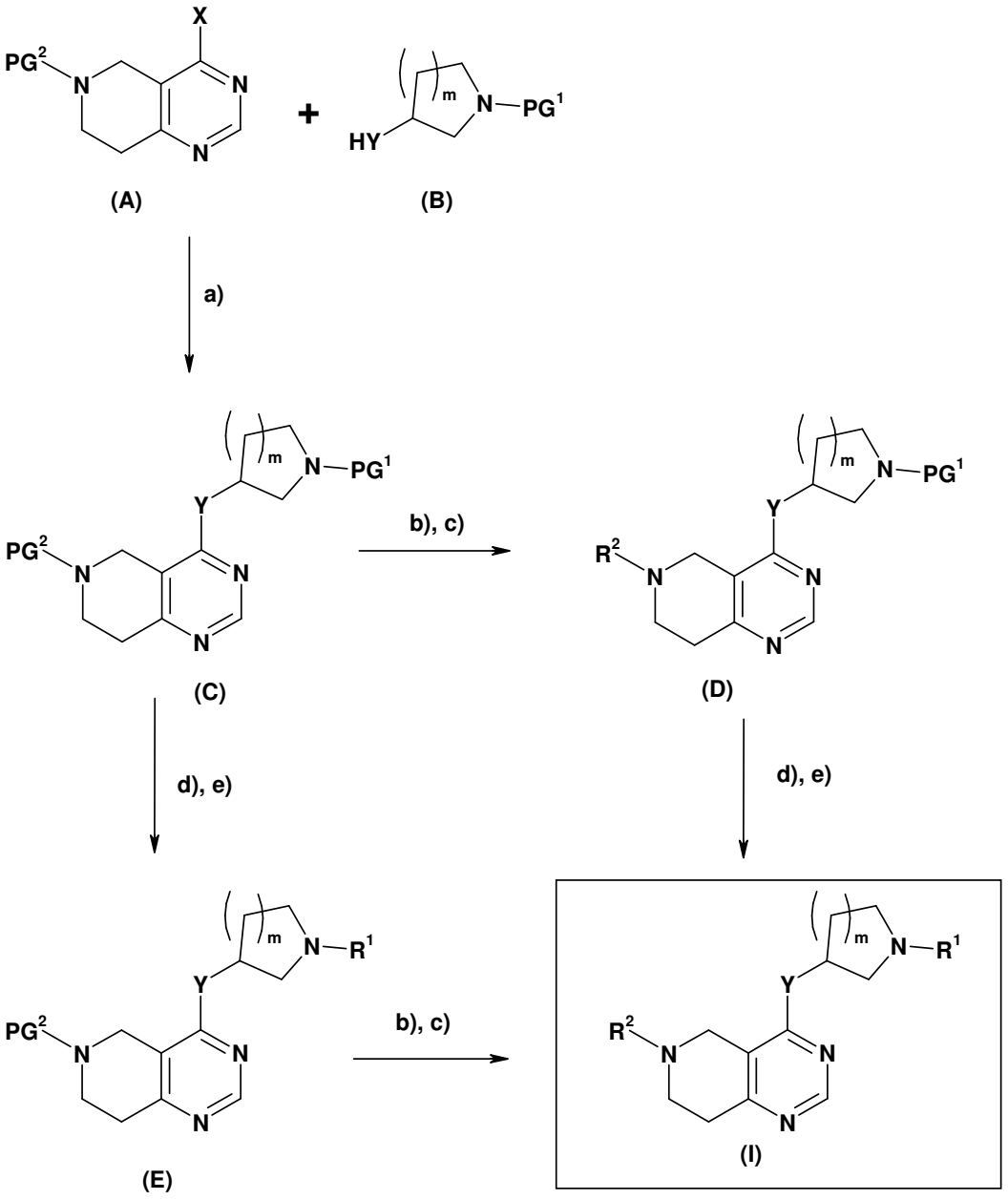
Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

La invención se refiere, en un segundo aspecto, a la

elaboración de un compuesto de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula I, o las sales de los mismos, se preparan de acuerdo con los procesos conocidos por sí mismos, aunque no se hayan descrito previamente para la elaboración de los compuestos de la fórmula I.

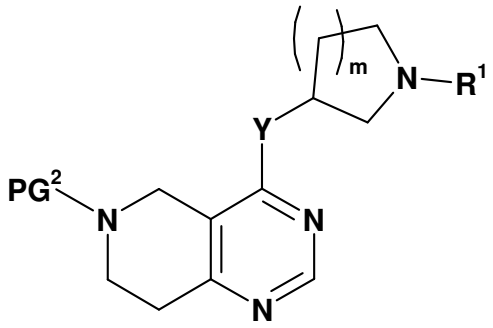
Procesos Generales de Reacción:

Esquema A



En una modalidad, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula I (Método A), el cual comprende los pasos a, d, e, b, y c.

El compuesto de la fórmula I se obtiene por medio del paso b de desproteger el PG^2 a partir del compuesto de la fórmula (E), en donde PG^2 representa un grupo protector adecuado, de preferencia un grupo bencilo, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente:



(E) ,

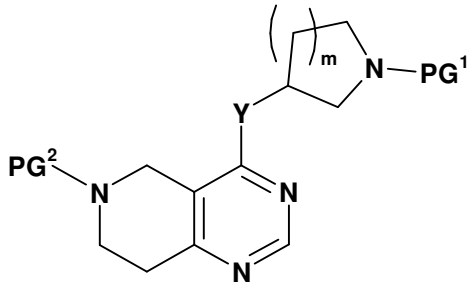
seguido por el paso de reacción c con:

R^2-Hal,

en donde R^2 se define anteriormente, y Hal representa halógeno, en particular yodo o bromo; bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando, tal como X-Phos, diterbutil-(2'-metil-bifenil-2-il)-fosfina o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base, tal como de preferencia, Cs_2CO_3 o ter-BuONa, en un solvente orgánico, tal como un éter, de

preferencia, dioxano o tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, de preferencia de 120°C. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El compuesto de la fórmula (E) se prepara por medio del paso d de desproteger el PG^1 a partir del compuesto de la fórmula (C), en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, BOC, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,



(C)

seguido por el paso de reacción de acoplamiento e con:

R^1-Act,

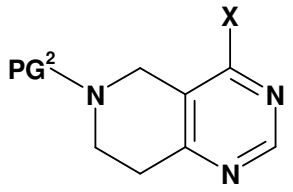
Paso e1: en donde R^1 es -C(O)-R^4, en donde R^4 se define anteriormente, y Act representa un grupo activador o un grupo hidroxilo: La reacción de acoplamiento es la formación de amida, urea, o éster carbámico. Existen muchas maneras conocidas para la preparación de amidas, urea o éster carbámico. El paso de reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo con Act representando un grupo activador, de preferencia en un procedimiento de un paso, o con Act representando un grupo hidroxilo involucrando un procedimiento ya sea de uno o dos pasos. Para los ejemplos de las

formaciones de enlaces de amida, véase Mantalbetti, C.A.G.N y Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), páginas 10827-10852, y las referencias citadas en el mismo. Para los ejemplos de la síntesis de urea, véase Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Para los ejemplos de la síntesis de carbamato, véase Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Los Ejemplos proporcionados en la presente, por consiguiente, no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos;

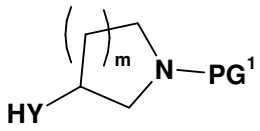
Paso e2: en donde R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, y Act representa halógeno, en particular yodo o bromo: La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, tal como N,N-di-isopropil-etil-amina. La reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico, o de preferencia sin un solvente, bajo calentamiento con microondas, por ejemplo, a 160°C durante 20 minutos. De una manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando, tal como X-Phos o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o

$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base, tal como de preferencia, Cs_2CO_3 o ter-BuONa, en un solvente orgánico, tal como un éter, de preferencia dioxano o tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, de preferencia de 120°C. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El compuesto de la fórmula (C) se prepara por medio del paso a de acoplar un compuesto de la fórmula (A), en donde PG^2 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo bencilo, y X representa halógeno, en particular cloro, o hidroxilo; con un compuesto de la fórmula (B), en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, BOC, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente:



(A) ,



(B)

Paso a1): en donde YH es OH y X representa halógeno: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio (NaH) o terbutóxido de potasio (tBuOK), y un

solvente orgánico polar, tal como tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano o dioxano, bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente.

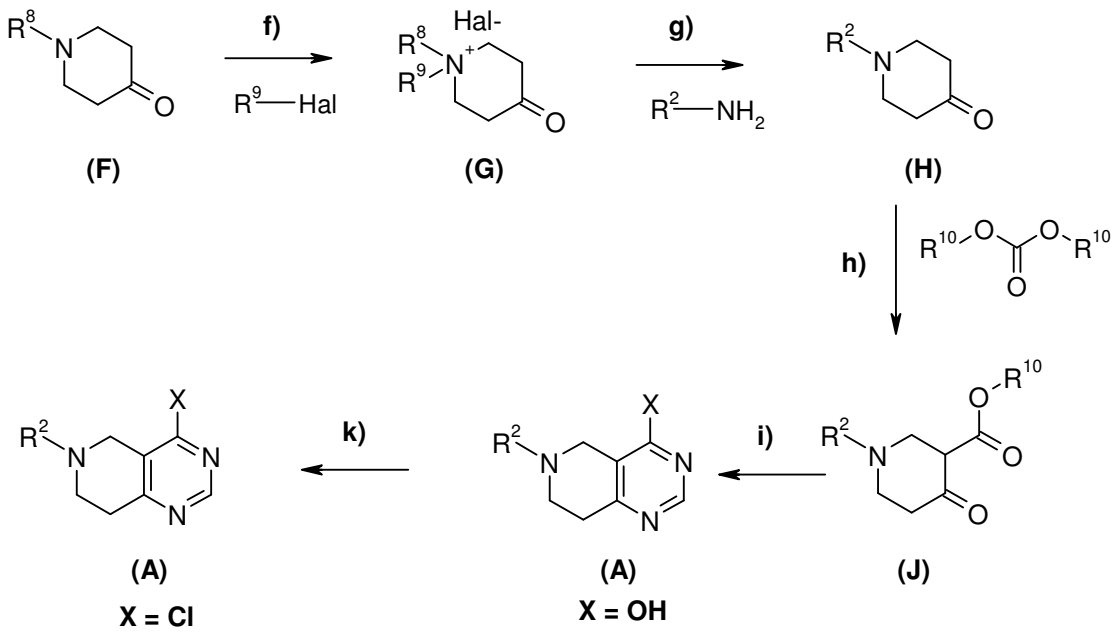
Paso a2): en donde YH es NR^3H, y X representa halógeno: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, o una base de amina adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, a una temperatura elevada (por ejemplo, a 120°C) durante 20 a 48 horas. Las condiciones típicas comprenden el uso de 1.0 equivalente de un compuesto de la fórmula (A), 1.0 equivalente de un compuesto de la fórmula (B), y 1.5 equivalentes de la base a 120°C durante 48 horas.

Paso a3: en donde YH es NR^3H, y X representa hidroxilo: Se emplea una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base, en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (A) en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, con una sal de fosfonio, tal como hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BOP), en la presencia de una base, tal como 1,8-diaza-7-biciclo-[5.4.0]-undeceno (DBU), seguida por la adición de un compuesto de la fórmula (B). La mezcla de reacción de preferencia se agita a una temperatura de 20°C a 90°C durante 18 a 72 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de un compuesto de la fórmula (A), de 1.0 a 1.5 equivalentes de BOP, de 2.0 a 4.0 equivalentes de 1,8-diaza-7-biciclo-[5.4.0]-undeceno (DBU), y de 2.0 a 3.0 equivalentes de un

compuesto de la fórmula (B) en acetonitrilo a 65°C durante 72 horas bajo argón.

En otra modalidad, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende los pasos a, d y e, como se definen anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (A), en donde PG^2 representa R^2 (Método A-a).

Esquema B



El proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (A), en donde PG^2 representa R^2, comprende los pasos f, g, h, i, y opcionalmente k.

Paso f): La cuaternización del compuesto de la fórmula (F), (R^8 = alquilo por ejemplo, bencilo) con el compuesto de la fórmula

general R^9-Hal, en donde R^9 representa alquilo, en particular metilo, y Hal representa halógeno, en particular yodo o bromo, bajo las condiciones acostumbradas, utilizando en particular acetona como el solvente orgánico, conduce a la formación del compuesto de la fórmula general (G).

Paso g): el compuesto de la fórmula (H) se prepara mediante la reacción de R^2-NH_2 con el compuesto de la fórmula general (G). La reacción se lleva a cabo utilizando una base tal como en particular K_2CO_3, en un solvente orgánico, tal como en particular una mezcla de 2/1 de etanol y agua, y calentando la mezcla de reacción a 80-100°C, en particular a 80°C.

Paso h): el compuesto de la fórmula (J) se prepara mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (H) con una base, tal como en particular NaH, y el compuesto de la fórmula general $(R^{10}O)_2CO$ (en donde R^{10} representa alquilo, en particular metilo). La mezcla de reacción se agita bajo una alta temperatura (90°C).

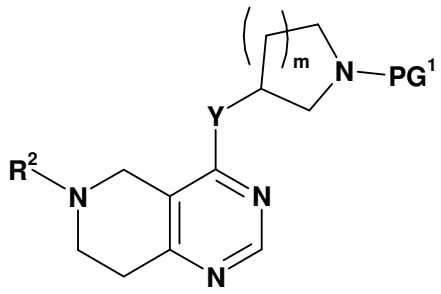
Paso i): el compuesto de la fórmula (A) (X = OH) se prepara mediante la formación del anillo de pirimidina, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (J) con acetato de formamidina en la presencia de una base, tal como metóxido de sodio, y en un solvente orgánico, tal como metanol, a una temperatura elevada, tal como a 90°C durante 2 a 18 horas.

Paso k): el compuesto de la fórmula (A) (X = Cl) se prepara mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (A) (X = OH) con cloruro de fosforilo en la presencia de una base, tal como trietil-

amina, en un solvente orgánico, tal como tolueno, a una temperatura elevada, tal como a 100°C durante 12 a 18 horas.

En otra modalidad, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula I (Método B), el cual comprende los pasos a, b, c, d, y e.

El compuesto de la fórmula I se obtiene por medio del paso d de desproteger el PG^1 a partir del compuesto de la fórmula (D), en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, de preferencia un grupo BOC, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente:



(D)

seguido por el paso de reacción e con:

R^1-Act,

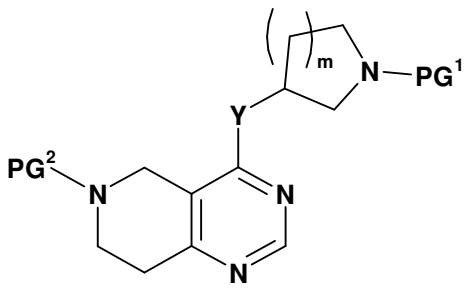
Paso e1): en donde R^1 es -C(O)-R^4, en donde R^4 se define anteriormente, y Act representa un grupo activador o un grupo hidroxilo: La reacción de acoplamiento es la formación de amida, urea, o éster carbámico. Existen muchas maneras conocidas para la preparación de amidas, urea o éster carbámico. El paso de reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo con Act representando un grupo activador, de preferencia en un procedimiento de un paso, o

con Act representando un grupo hidroxilo involucrando un procedimiento ya sea de uno o dos pasos. Para los ejemplos de las formaciones de enlaces de amida, véase Mantalbetti, C.A.G.N y Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), páginas 10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Para los ejemplos de la síntesis de urea, véase Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Para los ejemplos de la síntesis de carbamato, véase Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Los Ejemplos proporcionados en la presente, por consiguiente, no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos;

Paso e2): en donde R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, y Act representa halógeno, en particular yodo o bromo: La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, tal como N,N-di-isopropil-etil-amina. La reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico o, de preferencia, sin un solvente, bajo calentamiento con microondas, por ejemplo, a 160°C durante 20 minutos. De una manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un

ligando, tal como X-Phos o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base, tal como de preferencia, Cs_2CO_3 o ter-BuONa, en un solvente orgánico, tal como un éter, de preferencia dioxano o tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, de preferencia a 120°C. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El compuesto de la fórmula (D) se prepara por medio del paso b de desproteger el PG^2 a partir del compuesto de la fórmula (C), en donde PG^2 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo bencilo, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente:



(C)

seguido por el paso de reacción c con:

R^2-Hal,

en donde R^2 se define anteriormente, y Hal representa halógeno, en particular yodo o bromo; bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando, tal como X-

Phos o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base, tal como de preferencia, Cs_2CO_3 o ter-BuONa, en un solvente orgánico, tal como un éter, de preferencia dioxano o tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, de preferencia a 120°C. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El compuesto de la fórmula (C) se prepara como se describe anteriormente para el método A.

En otra modalidad, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende los pasos a, b y c, como se definen anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (B), en donde PG^1 representa R^1 (Método B-a).

El término “grupo activador", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo que puede activar un derivado de ácido carboxílico, de ácido carbónico, o de ácido carbámico, para su acoplamiento con una fracción de amina para formar una fracción de amida, urea o éster carbámico, respectivamente. Estos grupos son cloruros, o los grupos resultantes de la reacción del derivado de ácido con un agente activador. Los agentes activadores adecuados son conocidos por la persona experta; los ejemplos de estos reactivos activadores son los derivados de carbodi-imida, los

derivados de pentafluoro-fenil-éster, los derivados de triazol, o los derivados de imidazol.

“Grupo protector”:

En los métodos descritos anteriormente, los grupos funcionales que estén presentes en los materiales de partida y no se pretenda que tomen parte en la reacción, están presentes en una forma protegida si es necesario, y los grupos protectores que estén presentes se disocian, en donde esos compuestos de partida también puedan existir en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal, y de que sea posible una reacción en la forma de sal. En los pasos adicionales del proceso, llevados a cabo como se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción pueden estar presentes en una forma desprotegida, o se pueden proteger, por ejemplo, mediante uno o más grupos protectores. Los grupos protectores entonces se remueven total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos conocidos. Los grupos protectores, y la manera en la que se introducen y se remueven, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, Nueva York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, y en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York 1981. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente, es decir, sin la presentación de reacciones secundarias

indeseadas, por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados

y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo en los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos anteriormente en la presente.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres

alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tal como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o *N*-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una

forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Los miembros de la familia de cinasa de fosfoinositida-3 (PI3K) están involucrados en crecimiento celular, diferenciación, sobrevivencia, remodelación citoesquelética, y en el tráfico de los organelos intracelulares en muchos tipos diferentes de células (Okkenhaug y Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003).

Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3Ks de mamífero, divididas en tres clases principales (I, II y III) con una base en su secuencia genética, estructura, moléculas adaptadoras, expresión, modo de activación, y sustrato preferido.

PI3Kδ es una cinasa de lípido que pertenece a la familia de PI3K clase I (PI3K α, ß, γ, y δ) que genera señales de segundo mensajero corriente abajo de los receptores enlazados a la cinasa de tirosina.

PI3Kδ es un heterodímero compuesto de una proteína adaptadora y una subunidad catalítica p110δ que convierte el 4,5-bis-fosfato de fosfatidil-inositol (PtdInsP2) hasta el 3,4,5-tri-fosfato de fosfatidil-inositol (PtdInsP3). Las proteínas efectoras interactúan con PtdInsP3 y desencadenan sendas de señalización específicas involucradas en la activación, diferenciación, migración, y sobrevivencia celular.

La expresión de las subunidades catalíticas p110δ y p110γ es preferencial para los leucocitos. La expresión también se observa en las células de músculo liso, en los miocitos, y en las células endoteliales. En contraste, p110α y p110ß son expresadas por todos los tipos de células (Marone y colaboradores, Biochimica et Biophysica Acta 1784: 159 (2008)).

PI3Kδ está asociada con el desarrollo y la función de las células-B (Okkenhaug y colaboradores, Science 297: 1031 (2002)).

Las células-B también tienen una función crítica en la patogénesis de un número de enfermedades autoinmunes y alérgicas, así como en el proceso de rechazo de trasplante (Martin y Chan, Annu. Rev. Immunol. 24: 467 (2006)).

La quimiotaxis está involucrada en muchas enfermedades autoinmunes o inflamatorias, en la angiogénesis, invasión/ metástasis, neurodegeneración, o en el sanado de heridas (Gerard y colaboradores, Nat. Immunol. 2: 108 (2001)). Los sucesos temporalmente distintos en la migración de los leucocitos en respuesta a las quimiocinas dependen completamente de PI3Kδ y

PI3Kγ (Liu y colaboradores, Blood 110: 1191 (2007)).

PI3Kα y PI3Kß tienen una función esencial en el mantenimiento de la homeostasia, y la inhibición farmacológica de estos objetivos moleculares se ha asociado con la terapia de cáncer (Maira y colaboradores, Expert Opin. Ther. Targets 12: 223 (2008)).

PI3Kα está involucrada en las sendas de señalización de insulina y de crecimiento celular (Foukas y colaboradores, Nature 441: 366 (2006)). Se espera que la inhibición selectiva de la isoforma PI3Kδ evite los efectos secundarios potenciales, tales como hiperglicemia, y mala regulación metabólica o del crecimiento.

La invención se refiere, en un tercer aspecto, al uso de los compuestos de la presente invención como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describe anteriormente en la presente y posteriormente en la presente. La invención, por consiguiente, proporciona:

- un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, como un producto farmacéutico / para utilizarse como un producto farmacéutico;
- un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, como un medicamento / para utilizarse como un medicamento;
- un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, para utilizarse en terapia;
- un compuesto de la fórmula (I), como se define en la

presente, para la prevención y/o el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos que sean mediados por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos que sean mediados por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ;
- el uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, para la prevención y/o el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos que sean mediados por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ;
- el uso de un compuesto de la fórmula I como se define en la presente, para la inhibición de las enzimas de PI3K, de preferencia de la isoforma PI3Kδ;
- el uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante, cánceres, por ejemplo, de origen hematopoiético o tumores sólidos.
- el uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define

en la presente, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquina u organogénesis linfoide, sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoiético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Stroem.

- el uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de

Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante y cánceres de origen hematopoiético.

- un método para modular la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia de la isoforma PI3Kδ, en un sujeto, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en la presente;
- un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por las enzimas de PI3K, de preferencia por la isoforma PI3Kδ, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente;
- un método para la inhibición de las enzimas de PI3K, de preferencia de la isoforma PI3Kδ, en una célula, el cual comprende poner en contacto esta célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en la presente.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, "inhibición" o "inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno dado, o de una enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad biológica o proceso.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o cuando menos de uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o el desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, con dicho tratamiento.

El término "administración" o "administrar" al sujeto el compuesto, significa proporcionar un compuesto de la invención y los

pro-fármacos del mismo a un sujeto que necesite tratamiento. La administración “en combinación con” uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden, y por cualquier vía de administración.

La invención se refiere al uso de los nuevos derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina para la prevención y/o el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos que sean mediados por la actividad de las enzimas de PI3K.

De una manera adecuada, la invención se refiere al tratamiento, ya sea solo o bien en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, de las enfermedades relacionadas con PI3K, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante, cánceres, por ejemplo, de origen hematopoiético, o tumores sólidos.

La invención también se refiere al tratamiento, ya sea solo o bien en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, incluyendo los métodos para el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos en donde sean anormales o sean indeseables una o más de las funciones de las células-B, tales como producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquina u organogénesis linfoide, incluyendo artritis

reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoiético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Stroem.

La invención incluye los métodos para el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos en donde sean anormales o sean indeseables una o más de las funciones de los neutrófilos, tales como liberación de superóxido, exocitosis estimulada, o migración quimioatráctica, incluyendo artritis reumatoide, sepsis, trastornos pulmonares o respiratorios, tales como asma, dermatosis inflamatorias, tales como soriasis, y otras.

La invención incluye los métodos para el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos en donde sean anormales o sean indeseables una o más de las funciones de los basófilos y los mastocitos, tales como migración quimioatráctica o desgranulación

mediada por alergeno-IgE, incluyendo enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), así como otros trastornos, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, o enfisema.

La invención incluye los métodos para el tratamiento de las condiciones, enfermedades o trastornos en donde sean anormales o sean indeseables una o más de las funciones de las células-T, tales como producción de citoquina o citotoxicidad mediada por células, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo agudo o crónico de injertos de células, tejidos u órganos, o cánceres de origen hematopoiético.

Además, la invención incluye los métodos para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, y acumulación de plaquetas.

Además, la invención incluye los métodos para el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como porfiria cutánea tardía, erupción ligera polimorfa, dermatomiositis, urticaria solar, liquen plano oral, paniculitis, esclerodermia, vasculitis con urticaria.

Además, la invención incluye los métodos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, tales como sarcoidosis, granuloma anular.

En otras modalidades, la condición o el trastorno (por ejemplo, mediado por PI3K) se selecciona a partir del grupo que consiste en: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos, soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bullosa adquirida, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis soriática, glomerulonefritis, enfermedades cardiovasculares, ateroesclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, embolia, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolia pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones

trombóticas periféricas, y enfermedad de arterias coronarias, lesiones por reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por una presión intraocular elevada o por secreción del humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, prevención, o mitigación de enfermedades autoinmunes y de condiciones inflamatorias, en particular condiciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmune, tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progrediente, y artritis deformante), y enfermedades reumáticas, incluyendo condiciones inflamatorias y enfermedades reumáticas que involucran pérdida ósea, dolor inflamatorio, espondiloartropatías, incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis reactiva, artritis soriática, y artritis enterofática, hipersensibilidad (incluyendo tanto hipersensibilidad de las vías respiratorias como hipersensibilidad dérmica), y alergias. Las enfermedades autoinmunes específicas para las cuales se pueden emplear los anticuerpos de la invención incluyen trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), hemofilia adquirida A, enfermedad de aglutinina fría, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, trastornos inflamatorios musculares, policondritis,

esclerodoma, vasculitis asociada con anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos, neuropatía mediada por IgM, síndrome de opsoclonus mioclonus, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, soriasis, síndrome de Steven-Johnson, pénfigo vulgar, pénfigo foliacius, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y Síndrome de intestino irritable), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior, intermedia y posterior, así como panuveítis), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis soriática, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambios mínimos), tumores, enfermedad inflamatoria de la piel y de la córnea, miositis, aflojamiento de implantes óseos, trastornos metabólicos, tales como ateroesclerosis, diabetes, y dislipidemia.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las condiciones o los trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en: linfoma cutáneo primario de células-B, enfermedad inmunobullosa, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, penfigoide bulloso, penfigoide de membrana mucosa, epidermólisis bullosa adquirida, enfermedad crónica del injerto contra el huésped, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, vasculitis de los vasos

pequeños, vasculitis con urticaria hipocomplementémica, vasculitis por anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos, crioglobulinemia, síndrome de Schnitzler, macroglobulinemia de Waldenstrom, angioedema, vitiligo, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, enfermedad de aglutinina fría, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada con anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos, enfermedad del injerto contra el huésped, crioglobulinemia, y trombocitopenia trombótica.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un proceso o a un método para el tratamiento de uno de los trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, en especial de una enfermedad que responda a la inhibición de las enzimas de PI3K. Los compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar como tales o en la forma de composiciones farmacéuticas, de una manera profiláctica o terapéutica, de preferencia en una cantidad efectiva contra estas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo, a un ser humano, que requiera de dicho tratamiento, utilizándose los compuestos en especial en la forma de composiciones farmacéuticas.

En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una composición farmacéutica, con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o

más de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, mediadas por las enzimas de PI3K.

En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial de un compuesto de la fórmula I que se menciona como preferido, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, en especial de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante, cánceres, por ejemplo, de origen hematopoiético o tumores sólidos.

La invención se refiere, en un cuarto aspecto, a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención. La invención, por consiguiente, proporciona:

- Una composición farmacéutica, la cual comprende (es decir, la cual contiene o consiste en) un compuesto como se define en la presente, y uno o más vehículos / excipientes;
- Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en la presente, y uno o más vehículos / excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o

emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina, las cuales comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la

forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosos, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente

activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que

contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones en rociables, por ejemplo para el suministro mediante aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son particularmente adecuados para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o como una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador,

con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como “estabilizantes”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Los ejemplos de los vehículos fisiológicamente aceptables incluyen reguladores, tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menores de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tales como polivinil-pirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; alcoholes de azúcar, tales como manitol o sorbitol; contra-iones formadores de sales, tales como sodio; y/o tensoactivos no iónicos, tales como TWEEN®, polietilenglicol (PEG), y PLURONICS®.

Los excipientes / vehículos adecuados pueden ser sólidos, líquidos, semi-sólidos o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está en general disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, y similares.

Los excipientes líquidos y semi-sólidos se pueden seleccionar a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y diferentes aceites, incluyendo aquéllos de petróleo, de origen animal, vegetal o

sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, etc. Los vehículos líquidos preferidos, en particular para las soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la fórmula (I) en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª Edición, 1990).

La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que se vaya a tratar y de la especie, su edad, peso, y condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales, y del modo de administración. La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0.01 al 99.99 por ciento en peso de un compuesto de la fórmula (I), basándose en la formulación total, con siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, en asociación con cuando menos un vehículo (tal como un excipiente y/o un diluyente) farmacéuticamente aceptable, se pueden elaborar de una manera convencional, por ejemplo, por medio de los procesos

convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución, o liofilización.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su administración a un animal de sangre caliente, en especial a seres humanos, o a mamíferos comercialmente útiles que padezcan de una enfermedad que responda a una inhibición de las enzimas de PI3K, la cual comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I para la inhibición de las enzimas de PI3K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el manejo profiláctico o en especial terapéutico de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante, cánceres, por ejemplo, de origen hematopoiético o tumores sólidos; de un animal de sangre caliente, en especial de un ser humano o de un mamífero comercialmente útil que requiera de dicho tratamiento.

La invención se refiere, en un quinto aspecto, a las combinaciones que comprenden un compuesto de la fórmula I, y uno o más ingredientes activos adicionales. La invención, por consiguiente, proporciona:

- una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un agente inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo, como se indica más adelante;
- una composición farmacéutica combinada, adaptada para su administración simultánea o en secuencia, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente; una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más componentes de combinación, por ejemplo, un agente inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo, como se indica más adelante; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- una composición farmacéutica combinada como se define en la presente (i) como un producto farmacéutico, (ii) para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por las enzimas de PI3K, (iii) en un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por las enzimas de PI3K.

"Combinación" significa ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada, en donde un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los

componentes de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de un enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir y/o mitigar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la mala regulación de PI3K delta, o (ii) asociada con la mala regulación de PI3K delta, o (iii) caracterizada por la mala regulación de la PI3K delta; o (2) reducir o inhibir la actividad del PI3K delta. En otra modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la PI3K delta.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o en conjunto con, por ejemplo, como un

adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xeno-injerto, o de los trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente anti-proliferativo de las células malignas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina con propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o su sal; micofenolato-mofetil; 15-desoxi-espergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de la misma; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se da a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 ó 70; un inhibidor de cinasa JAK3, por ejemplo, N-bencil-3,4-dihidroxi-benciliden-ciano-acetamida / α-ciano-(3,4-dihidroxi)-]N-bencil-cinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxi-fenil)-amino-6,7-dimetoxi-quinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxil-fenil)-amino-6,7-dimetoxi-quinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxil-fenil)-amino-6,7-dimetoxi-quinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-{(3R,4R)-4-metil-3-

[metil-(7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el mono-citrato (también denominado como CP-690,550), o un compuesto como se da a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/052359 o WO 05/066156; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo, cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína que no es CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ó -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o antihistaminas; o antitusivos, o un agente broncodilatador; o un bloqueador de los receptores de angiotensinas; o un agente anti-infeccioso.

Cuando los compuestos de la fórmula I se administran en conjunto con otra terapia inmunosupresora / inmunomoduladora, anti-inflamatoria, quimioterapéutica o anti-infecciosa, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio,

quimioterapéutico o anti-infeccioso co-administrado, desde luego, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etc.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja uno en combinación con otro, o en combinación con otros agentes terapéuticos, en especial otros agentes anti-proliferativos. Estos agentes anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de desacetilasa de histona; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido, y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de amino-peptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®);

y leucovorina.

El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano; y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el

receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516, o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la

presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (el compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO 99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina, incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX; daunorrubicina; epirrubicina; idarrubicina; nemorrubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede

administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "agente activo en microtúbulos" se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos, agentes desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina; vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermolidas; colquicina; y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca

comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/10121, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,194,181, en la Publicación Internacional Número WO 98/25929, en la Publicación Internacional Número WO 98/08849, en la Publicación Internacional Número WO 99/43653, en la Publicación Internacional Número WO 98/22461, y en la Publicación Internacional Número WO 00/31247. Se prefieren en especial epotilona A y/o B.

El término "agente alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" o "inhibidores de HDAC", se refiere a los compuestos que inhiben la desacetilasa de histona, y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye a los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/22577, en especial *N*-

hidroxi-3-[4-[[(2-hidroxi-etil)[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial el ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA).

El término "antimetabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU; capecitabina; gemcitabina; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; metotrexato y edatrexato; y antagonistas de ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HERCEPTIN.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, *cis*-platina, cisplatino, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de

cinasa de proteína o de lípido; o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido; u otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de cinasa de proteína tirosina y/o de cinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de cinasa de lípido, por ejemplo:

a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben el receptor IGF-IR, tales como los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599;

d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la cinasa de tirosina receptora Trk;

e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora Axl;

f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad

del receptor c-Met;

g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Kit/SCFR;

h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las cinasas de tirosina receptoras C-kit - (parte de la familia PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la cinasa de tirosina receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, cinasa BCR-Abl, tales como los compuestos que dirigen la disminución o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410, ó PD173955 de ParkeDavis;

j) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la cinasa C de proteína (PKC), y la familia de cinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK, y los miembros de la familia de Ras/MAPK, o de la familia de la cinasa PI(3), o de la familia de cinasa relacionada con cinasa PI(3), y/o los miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,093,330, por ejemplo,

midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; los compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; PD184352; o QAN697 (un inhibidor de P13K);

k) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, que incluyen mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular (Mr < 1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo o la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo o de quinolina del bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810, AG 99, Tirfostina AG 213, Tirfostina AG 1748, Tirfostina AG 490, Tirfostina B44, enantiómero de Tirfostina B44 (+), Tirfostina AG 555, AG 494, Tirfostina AG 556, AG957, y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-{[(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino}-benzoico, NSC 680410, adafostina; y

l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasas de tirosina receptoras del factor de

crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, y son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con los ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0 564 409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0 566 226; EP 0 787 722; EP 0 837 063; US 5,747,498; WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 y, en especial, la Publicación Internacional Número WO 96/30347, por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774; la Publicación Internacional Número WO 96/33980, por ejemplo, el compuesto ZD 1839; y la Publicación Internacional Número WO 95/03283, por ejemplo, el compuesto ZM105180, por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3; y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, los cuales se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541.

Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen los compuestos

que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de la cinasa de proteína o de lípido, por ejemplo, talidomida (THALOMID), y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo, ácido ocadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α-, γ-, ó δ-tocoferol, o α-, γ-, ó δ-tocotrienol.

El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, los inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib, o un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, o lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El “ácido clodrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El “ácido tiludrónico” se puede administrar, por

ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El “ácido pamidrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El “ácido alendrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El “ácido ibandrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El “ácido risedrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El “ácido zoledrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

El término “inhibidores de mTOR” se refiere a compuestos que inhiben el objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término “inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término “modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón γ.

El término “inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras”, por

ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un “inhibidor de farnesil-transferasa” por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

El término “inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de telomerasa, son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

El término “inhibidor de amino-peptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término “inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, PS-341 y MLN 341.

El término “inhibidor de metaloproteinasa de matriz” o (“inhibidor de MMP”), como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor

peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

El término “agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de cinasa de tirosina tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R) son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de la cinasa receptora Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término “inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda de proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o

anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de desacetilasa de histona.

El término “anticuerpos anti-proliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin^{MR}), trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva^{MR}), bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con las terapias convencionales de leucemia, en especial en combinación con las terapias empleadas para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la

edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications.

Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja en combinación con los procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas, o en especial radiación.

Un compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar en particular como un radiosensibilizante, en especial para el tratamiento de tumores que exhiban una pobre sensibilidad a la radioterapia.

"Combinación" significa ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o bien un kit de partes para la administración combinada, en donde un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan en especial que los componentes de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos. Los términos “co-administración" o "administración combinada” o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración del componente de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y se pretende que incluyan los

regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término “combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, y un componente de combinación, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Detalles Experimentales:

Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se describe posteriormente en la presente.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención sin

limitación alguna.

Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
aq	acuoso
Ar	arilo
BOC	carbonato de terbutilo
BOP	hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio
br.s.	singulete amplio
$CDCl_3$	cloroformo-d
CDI	1,1'-carbonil-di-imidazol
CH_2Cl_2	dicloro-metano
CH_3CN	acetonitrilo
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DIPEA	*N*-etil-di-isopropil-amina
DME	1,4-dimetoxi-etano
DMF	*N*,*N*-dimetil-formamida
DBU	1,8-diaza-7-biciclo-[5.4.0]-undeceno
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dt	doblete de tripletes
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
eq.	equivalentes

EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía en columna por evaporación instantánea
h	horas
HBTU	hexafluorofosfato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
HCl	ácido clorhídrico
HOBT	benzotriazol-1-ol
HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
HT	alta producción
H_2O	agua
Hyflo	Medio Hyflo Super Cel
Isolute® SCX-2	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado por polímero
K	Kelvin
K_2CO_3	carbonato de potasio
LC	cromatografía de líquidos
M	molar
MeCN	acetonitrilo
MeOD	metanol-d4
MeOH	metanol
2-Me-THF	2-metil-tetrahidrofurano
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MHz	megahertz
MS	Espectroscopía de Masas

m	multiplete
mBar	milibar
mL	mililitros
mm	milímetros
mM	milimolar
min.	minutos
mw	microondas
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$NaHCO_3$	carbonato ácido de sodio
NaO^tBu	terbutóxido de sodio
NEt_3	trietil-amina
NH_3	amoníaco
NH_4OH	solución concentrada de amoníaco en agua que posee una gravedad específica de 0.88
NMP	N-metil-pirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
OBD	densidad óptima del lecho
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio
$Pd(OH)_2/C$	hidróxido de paladio sobre carbón
$Pd_2(dba)_3$	tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio
$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$	complejo de tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio / cloroformo
PL-HCO_3 MP	poliestireno macroporoso de carbonato de hidrógeno soportado por polímero

PL-SO_3H MP	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado por polímero
rt	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
s	singulete
SCX-2	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado por polímero
t	triplete
TBME	terbutil-metil-éter
tBuOK	terbutóxido de potasio
ter-BuONa	terbutóxido de sodio
TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento
X-Phos	diciclohexil-(2',4',6'-tri-isopropil-bifenil-2-il)-fosfina

El equipo de microondas utilizado es un Biotage Initiator®

Todos los compuestos se nombran utilizando AutoNom.

Métodos de LCMS empleados:

Método de LC 1 (Rt [1]): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Agilent HPLC con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O + ácido fórmico al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM) / (CH_3CN + ácido fórmico al

0.04 por ciento) 90/10 a 5/95 durante 3.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 2 (Rt $^{(2)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Agilent HPLC con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O + ácido fórmico al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM) / (CH_3CN + ácido fórmico al 0.04 por ciento) 95/5 a 5/95 durante 3.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 3 (Rt $^{(3)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Agilent HPLC con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O + ácido fórmico al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM) / (CH_3CN + ácido fórmico al 0.04 por ciento) 99/1 durante 0.5 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, entonces 99/1 a 5/95 durante 1.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección

UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 4 (Rt $^{(4)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Agilent HPLC con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O + ácido fórmico al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM) / (CH_3CN + ácido fórmico al 0.04 por ciento) 90/10 a 5/95 durante 1.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 5 (Rt $^{(5)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Agilent HPLC con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento) / (CH_3CN + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.04 por ciento) 95/5 a 5/95 durante 3.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 6 (Rt $^{(6)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Agilent HPLC con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O+TFA) / (CH_3CN + ácido

trifluoroacético (TFA) al 0.04 por ciento) 99/1 durante 0.5 minutos y 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, entonces 99/1 a 5/95 durante 1.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 7 (Rt $^{(7)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema de HPLC Waters Agilent con una columna Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 milímetros, de 2.7 micras (Supelco) aplicando un gradiente (H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento) / (CH_3CN + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.04 por ciento) 90/10 a 5/95 durante 1.7 minutos y a 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces 5/95 durante 0.7 minutos con 1.4 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de LC 8 (Rt $^{(8)}$): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema Waters HPLC Alliance-HT con una columna de MS XTerra C18, de 50 x 4.6 milímetros, de 5 micras, fase inversa, aplicando un gradiente (H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) / (CH_3CN + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) 95/5 a 0/100 durante 8.0 minutos y a 2.0 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y 45°C para la temperatura del horno. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros – MS.

Método de purificación:

HPLC Gilson de preparación en fase inversa

● Método A: Columna SunFire de preparación C18 OBD 5 micras, 30 x 100 milímetros de Waters, con H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento y acetonitrilo + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento como la fase móvil. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros

● Método B: Columna Atlantis de preparación T3 OBD 5 micras, 30 x 150 milímetros de Waters, con H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento y acetonitrilo + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento como la fase móvil. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros

● Método C: Columna XTerra RP18 OBD 5 micras, 19 x 50 milímetros de Waters, con H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento y acetonitrilo + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento como la fase móvil. Método de detección UV de 220 a 400 nanómetros

Difracción en Polvo de Rayos-X

Instrumentación:

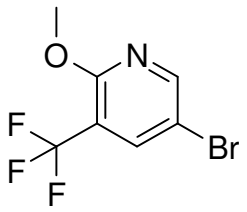
Método X1

Instrumento	Bruker AXS, D8 Advance
Irradiación	CuKα (30 kV, 40 mA)
Detector	Detector PSD (Vantec)
Rango de exploración	2°- 40° (valor 2-Theta)

Método X2

Instrumento	Bruker D8 GADDS Discover
Irradiación	CuKα (40 kV, 40 mA)
Detector	Detector de área HI-STAR
Rango de exploración	6°- 40° (valor 2-Theta)

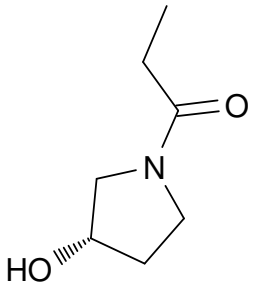
Preparación de los compuestos intermediarios



Intermediario 1: 5-bromo-2-metoxi-3-trifluoro-metil-piridina

A la 2-metoxi-3-(trifluoro-metil)-piridina (20.0 gramos, 113.0 milimoles), y 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (43.6 gramos, 152.0 milimoles), se les agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (80 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo argón. El ácido trifluoro-acético se removió al vacío (50 mbar, 45°C), y el residuo se suspendió en terbutil-metil-éter (200 mililitros). El sólido incoloro resultante se removió mediante filtración y se lavó con terbutil-metil-éter (50 mililitros). El filtrado se concentró al vacío y se suspendió en EtOAc (50 mililitros) El sólido incoloro insoluble se removió mediante filtración y se lavó con EtOAc (50 mililitros). El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con heptano/ terbutil-metil-éter (5/1, 20 mililitros), y el sólido incoloro insoluble se removió mediante filtración. El filtrado se purificó

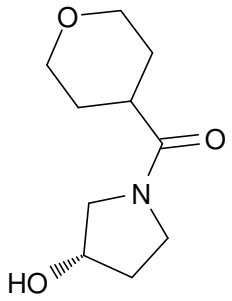
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano / EtOAc, 100/0 a 90/10. El producto crudo se filtró a través de un tapón de $NaHCO_3$ (20 gramos), y el filtrado se evaporó al vacío, para dar un aceite dorado (27.9 gramos). El aceite se disolvió en heptanos (20 mililitros), y se purificó mediante filtrado a través de un tapón de gel de sílice (80 gramos), eluyendo con heptano, para dar la 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluoro-metil)-piridina como un aceite incoloro (22.5 gramos, 74 por ciento de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 298 K): δ ppm 4.03 (s, 3H) 7.95 (d, 1H) 8.4 (d, 1H).



Intermediario 2: 1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

El (*S*)-pirrolidin-3-ol (10.0 gramos, 81.0 milimoles), trietil-amina (23.6 mililitros, 170.0 milimoles), y CH_2Cl_2 (150 mililitros) se combinaron en un matraz en forma de pera, para dar una suspensión color beige. La mezcla se enfrió a -10°C y se agregó por goteo cloruro de propionilo (7.06 mililitros, 81.0 milimoles), durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre -10°C y 0°C. La suspensión color beige resultante se agitó durante 2 horas a 0°C. Se agregó metanol (9.8 mililitros), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y entonces se agitó durante 1 hora, para dar una solución color café. La mezcla se evaporó al vacío, para dar un

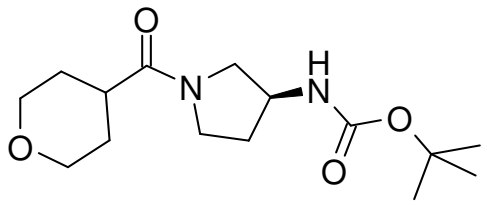
residuo color beige, el cual se agitó en dietil-éter (200 mililitros), y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, para dar la 1-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona como un aceite amarillo (11.23 gramos, 95 por ciento de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298 K): δ ppm 0.92-1.02 m, 3H) 1.67-1.97 (m, 2H) 2.13-2.28 (m, 2H) 3.18-3.52 (m, 4H) 4.17-4.32 (m, 1H) 4.85-4.97 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 144.0



Intermediario 3: ((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

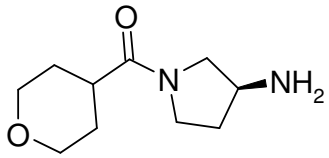
El clorhidrato de (S)-pirrolidin-3-ol (3.69 gramos, 29.9 milimoles), y trietil-amina (6.65 gramos, 9.16 mililitros, 65.7 milimoles), se pusieron en CH_2Cl_2 (15 mililitros). La suspensión se enfrió a aproximadamente 3°C. A esta mezcla, se le agregó lentamente una solución de cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (4.67 gramos, 29.9 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros). Entonces la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1.5 horas a 3-10°C. La mezcla de reacción se concentró entonces para dar un polvo. A este polvo se le agregó EtOAc (100 mililitros). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado recuperado se concentró entonces para

dar la ((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como un polvo color beige. (6.77 gramos, 98 por ciento de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, Metanol-d4, 298 K): δ ppm 1.59-2.15 (m, 6H) 2.69-2.86 (m, 1H) 3.43-3.75 (m, 6H) 3.94-4.00 (m, 2H) 4.37-4.48 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 199.9, Rt$^{(6)}$= 0.86 minutos



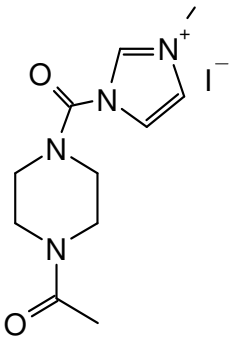
Intermediario 4: Terbutil-éster del ácido [(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

A una solución agitándose vigorosamente de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (0.455 gramos, 3.06 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros), se le agregaron simultáneamente en porciones $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (10 mililitros), y una solución del terbutil-éster del ácido (S)-pirrolidin-3-il]-carbámico (570 miligramos, 3.06 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. La capa orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 / metanol, para dar el terbutil-éster del ácido [(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico como una goma incolora (0.623 gramos, 68 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+= 299.6, Rt $^{(7)}$= 0.73 minutos.



Intermediario 5: (S)-3-amino-pirrolidin-1-il-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

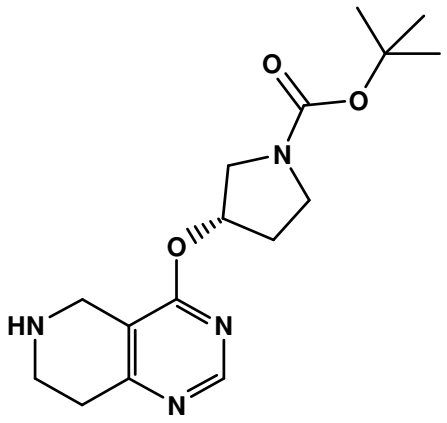
Al terbutil-éster del ácido (S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (intermediario 4) (0.623 gramos, 2.09 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.0 mililitros), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 8 horas. Se evaporó al vacío y se eluyó a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la [(*S*)-3-amino-pirrolidin-1-il-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como un sólido incoloro (0.34 gramos, 82 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+= 199.0, Rt [(3)]= 0.1 minutos.



Intermediario 6: Yoduro de 3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-3-io

La 1-(piperazin-1-il)-etanona (143 miligramos, 1.12 milimoles),

y CDI (199 miligramos, 1.23 milimoles) se pusieron a reflujo en tetrahidrofurano (10 mililitros) bajo argón durante la noche. Se enfriaron a temperatura ambiente, se diluyeron con CH_2Cl_2 (20 mililitros) y agua (5 mililitros), y la capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. Se disolvió en acetonitrilo (5 mililitros) en un frasco de vidrio, y se agregó yoduro de metilo (0.279 mililitros, 4.46 milimoles). El frasco se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se trituró con heptano / EtOAc, 10/1 (10 mililitros), para dar el yoduro de 3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-3-io como una goma incolora (400 miligramos), la cual se utilizó sin purificación adicional.



Intermediario 7: Terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

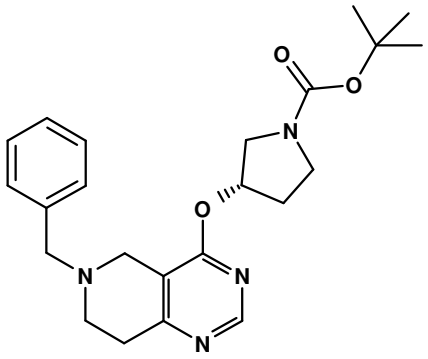
El $Pd(OH)_2/C$ (1.2 gramos, 1.71 milimoles) se inundó con argón, se agregó el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (10.95 gramos, 26.7 milimoles) disuelto en metanol (25 mililitros),

seguido por la adición de formato de amonio (1.68 gramos, 26.7 milimoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cojín de Celite, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2, luego TBME, luego TBME/MeOH, 100/0 a 90/10, luego TBME/MeOH/NH_4OH, 85/15/5) dio el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (7.39 gramos, 87 por ciento de rendimiento) como un aceite amarillo pegajoso. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 1.46-1.46 (m, 9 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 2.78-2.83 (m, 2 H) 3.11-3.14 (m, 2 H) 3.41 - 3.60 (m, 3 H) 3.65-3.72 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 5.68 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=321.2, Rt $^{(2)}$= 0.87 minutos.

Síntesis alternativa para el intermediario 7:

El $Pd(OH)_2/C$ (1.54 gramos, 2.2 milimoles) se inundó con nitrógeno, se agregó el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (8.5 gramos, 20.67 milimoles) disuelto en metanol (50 mililitros), seguido por la adición de formato de trietil-amonio (7.9 gramos, 53.7 milimoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se dividió entre 2-Me-THF (50 mililitros), y agua (20 mililitros). La fase orgánica superior se recolectó y la fase acuosa inferior se volvió a extraer con 2-Me-THF

(10 mililitros). Todas las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (6.2 gramos, 94 por ciento de rendimiento) como una goma amarilla.



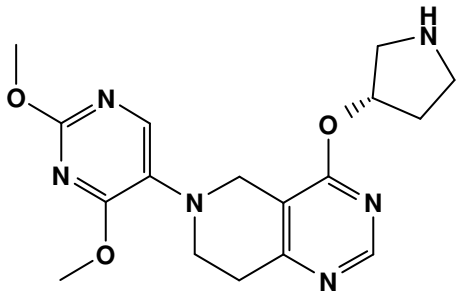
Terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (0.94 gramos, 5.01 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó, bajo argón, NaH (0.23 gramos, 5.78 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, entonces se agregó 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1 gramo, 3.85 milimoles), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se apagó con H_2O, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptanos / acetato de etilo, 1/1) dio el terbutil-éster del ácido (S)-3-

(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (1.35 gramos, 85 por ciento de rendimiento) como una goma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.00 - 2.20 (m, 2 H) 2.35-2.81 (m, 4 H) 3.36-3.63 (m, 6 H) 3.70 (br.s, 2 H) 5.50-5.59 (m, 1 H) 7.25-7.37 (m, 5H) 8.56 (s, 1 H). LCMS: [M+H]+= 411.6, Rt $^{(7)}$= 1.00 minutos.

Síntesis alternativa para el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (6.21 gramos, 33.16 milimoles), y 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (9 gramos, 34.65 milimoles) en 2-Me-THF (100 mililitros) se le agregó, bajo nitrógeno, tBuOK (8.17 gramos, 72.95 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla se apagó con H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera. La solución orgánica resultante se concentró al vacío, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (12.6 gramos, 89 por ciento de rendimiento) como una goma amarilla.

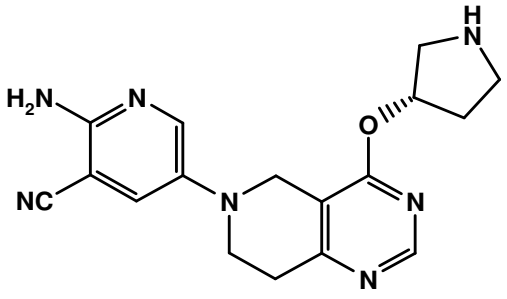


Intermediario 8: 6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

La 5-bromo-2,4-dimetoxi-pirimidina (89 miligramos, 0.41 milimoles), X-Phos (46 miligramos, 0.09 milimoles), bis-(dibenciliden-acetona)-paladio(0) (29 miligramos, 0.03 milimoles), y carbonato de cesio (203 miligramos, 0.62 milimoles), se combinaron y se inundaron durante 10 minutos con Argón. A esta mezcla se le agregó el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (100 miligramos, 0.31 milimoles) en dioxano (4 mililitros), el frasco se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4.5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (20 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (10 mililitros), salmuera (10 mililitros), se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. Se disolvió en dioxano (4 mililitros), y se agregó a un frasco de vidrio, que contenía 5-bromo-2,4-dimetoxi-pirimidina (89 miligramos, 0.41 milimoles), X-Phos (46 miligramos, 0.09 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (29 miligramos, 0.03 milimoles), y carbonato de cesio (203 miligramos, 0.62 milimoles). El frasco se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4.5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (20 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (10 mililitros), luego con salmuera (10

mililitros), se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, para dar el terbutil-éster del ácido (S)- 3-(6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico, el cual se utilizó sin mayor purificación.

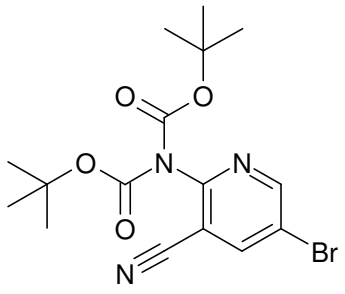
El terbutil-éster del ácido (S)- 3-(6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante un cartucho PL-HCO3 y la liofilización, dieron la 6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como un polvo amarillo (11 miligramos, 10 por ciento de rendimiento en 2 pasos). LCMS: [M+H]+= 359.1, Rt $^{(2)}$= 0.79 minutos.



Intermediario 9: 2-amino-5-[4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo

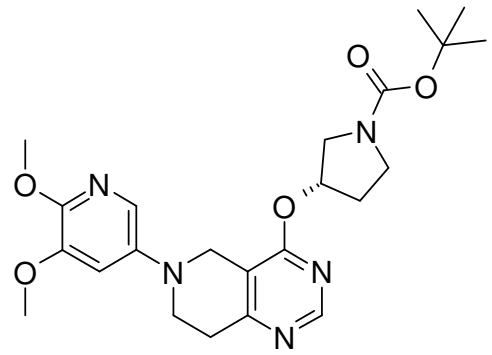
El terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (84 miligramos, 0.263 milimoles), 1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido 2-[5-bromo-3-(ciano)-2-piridinil]-imido-dicarbónico (115 miligramos, 0.289 milimoles), X-Phos (376 miligramos, 0.079 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (24 miligramos, 0.026 milimoles), y carbonato de cesio (171 miligramos, 0.526 milimoles), se combinaron en un frasco de vidrio, y se inundaron durante 10 minutos con Argón. A esta mezcla se le agregó dioxano (4.0 mililitros), el frasco se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1.5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (20 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (10 mililitros), y salmuera (10 mililitros), se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, para dar el (*S*)-3-(6-(6-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-5-(ciano)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo, el cual se utilizó sin mayor purificación. El *(S)*-3-(6-(6-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-5-(ciano)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas

mediante un cartucho PL-HCO3 y la liofilización, dieron el 2-amino-5-[4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo como un polvo amarillo (17 miligramos, 19 por ciento de rendimiento en 2 pasos). LCMS: [M+H]+= 338.3, $Rt^{(3)}$= 1.16 minutos.



1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido 2-[5-bromo-3-(ciano)-2-piridinil]-imido-dicarbónico

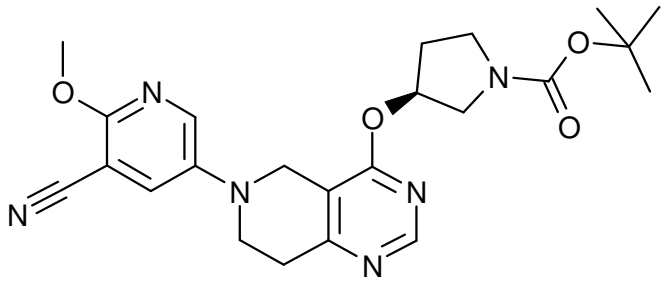
Al 2-amino-5-bromo-nicotinonitrilo (0.785 gramos, 3.96 milimoles), trietil-amina (0.553 mililitros, 3.96 milimoles), y 4-dimetil-amino-piridina (20 miligramos, 0.164 milimoles) en CH_2Cl_2 (25 mililitros), se les agregó dicarbonato de diterbutilo (2.16 gramos, 9.91 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó a sequedad al vacío, y se trituró en heptano (25 mililitros) durante 72 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con heptano (10 mililitros), para dar el 1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido 2-[5-bromo-3-(ciano)-2-piridinil]-imido-dicarbónico como un sólido color beige (1.1 gramos, 70 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$, 298K) 1.51 (s, 18H) 8.16 (d, 1H) 8.77 (d, 1H). LCMS: [M+H]+=398/400.1, $Rt^{(4)}$= 1.43 minutos.



Intermediario 10: Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (1.00 gramos, 3.12 milimoles), 5-bromo-2,3-dimetoxi-piridina (0.82 gramos, 3.75 milimoles), terbutóxido de sodio (0.46 gramos, 4.68 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.11 gramos, 0.13 milimoles), 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo (0.06 gramos, 0.18 milimoles), y tolueno anhidro (10 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 18 horas a 80°C. Se dejó enfriar y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (50 mililitros), y se lavó con salmuera (20 mililitros). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice con EtOAc / MeOH, 98/2 a 92/18, para dar el terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-

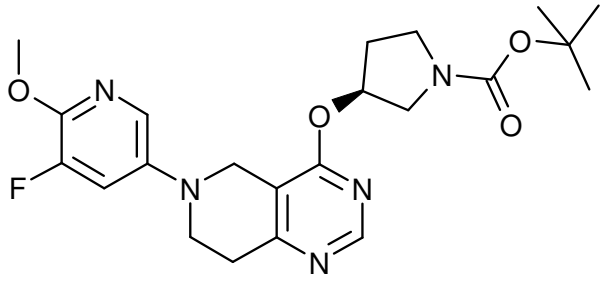
d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma color amarillo pálido (1.05 gramos, 74 por ciento de rendimiento). LCMS: [M+H]+=458.1, Rt $^{(4)}$= 1.02 minutos.



Intermediario 11: Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (630 miligramos, 1.97 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo (419 miligramos, 1.97 milimoles), carbonato de cesio (1281.0 miligramos, 3.93 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (180 miligramos, 0.20 milimoles), X-Phos (319 miligramos, 0.67 milimoles), y dioxano anhidro (10.0 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1 hora a 110°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mililitros) y agua (30 mililitros), y se filtró a través de un cojín de Celite. La fase orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía por

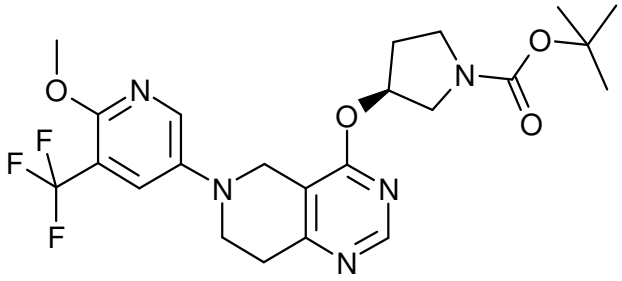
evaporación instantánea sobre gel de sílice con heptanos / EtOAc, 80/20 a 0/100, para dar el terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma color café (350 miligramos, rendimiento del 39 por ciento) LCMS: [M+H]+=453.6, Rt $^{(7)}$= 1.29 minutos.



Intermediario 12: Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (150 miligramos, 0.47 milimoles), 5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-piridina (96 miligramos, 0.47 milimoles), carbonato de cesio (305 miligramos, 0.94 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (43 miligramos, 0.05 milimoles), X-Phos (76 miligramos, 0.16 milimoles), y dioxano anhidro (2.0 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1.5 horas a 110°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (25 mililitros), se filtró a través de un

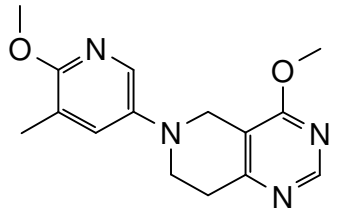
cojín de Celite, y se concentró al vacío. Se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), para dar el trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma color café (45 miligramos, 17 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=446.4, Rt $^{(4)}$= 1.41 minutos.



Intermediario 13: Terbutil-éster del ácido (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-carboxílico

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (150 miligramos, 0.47 milimoles) 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluoro-metil)-piridina (intermediario 1) (120 miligramos, 0.47 milimoles), carbonato de cesio (305 miligramos, 0.94 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (43 miligramos, 0.05 milimoles), X-Phos (76 miligramos, 0.16 milimoles), y dioxano anhidro (2.0 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1 hora a 110°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10

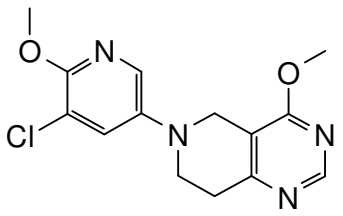
mililitros) y agua (2 mililitros), se filtró a través de un cojín de Celite. La fase orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. Se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), para dar el trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido (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-carboxílico como una goma color café (90 miligramos, 32 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=496.5, Rt $^{(7)}$= 1.43 minutos.



Intermediario 14: 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

A un frasco de vidrio se le agregaron 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (Publicación Internacional Número WO 2008/130481, página 47) (0.570 gramos, 3.45 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (0.697 gramos, 3.45 milimoles), carbonato de cesio (2.25 gramos, 6.90 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.316 gramos, 0.345 milimoles), X-Phos (0.493 gramos, 1.04 milimoles), y dioxano anhidro (5 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1 hora 45 minutos a 110°C, entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de

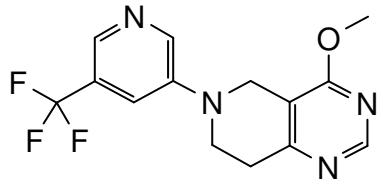
reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con heptano / EtOAc, 100/0 a 0/100, luego EtOAc / MeOH, 90/10, para dar la 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro**-pir**ido-[4,3-d]-pirimidina como una goma color café (0.36 gramos, 36 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=287.0, Rt $^{(7)}$= 0.80 minutos.



Intermediario 15: 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

A un frasco de vidrio se le agregaron 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (Publicación Internacional Número WO 2008/130481, página 47) (0.273 gramos, 1.65 milimoles), 5-bromo-3-cloro-2-metoxi-piridina (0.368 gramos, 1.65 milimoles), terbutóxido de sodio (318 miligramos, 3.31 milimoles), diacetoxi-paladio (0.037 gramos, 0.17 milimoles), X-Phos (0.079 gramos, 0.17 milimoles), y tolueno anhidro / terbutanol, 5 /1 (6 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 2 horas a 110°C, entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mililitros) y agua (2 mililitros), y se filtró a través de un cojín de

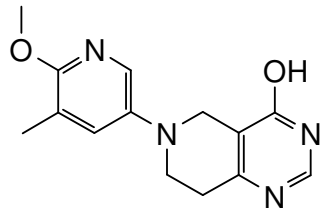
Celite. La fase orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con heptano / EtOAc, 100 / 0 a 0 / 100, para dar la 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como un sólido amarillo (95 miligramos, 19 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=307.0 / 308.9, Rt [(3)]= 1.62 minutos.



Intermediario 16: 4-metoxi-6-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

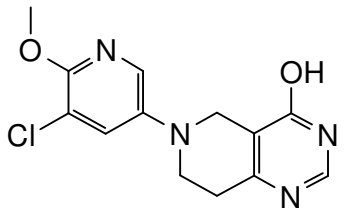
A un frasco de vidrio se le agregaron 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.273 gramos, 1.65 milimoles), 3-bromo-5-(trifluoro-metil)-piridina (0.373 gramos, 1.65 milimoles), carbonato de cesio (1.08 gramos, 3.31 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.076 gramos, 0.083 milimoles), X-Phos (0.079 gramos, 0.165 milimoles), y dioxano anhidro (5 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1.5 horas a 110°C. Se filtró a través de un cojín de Celite, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con heptanos / EtOAc, 100/0 a 0/100, para dar la 4-metoxi-6-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-

d]-pirimidina como una goma color naranja (195 miligramos, 34 por ciento de rendimiento) ^{1}H RMN (DMSO-d6, 298K) 2.95 (t, 2H) 3.77 (t, 2H) 4.02 (s, 3H) 4.37 (s, 2H) 7.67-7.71 (m, 1H) 8.30-8.34 (m, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.67-8.71 (1H, m) LCMS: [M+H]+=311.2, Rt $^{(4)}$= 0.94 minutos.



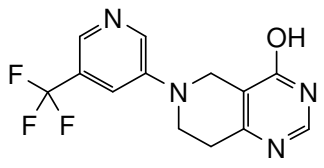
Intermediario 17: 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol

A la 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (intermediario 14)-(360 miligramos, 1.26 milimoles) en metanol (2.0 mililitros) en un frasco de vidrio, se le agregó NaOH 2M (acuoso) (2.0 mililitros). El frasco se tapó y se calentó a 90°C durante 24 horas. Se acidificó con AcOH glacial a un pH de 6, se evaporó al vacío, y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mililitros, 2 veces). Con cada extracción, la capa de CH_2Cl_2 se decantó a partir del residuo sólido. Las capas de CH_2Cl_2 se combinaron y se eluyeron a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar el 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol como una goma color café (260 miligramos, 76 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=273.1, Rt $^{(3)}$= 1.33 minutos.



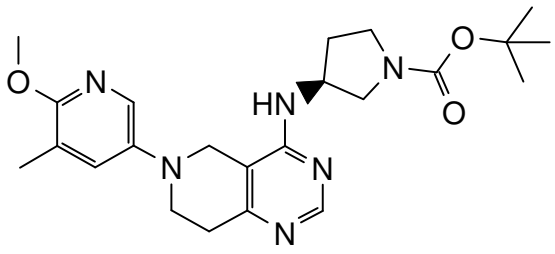
Intermediario 18: 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol

A la 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (intermediario 15) (95 miligramos, 0.31 milimoles) en metanol (5.0 mililitros) en un frasco de vidrio, se le agregó NaOH 2M (acuoso) (3.0 mililitros). El frasco se tapó y se calentó a 90°C durante 24 horas. Se acidificó con AcOH glacial a un pH de 6, se evaporó al vacío, y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mililitros, 1 vez con agitación). Con cada extracción, la capa de CH_2Cl_2 se decantó a partir del residuo sólido. Las capas de CH_2Cl_2 se combinaron. El residuo sólido se lavó entonces con agua (10 mililitros), y se filtró. Este sólido filtrado se combinó con las capas de CH_2Cl_2 y se evaporó al vacío, para dar el 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol como un sólido amarillo (90 miligramos, 107 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=293.0/294.8, Rt $^{(3)}$= 1.38 minutos.



Intermediario 19: 6-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro**-pir**ido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol

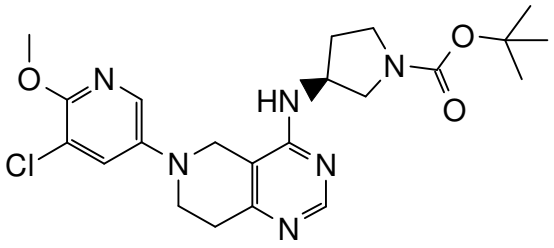
A la 4-metoxi-6-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (intermediario 16) (190 miligramos, 0.612 milimoles) en metanol (2.0 mililitros) en un frasco de vidrio, se le agregó NaOH 2M (acuoso) (2.0 mililitros). El frasco se tapó y se calentó a 90°C durante 24 horas. Se acidificó con AcOH glacial a un pH de 6, se evaporó al vacío, y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mililitros, 2 veces con sonicación). Con cada extracción, la capa de CH_2Cl_2 se decantó a partir del residuo sólido. Las capas de CH_2Cl_2 se combinaron y se eluyeron a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar el 6-(5-(trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol como un sólido amarillo (167 miligramos) LCMS: [M+H]+=297.2, Rt $^{(4)}$= 0.69 minutos.



Intermediario 20: Terbutil-éster del ácido (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-carboxílico

Al 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (intermediario 17) (178 miligramos, 0.654 milimoles) en acetonitrilo (2.0 mililitros), se le agregaron BOP (376

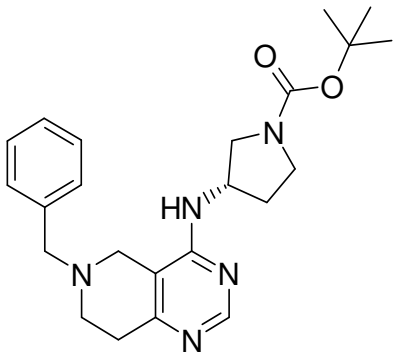
miligramos, 0.854 milimoles), y DBU (0.197 mililitros, 1.31 milimoles). La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 minutos, entonces se agregó (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (365 miligramos, 1.96 milimoles) en acetonitrilo (2.0 mililitros), y se calentó la mezcla a 75°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), para dar el trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido (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-carboxílico (60 miligramos, 17 por ciento de rendimiento) como una goma color café. LCMS: [M+H]+=441.2, Rt [(3)]= 1.50 minutos.



Intermediario 21: Terbutil-éster del ácido (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-carboxílico

Al 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (intermediario 18) (90 miligramos, 0.31 milimoles) en acetonitrilo (3.0 mililitros), se le agregaron BOP (177 miligramos, 0.40 milimoles), y DBU (0.15 mililitros, 0.99 milimoles). La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2

minutos, entonces se agregó (*S*)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (0.17 gramos, 0.93 milimoles), y se calentó la mezcla a 70°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), para dar trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido (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-carboxílico (50 miligramos, 35 por ciento de rendimiento) como una goma color café. LCMS: [M+H]+= 461.1/ 463.0, Rt $^{(4)}$= 0.93 minutos.



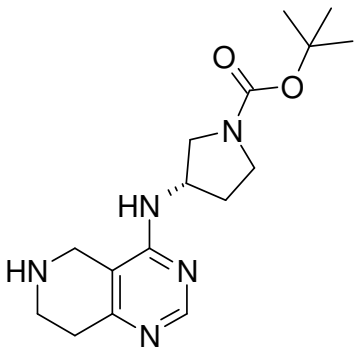
Intermediario 22: Terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico

La 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (5.0 gramos, 19.06 milimoles), (*S*)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (4.11 gramos, 20.96 milimoles), y trietil-amina (3.98 mililitros, 28.6 milimoles), se calentaron en un frasco sellado a 120°C durante 42 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con terbutil-metil-éter (TBME) (100 mililitros), y la suspensión resultante se agitó

durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 mililitros), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mililitros), se secó (Na_2SO_4), y se evaporó al vacío, para dar una goma color café. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc / MeOH, 98/2 a 82/18, para dar el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma color amarillo pálido (7.36 gramos, 93 por ciento de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ ppm 1.48 (s, 9H) 2.10-2.31 (m, 2H) 2.80-2.96 (m, 4H) 3.15-3.87 (m, 8H) 4.44-4.77 (m, 1H) 5.62-5.73 (m, 1H) 7.29-7.45 (m, 5H) 8.50 (s, 1H). LCMS: [M+H]+=410.0, Rt $^{(6)}$= 1.39 minutos.

Síntesis alternativa para el intermediario 22:

El (*S*)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (50 gramos, 192.5 milimoles) se agregó a una solución de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (39.440 gramos, 211.8 milimoles) en NMP (200 mililitros), seguido por la adición de K_2CO_3 (39.9 gramos, 288.8 milimoles). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar, y se dividió entre agua (300 mililitros), y acetato de etilo (500 mililitros). La fase acuosa inferior se desechó y la fase orgánica superior se lavó con salmuera (150 mililitros), y se concentró al vacío, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico crudo como una espuma color amarillo pálido (76.44 gramos, 97 por ciento de rendimiento).



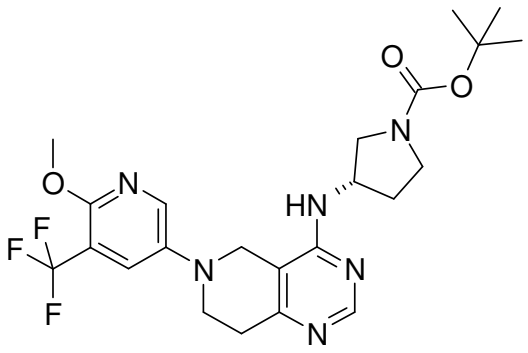
Intermediario 23: Terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 22) (30.1 gramos, 73.5 milimoles) en metanol (100 mililitros), se le agregó hidróxido de paladio al 20 por ciento sobre carbón (3.3 gramos), entonces formato de amonio (4.63 gramos, 73.5 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó formato de amonio (0.38 gramos, 6.02 milimoles), y se continuó el calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de un cojín de Celite, lavando con metanol (50 mililitros), y entonces CH_2Cl_2 (50 mililitros). El filtrado se evaporó al vacío, para dar un aceite color café. Se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mililitros), se agregó $NaHCO_3$ sólido (10 gramos), y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se evaporó al vacío, para dar un aceite color café. Se disolvió en EtOAc (50 mililitros), y se precipitó un sólido, el cual se filtró, para dar el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico como un sólido color

beige (15.55 gramos, 66 por ciento de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 298 K): δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.81-1.98 (m, 1H) 2.05-2.17 (m, 1H) 2.92 (t, 2H) 3.10-3.46 (m, 5H) 3.49-3.63 (m, 3H) 4.47-4.63 (m, 1H) 6.46 (d, 1H, N-H) 8.25 (s, 1H). LCMS: [M+H]+= 320.0, Rt $^{(6)}$= 1.29 minutos.

Síntesis alternativa para el intermediario 23:

El $Pd(OH)_2$/C (6.60 gramos, 5.3 milimoles) se inundó con nitrógeno, se agregó el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 22) disuelto en metanol (164 mililitros), seguido por la adición de formato de trietil-amonio (28.4 gramos, 188.0 milimoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó con metil-terbutil-éter (MTBE) (200 mililitros), y heptanos (50 mililitros), para proporcionar el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico como un sólido color beige (25.7 gramos, 85 por ciento de rendimiento).

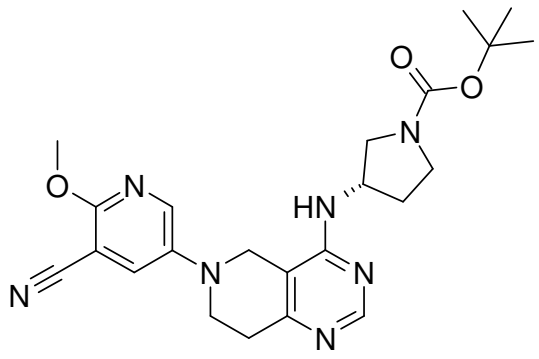


Intermediario 24: Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 23) (3.5 gramos, 10.96 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluoro-metil)-piridina (intermediario 1) (3.09 gramos, 12.05 milimoles), terbutóxido de sodio (1.58 gramos, 16.44 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.502 gramos, 0.548 milimoles), 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo (0.225 gramos, 0.657 milimoles), y terbutanol anhidro (6 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 5 horas a 100°C. Se dejó enfriar y se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y agua (20 mililitros), y se filtró la mezcla bifásica a través de un cojín de Celite. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea a través de Biotage® con amino-gel de sílice eluyendo con heptano / EtOAc, 100/0 a 0/100, luego EtOAc/MeOH (90/10), para dar el terbutil-éster del ácido (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-carboxílico como una espuma amarilla (4.00 gramos, 74 por ciento de rendimiento). LCMS: [M+H]+=495.2, Rt $^{(3)}$= 1.59 minutos.

Síntesis alternativa para el intermediario 24:

A un matraz de vidrio se le agregó el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 23) (6.331 gramos, 15.86 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluoro-metil)-piridina (intermediario 1) (4.465 gramos, 17.442 milimoles), terbutóxido de sodio (2.29 gramos, 23.78 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.726 gramos, 0.793 milimoles), diterbutil-(2'-metil-bifenil-2-il)-fosfina (0.297 gramos, 0.951 milimoles), y terbutanol anhidro (30 mililitros). El matraz se inundó con una corriente de nitrógeno durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y agua (20 mililitros). La mezcla bifásica se filtró a través de un cojín de Celite. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío, para dar el terbutil-éster del ácido (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-carboxílico crudo como una espuma amarilla (7.46 gramos, 95 por ciento de rendimiento).

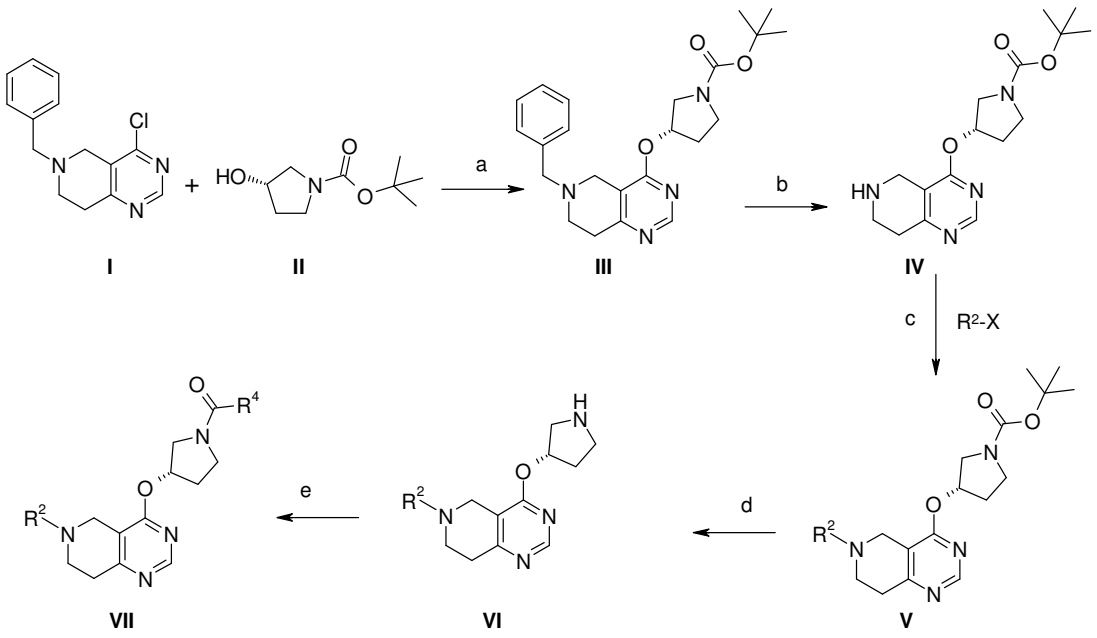


Intermediario 25: Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 23) (566 miligramos, 1.77 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo (453 miligramos, 2.13 milimoles), carbonato de cesio (1155 miligramos, 3.54 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (162 miligramos, 0.18 milimoles), X-Phos (287 miligramos, 0.60 milimoles), y terbutanol anhidro (5 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 18 horas a 110°C. Se dejó enfriar y se dividió entre CH_2Cl_2 (20 mililitros) y agua (10 mililitros), y se filtró la mezcla bifásica a través de un cojín de Celite. La capa orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice con heptano / EtOAc, 100/0 a 0/100, luego EtOAc/MeOH (90/10), para dar el terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma color café (234 miligramos, 29 por ciento de rendimiento). LCMS: [M+H]+=452.1, Rt $^{(4)}$= 0.90 minutos.

Preparación de Ejemplos

Esquema 1



a) Primeramente se prepara el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **III** mediante la reacción de la 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina con terbutil-éster del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico polar, tal como tetrahidrofurano o dioxano, bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente.

b) La N-desbencilación se lleva a cabo bajo las condiciones de hidrogenación de transferencia acostumbradas, utilizando entre

los posibles catalizadores de paladio, de preferencia hidróxido de paladio sobre carbón $Pd(OH)_2/C$, y entre las posibles sales de formato, de preferencia, formato de amonio, y un solvente orgánico, tal como, de preferencia, metanol. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo.

c) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico IV y el bromuro de arilo de la fórmula general: $\mathbf{R^2\text{-}X}$, en donde X = Bromo o yodo, se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando, tal como X-Phos o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, una base, tal como, de preferencia, Cs_2CO_3 o de preferencia, ter-BuONa, y un solvente orgánico, tal como, de preferencia, dioxano o de preferencia, tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, de preferencia a 120°C. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

d) La desprotección de N-BOC se lleva a cabo bajo las condiciones de desprotección de BOC acostumbradas utilizando, entre los posibles ácidos, de preferencia, ácido trifluoro-acético o HCl, y un solvente orgánico adecuado, tal como CH_2Cl_2 o dietil-éter. La reacción de preferencia se lleva a cabo a temperatura ambiente.

e) La reacción de los compuestos de la fórmula general **VI**

con un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$, o con el ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$. Los expertos en este campo apreciarán que existen muchas maneras conocidas para la preparación de amidas. Por ejemplo, véase Mantalbetti, C.A.G.N y Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), páginas 10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Los Ejemplos proporcionados en la presente, por consiguiente, no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos.

Se han empleado los siguientes métodos generales i – v.

i. A una solución agitándose vigorosamente de cloruro de ácido (1.3 equivalentes) en CH_2Cl_2 se le agregaron simultáneamente en porciones, un exceso de $NaHCO_3$ (acuoso) saturado, y una solución de la amina de la fórmula general **VI** (1.0 equivalentes) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío, y se purificó mediante cualquiera de cromatografía en fase inversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

ii. A la amina de la fórmula general **VI** (1.0 equivalentes) en CH_2Cl_2 se le agregaron el cloruro de ácido (1.1 equivalentes), y trietil-amina (3.0 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y subsiguientemente se dividió entre agua y un solvente orgánico adecuado, y se purificó

mediante cualquiera de cromatografía en fase inversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

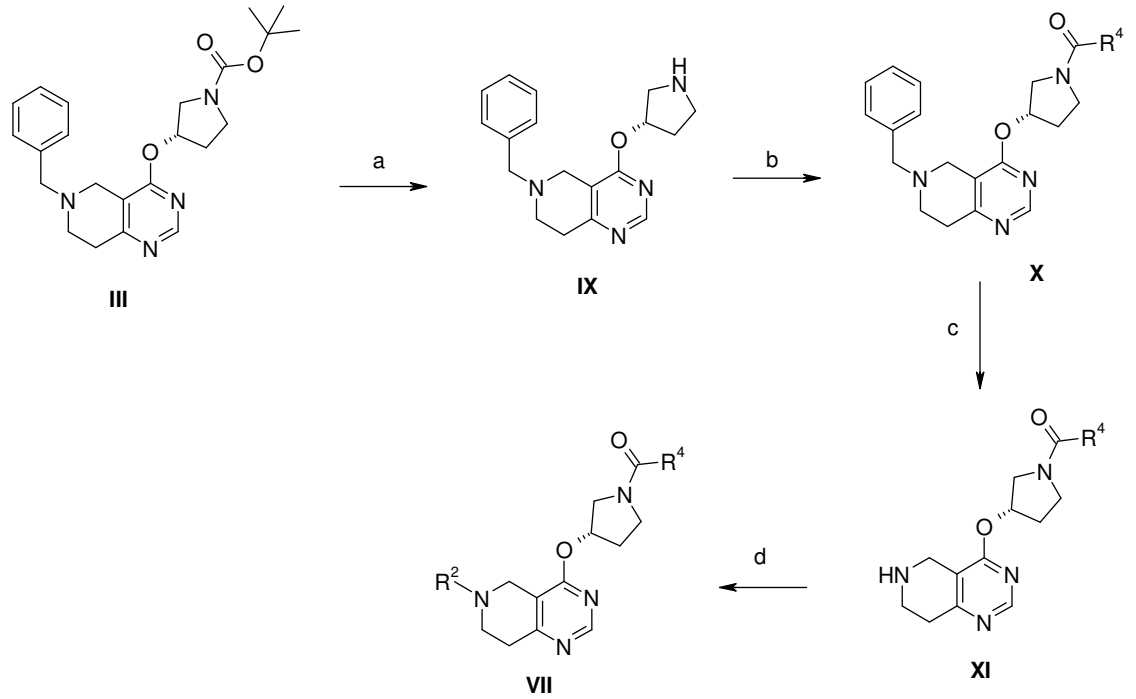
iii. Al ácido carboxílico (1.0 equivalentes), y HBTU (1.2 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida, se les agregó trietil-amina (4.0 equivalentes). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y entonces se agregó la amina de la fórmula general **VI** (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida. La mezcla se dejó agitándose durante la noche a temperatura ambiente, y subsiguientemente se dividió entre agua y un solvente orgánico adecuado. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío, y se purificó mediante cualquiera de cromatografía en fase inversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

iv. Al ácido carboxílico (1.0 equivalentes), y la amina fórmula general **VI** (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida, se les agregó DCC (1.2 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se concentró al vacío, y se purificó mediante cualquiera de cromatografía en fase inversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

v. Al ácido carboxílico (1.1 equivalentes), y la amina fórmula general **VI** (1.0 equivalentes) en CH_2Cl_2 se les agregaron benzotriazol-1-ol (1.1 equivalentes), y EDC (1.6 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y subsiguientemente se dividió entre agua y un solvente

orgánico adecuado. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío, y se purificó mediante cualquiera de cromatografía en fase inversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

Esquema 2



a) La desprotección de N-BOC se lleva a cabo bajo las condiciones de desprotección de BOC acostumbradas utilizando, entre los posibles ácidos, de preferencia, ácido trifluoro-acético y un solvente orgánico, de preferencia, CH_2Cl_2. La reacción de preferencia se lleva a cabo a temperatura ambiente.

b) La reacción del compuesto de la fórmula general **IX** con

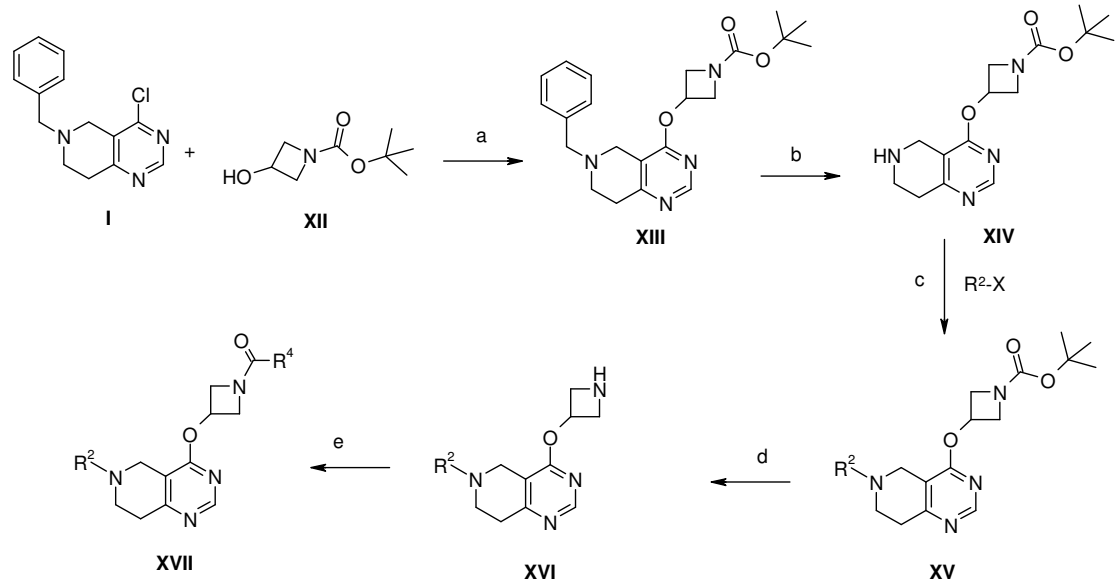
un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$ o con el ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$ empleando los métodos generales i – v como se describe en el esquema 1, paso e. Los expertos en este campo apreciarán que existen muchas maneras conocidas para la preparación de amidas. Por ejemplo, véase Mantalbetti, C.A.G.N y Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, **2005**, 61(46), páginas 10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Los Ejemplos proporcionados en la presente, por consiguiente, no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos.

c) La remoción del grupo protector de bencilo se lleva a cabo empleando la metodología convencional, como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene y P. Wutz, 3ª Edición, 1999, John Wiley and Sons. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto de la fórmula general **X** (8.0 equivalentes de formato de amonio y 20 por ciento (peso/peso) de hidróxido de paladio $Pd(OH)_2/C$ (catalizador) calentado bajo reflujo en metanol.

d) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el compuesto de la fórmula general **XI** y los compuestos de la fórmula general $\mathbf{R^2\text{-}X}$, en donde X = Bromo o yodo, se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando, tal como X-Phos o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos,

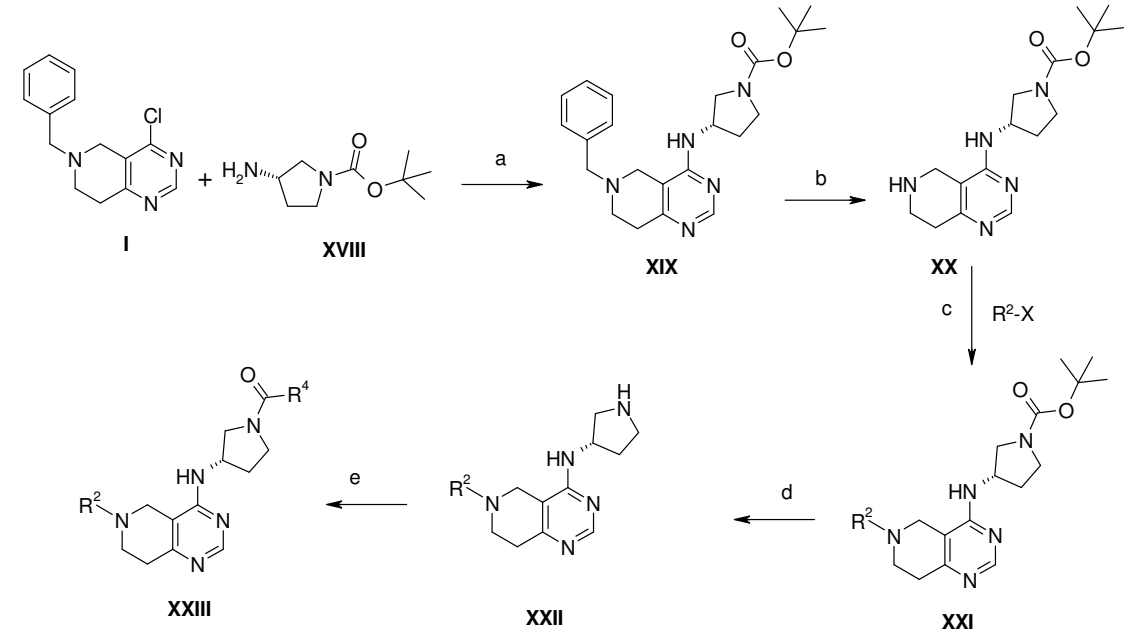
una base, tal como, de preferencia, Cs_2CO_3 o de preferencia, ter-BuONa, y un solvente orgánico, tal como, de preferencia, dioxano o de preferencia, tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80-150°C, de preferencia de 120°C. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

Esquema 3



Los compuestos de la fórmula general XVII se pueden preparar de una manera similar a como se describe para los pasos a –e en el esquema 1, empezando a partir de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (I), y 3-hidroxi-azetidin-1-carboxilato de terbutilo (XII).

Esquema 4



a) Primeramente se prepara el terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XIX** mediante la reacción de la 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina con terbutil-éster del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, a una temperatura elevada (por ejemplo, a 120°C) durante 24 a 48 horas. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, 1.0 equivalente de terbutil-éster del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico y 1.5 equivalentes de trietil-amina a 120°C durante 48 horas.

b) La remoción del grupo protector de bencilo se lleva a cabo empleando la metodología convencional, como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene y P. Wutz, 3ª Edición, 1999, John Wiley and Sons. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalentes del terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XIX**, de 1.1 a 8.0 equivalentes de formato de amonio, y el 20 por ciento (peso/peso) de hidróxido de paladio $Pd(OH)_2/C$ (catalizador) calentado bajo reflujo en metanol.

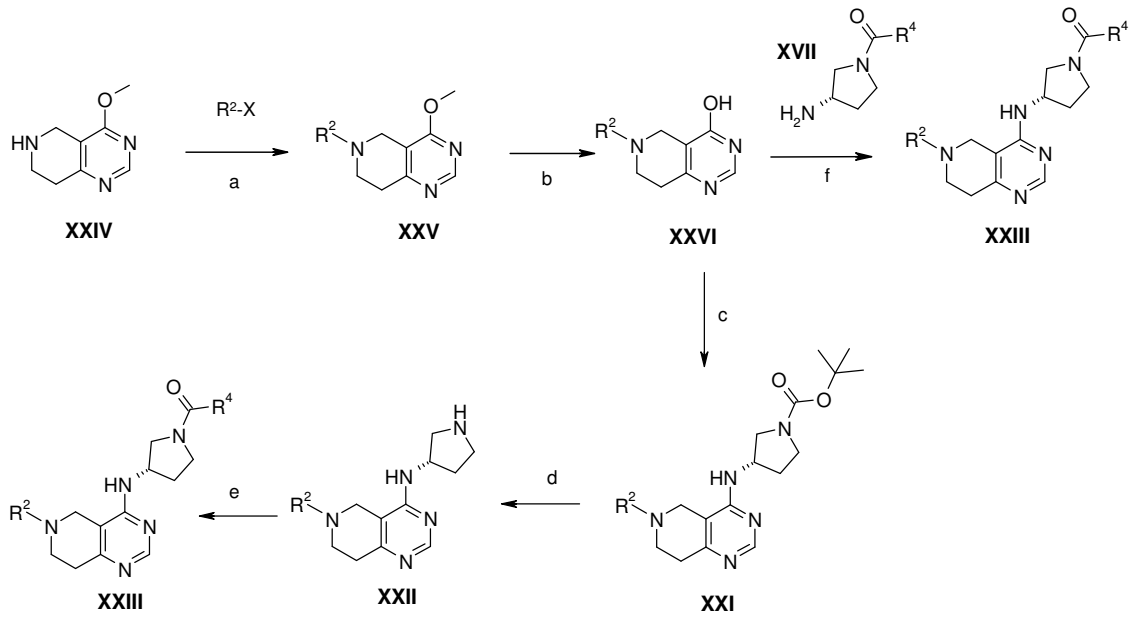
c) El terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XX** se hace reaccionar con el haluro $\mathbf{R^2\text{-}X}$ (en donde R^2 se define anteriormente, y X es halógeno, y de preferencia, bromo o yodo), en la presencia de una base adecuada, tal como terbutóxido de sodio o carbonato de cesio, y un sistema catalizador adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$ con 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo o $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en un solvente adecuado, tal como terbutanol anhidro o dioxano anhidro, calentado a una temperatura elevada (por ejemplo, a 100°C). La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XX**, de 1 a 1.5 equivalentes de $\mathbf{R^2\text{-}X}$, de 1.5 a 2.0 equivalentes de

terbutóxido de sodio, del 5 al 10 por ciento molar de $Pd_2(dba)_3$ y del 5 al 10 por ciento molar de 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo en terbutanol anhidro a 100°C durante 5 a 24 horas bajo una atmósfera de argón.

d) La desprotección de N-BOC se lleva a cabo bajo las condiciones de desprotección de BOC acostumbradas con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoro-acético, en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto de la fórmula general **XII** en un exceso de ácido trifluoro-acético en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 1 a 3 horas.

e) Reacción de los compuestos de la fórmula general **XXII** con un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$ o con el ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$, empleando los métodos generales i – v como se describe en el esquema 1, paso e. Los expertos en este campo apreciarán que existen muchas maneras conocidas para la preparación de amidas. Por ejemplo, véase Mantalbetti, C.A.G.N y Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, **2005**, 61(46), páginas 10827-10852, y las referencias citadas en el mismo. Los Ejemplos proporcionados en la presente, por consiguiente, no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos.

Esquema 5



a) La 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (Publicación Internacional Número WO 2008/130481, página 47) se hace reaccionar con el haluro **R^2-X** (en donde R^2 se define anteriormente, y X es halógeno, y de preferencia, bromo o yodo), en la presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio o terbutóxido de sodio y un sistema catalizador adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, o $Pd(OAc)_2$ con X-Phos, en un solvente adecuado, tal como dioxano o tetrahidrofurano, calentado a una temperatura elevada (por ejemplo, a 110°C). La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, de 1 a 1.5

equivalentes de **R^2-X**, de 1.5 a 2.0 equivalentes de carbonato de cesio, del 5 al 10 por ciento molar de $Pd_2(dba)_3$ y del 5 al 10 por ciento molar de X-Phos en dioxano a 110°C durante 5 a 24 horas bajo una atmósfera de argón.

b) Los compuestos de la fórmula general **XXV** se hacen reaccionar con hidróxido de sodio acuoso en un solvente adecuado, tal como metanol o dioxano, a una temperatura elevada (por ejemplo, a 100°C) durante 18 a 24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de los compuestos de la fórmula general **XXV** en un exceso de hidróxido de sodio 2N (acuoso) en metanol a 100°C durante 18 horas.

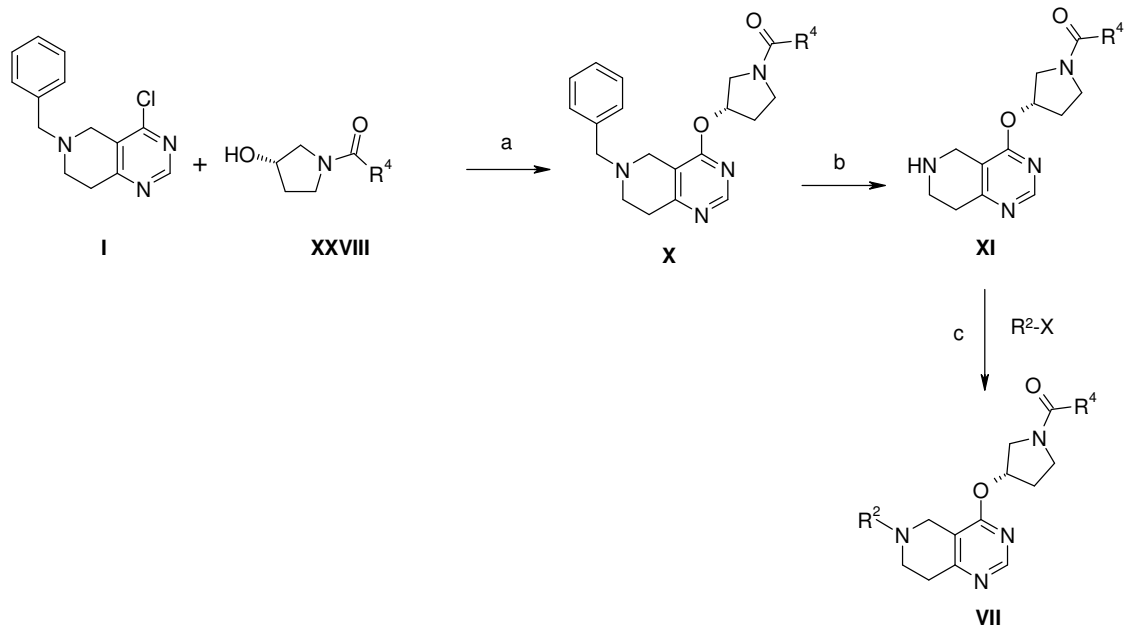
c) Los compuestos de la fórmula general **XXI** se pueden preparar utilizando una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base, en donde se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general **XXVI** en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, con una sal de fosfonio, tal como hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BOP), en la presencia de una base, tal como 1,8-diaza-7-biciclo-[5.4.0]-undeceno (DBU), seguida por la adición de (*S*)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo. La mezcla de reacción de preferencia se agita a una temperatura de 20°C a 90°C durante 18 a 72 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de los compuestos de la fórmula general **XXVI**, de 1.0 a 1.5 equivalentes de BOP, de 2.0 a 4.0 equivalentes de 1,8-diaza-7-

biciclo-[5.4.0]-undeceno (DBU), y de 2.0 a 3.0 equivalentes de (*S*)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo en acetonitrilo a 65°C durante 72 horas bajo argón.

Los pasos d) y e) se pueden llevar a cabo de una manera similar a la descrita para los pasos d) y e) en el esquema 1.

El paso f) se puede llevar a cabo utilizando una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base, de una manera similar al paso c) en el esquema 5. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de los compuestos de la fórmula general **XXVI**, de 1.0 a 1.5 equivalentes de BOP, de 2.0 a 4.0 equivalentes de 1,8-diaza-7-biciclo-[5.4.0]-undeceno (DBU), y de 2.0 a 3.0 equivalentes de amina de la fórmula general **XVII** en acetonitrilo a 90°C durante 24 horas bajo argón.

Esquema 6



I **XXVIII** **X** **XI** **VII**

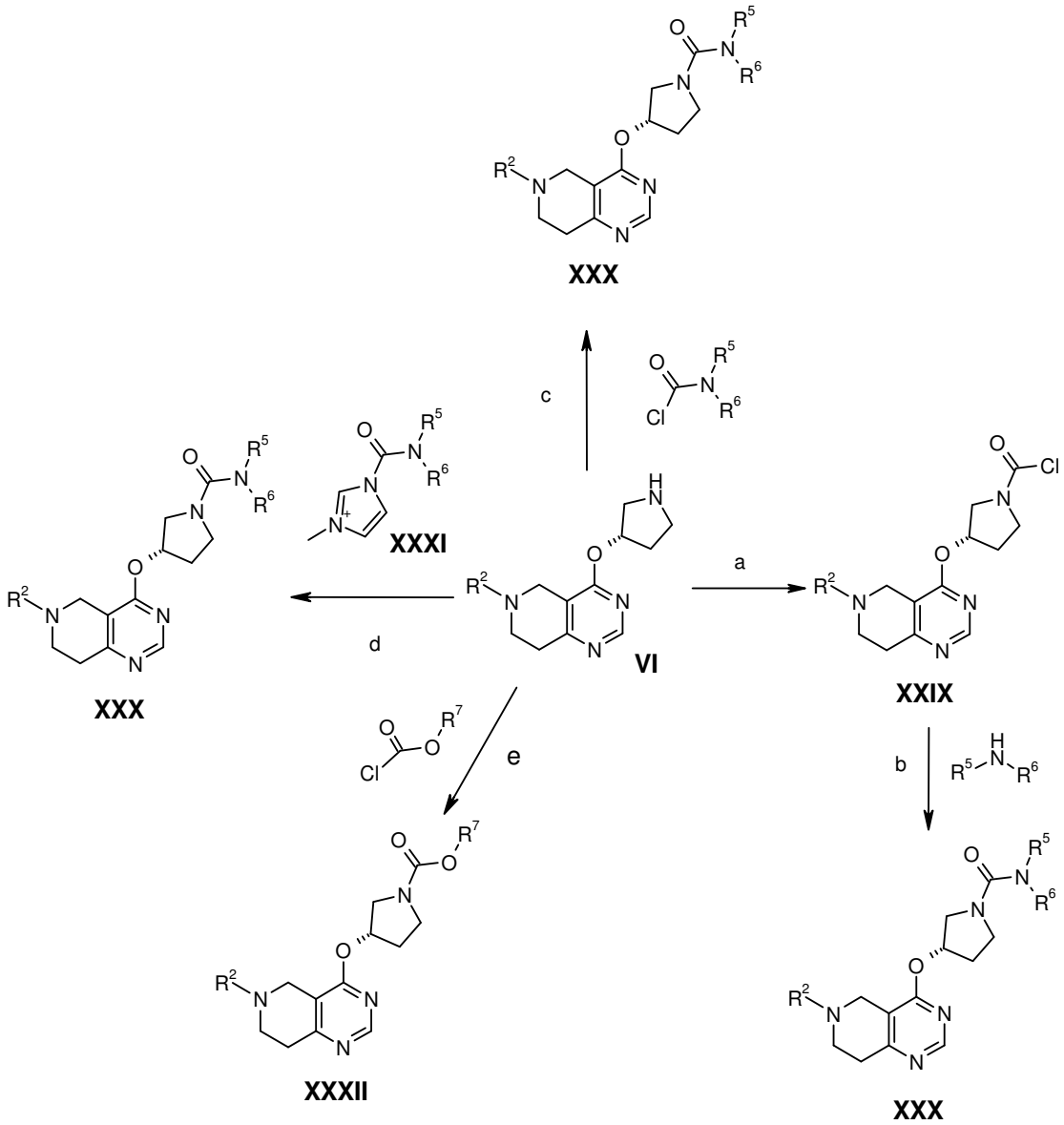
a) El alcohol de la fórmula general **XXVIII** se hace reaccionar con la 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina bajo las condiciones acostumbradas, mediante la desprotonación del alcohol secundario utilizando hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico de tetrahidrofurano, bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente.

b) La N-desbencilación se lleva a cabo bajo las condiciones de hidrogenación de transferencia acostumbradas, utilizando entre los posibles catalizadores de paladio, de preferencia hidróxido de paladio $Pd(OH)_2$, y entre las posibles sales de formato, de preferencia formato de amonio, y un solvente orgánico, tal como, de preferencia, metanol. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo.

c) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el compuesto de la fórmula general XI y los compuestos de la fórmula general $\mathbf{R^2\text{-}X}$ se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando, tal como X-Phos o 2-diterbutil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo, con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, de preferencia $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, una base, tal como, de preferencia, Cs_2CO_3, o de preferencia, ter-BuONa, y un solvente orgánico, tal como, de preferencia, dioxano, o de preferencia, tetrahidrofurano. La reacción de preferencia se agita a una temperatura de aproximadamente 80°C a 150°C, de preferencia de

120°C. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

Esquema 7



a) Los compuestos de la fórmula general **VI** se hacen

reaccionar con fosgeno en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, a una temperatura de 0°C a 25°C durante 1 a 2 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto de la fórmula general **VI**, de 1.0 a 5.0 equivalentes de fosgeno, de 3.0 a 4.0 equivalentes de trietil-amina en CH_2Cl_2 bajo argón durante 1 hora.

b) El compuesto de la fórmula general **XXIX** se hace reaccionar con la amina R^5R^6NH en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de 10°C a 30°C durante 1 a 18 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto de la fórmula general **XXIX**, de 1.0 a 1.2 equivalentes de R^5R^6NH, de 3.0 a 4.0 equivalentes de trietil-amina en CH_2Cl_2 bajo argón durante 2 horas.

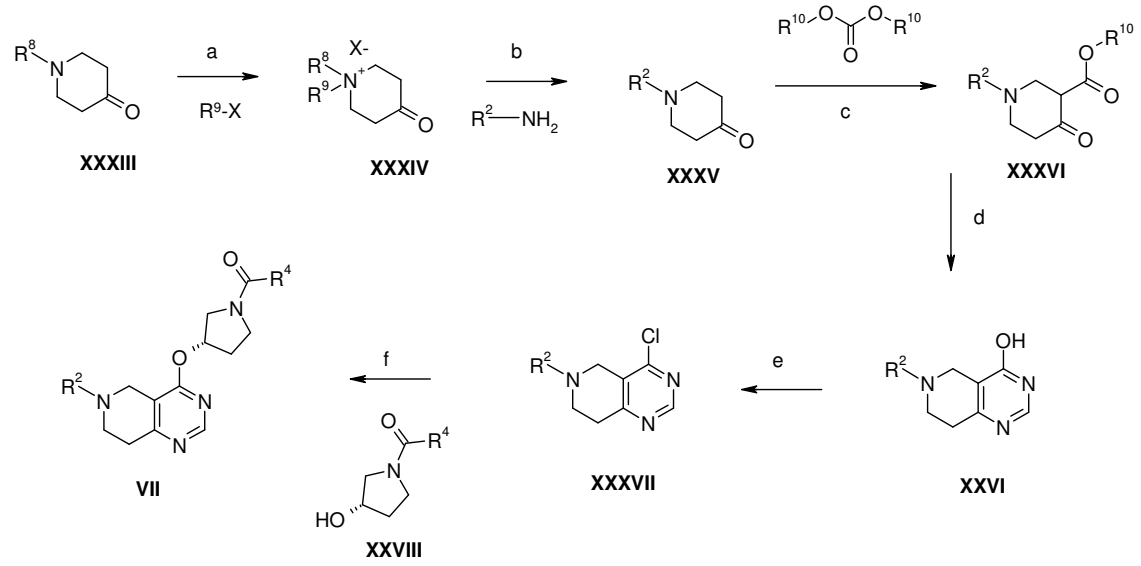
c) Los compuestos de la fórmula general **VI** se hacen reaccionar con cloruro de carbamoílo R^5R^6NCOCl, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de 0°C a 25°C durante 1 a 18 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0

equivalente del compuesto de la fórmula general **VI**, de 1.0 a 1.2 equivalentes de R^5R^6NCOCl, de 3.0 a 4.0 equivalentes de trietil-amina en CH_2Cl_2 bajo argón durante 18 horas.

d) Los compuestos de la fórmula general **VI** se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula general **XXXI** en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de 0°C a 25°C durante 1 a 18 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto de la fórmula general **VI**, de 1.0 a 1.2 equivalentes del compuesto de la fórmula general **XXXI**, de 1.0 a 2.0 equivalentes de trietil-amina en CH_2Cl_2 bajo argón durante 18 horas.

e) Los compuestos de la fórmula general **VI** se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula R^7OCOCl, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de 0°C a 25°C durante 1 a 18 horas. La reacción de preferencia se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto de la fórmula general VI, de 1.0 a 1.2 equivalentes de los compuestos de la fórmula general R^7OCOCl, de 3.0 a 4.0 equivalentes de trietil-amina en CH_2Cl_2 bajo argón durante 18 horas.

Esquema 8



a) La cuaternización de la amina terciaria de la fórmula general **XXXIII** (en donde R^8 = alquilo, por ejemplo, bencilo) con el compuesto de la fórmula general **R^9-X** (en donde R^9 = alquilo, por ejemplo, metilo, y X = Bromo o yodo) bajo las condiciones acostumbradas, utilizando en particular acetona como el solvente orgánico.

b) La alquilación de la amina de la fórmula general **R^2-NH2** con la amina cuaternaria **XXXIV** se llevó a cabo utilizando una base, tal como, en particular, K_2CO_3, y un solvente orgánico, tal como en particular una mezcla de 2/1 de etanol y agua, y calentando la mezcla de reacción a 80-100°C, en particular a 80°C.

c) El compuesto de la fórmula general **XXXV** se hizo reaccionar con una base, tal como en particular NaH, y el compuesto

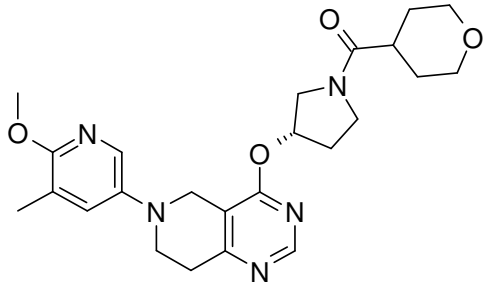
de la fórmula general $(R^{10}O)_2CO$ (en donde R^{10} = alquilo, por ejemplo, dimetil-éster de ácido carbónico). La mezcla de reacción se agitó bajo una alta temperatura (90°C).

d) La formación del anillo de pirimidina se obtuvo mediante la reacción del compuesto de la fórmula general **XXXVI** con acetato de formamidina con una base, tal como metóxido de sodio, y un solvente orgánico, tal como metanol, a una temperatura elevada, tal como a 90°C durante 2 a 18 horas.

e) El compuesto de la fórmula general **XXVI** se hizo reaccionar con cloruro de fosforilo en la presencia de una base, tal como trietil-amina, en un solvente orgánico, tal como tolueno, a una temperatura elevada, tal como a 100°C durante 12 a 18 horas.

f) El alcohol de la fórmula general **XXVIII** se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula general **XXXVII** bajo las condiciones acostumbradas, mediante la desprotonación del alcohol secundario utilizando hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico de tetrahidrofurano, bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente.

Cuando se menciona que los compuestos se prepararon de la manera descrita para un ejemplo anterior, la persona experta apreciará que los tiempos de reacción, el número de equivalentes de los reactivos, y las temperaturas de reacción, se pueden modificar para cada reacción específica, y que, no obstante, puede ser necesario o recomendable emplear diferentes condiciones de procesamiento o de purificación.

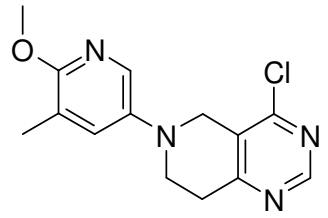


Ejemplo 1: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

Síntesis del Ejemplo 1 - Método 1a (de acuerdo con el Esquema 8)

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite, 17.88 miligramos, 0.447 milimoles), bajo argón, a una solución del Intermediario **3** (75 miligramos, 0.378 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano seco. La suspensión se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó la 4-cloro-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (100 miligramos, 0.344 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se apagó con H_2O, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5) dio la {(*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 como una goma color amarillo claro (115 miligramos, 74

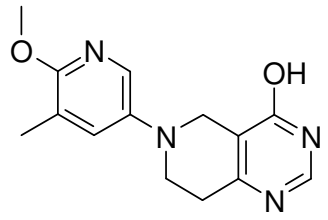
por ciento de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 1.59-1.87 (m, 4H) 2.20 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 2H) 2.74-2.91 (m, 1H) 2.97-3.03 (m, 2H) 3.42-4.14 (m, 15H) 5.75-5.86 (m, 1H) 7.39-7.43 (m, 1H) 7.63-7.68 (m, 1H) 8.57-8.61 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=454.2, Rt $^{(3)}$= 1.46 minutos.



4-cloro-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

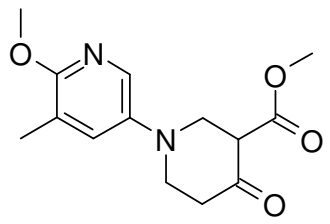
Una mezcla del 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (650 miligramos, 2.387 milimoles), cloruro de fosforoxilo (0.334 mililitros, 3.58 milimoles), trietilamina (0.665 mililitros, 4.77 milimoles), y tolueno (12 mililitros), se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con la adición de bicarbonato de sodio sólido, se filtró, y la solución se concentró al vacío. El residuo negro restante se absorbió en CH_2Cl_2 y agua, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para dar un sólido color café oscuro. El sólido se trituró en acetato de etilo, se filtró, y se secó bajo un alto vacío, para proporcionar la 4-cloro-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (630 miligramos, 91 por ciento de rendimiento) como un sólido bronceado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15

(s, 3H) 3.03 (t, 2H) 3.53 (t, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.26 (s, 2H) 7.49 (dd, 1H) 7.74 (d, 1H) 8.85 (s, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=291.1, Rt [(4)]= 0.97min.



6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol

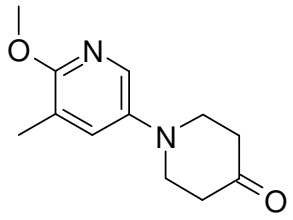
Una mezcla del metil-éster del ácido 6'-metoxi-5'-metil-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinil-3-carboxílico (900 miligramos, 3.23 milimoles), acetato de formamidina (521 miligramos, 4.85 milimoles), metóxido de sodio (5.4 Molar) en metanol (2.395 mililitros, 12.94 milimoles), y metanol (4 mililitros), se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó en CH_2Cl_2, se neutralizó con ácido acético (0.741 mililitros, 12.94 milimoles), y se apagó con H_2O. Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó dos veces con CH_2Cl_2, los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron, para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró en acetato de etilo, para proporcionar el 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (669 miligramos, rendimiento del 76 por ciento) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.72 (t, 2H) 3.39 (t, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.90 (s, 2H) 7.42 (d, 1H) 7.67 (d, 1H) 8.07 (s, 1H) 12.46 (br.s., 1H). LCMS: $[M+H]^+$=273.1, Rt [(3)]= 1.30 minutos.



Metil-éster del ácido 6'-metoxi-5'-metil-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinil-3-carboxílico

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (al 60 por ciento, 153 miligramos, 6.36 milimoles) en carbonato de dimetilo (3.82 mililitros, 45.4 milimoles) a temperatura ambiente, se le agregó lentamente la 6'-metoxi-5'-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,3']-bipiridinil-4-ona (1 gramo, 4.54 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (90°C) durante 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre CH_2Cl_2 y agua, y se agregó con precaución una solución de HCl 1N. La capa acuosa se separó y se lavó con una porción adicional de CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano / acetato de etilo, 3/1), para proporcionar el metil-éster del ácido 6'-metoxi-5'-metil-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinil-3-carboxílico (975 miligramos, rendimiento del 77 por ciento) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo, 298K) (mezcla de los tautómeros de ceto y enol observados) δ ppm 2.12 (s, 6H) 2.36-2.69 (m, 4H) 3.26-3.96 (m, 20H) 7.34-7.77 (m, 4H) 11.84 (s, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=279.1, Rt

$^{(3)}$=1.51 minutos (tautómero 1), y 1.70 minutos (tautómero 2).



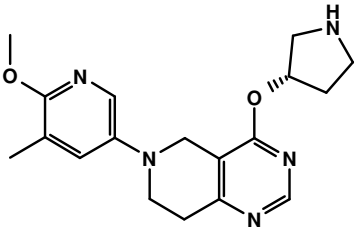
6'-metoxi-5'-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,3']-bipiridinil-4-ona

Una pasta acuosa de sal de yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxo-piperidinio (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Volumen 1, Número 8, 1999) (3.61 gramos, 10.86 milimoles) en agua (10 mililitros), se agregó lentamente a una solución en reflujo de 2-metoxi-5-amino-3-picolina (1 gramo, 7.24 milimoles), y carbonato de potasio (0.140 gramos, 1.013 milimoles) en etanol (20 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con una porción adicional de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo, 1/1), para proporcionar la 6'-metoxi-5'-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,3']-bipiridinil-4-ona (1.15 gramos, rendimiento del 72 por ciento) como una goma color amarillo claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo, 298K) δ ppm 2.12 (s, 3H) 2.42 (t, 4H) 3.46 (t, 4H) 3.80 (s, 3H) 7.40 (d, 1H) 7.71 (d, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=221.1, Rt $^{(3)}$= 1.41 minutos.

Síntesis del Ejemplo 1 - Método 1b (de acuerdo con el Esquema 1)

Paso 3

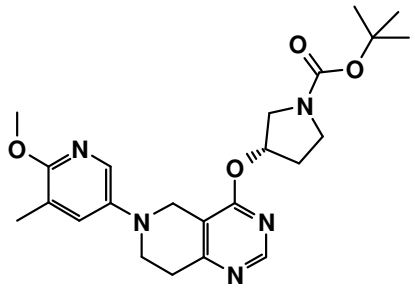
A una mezcla de la 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (639 miligramos, 1.87 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros), se le agregaron el cloruro de ácido de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (306 miligramos, 2.06 milimoles), y trietil-amina (0.522 mililitros, 3.74 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa, y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante la extracción con CH_2Cl_2/NaOH 1N, la separación de la fase orgánica a través de un tubo de separación de fases, y la evaporación, dieron la {(*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 (432 miligramos, 51 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.50-1.65 (m, 4H) 2.10-2.32 (m, 5H) 2.62-2.78 (m, 1H) 2.85-2.95 (m, 2H) 3.30-3.95 (m, 13H) 4.0-4.20 (m, 2H) 5.61-5.72 (m, 1H) 7.42 (br, 1H) 7.68 (m, 1H) 8.60-8.61 (m, 1H) . LCMS: $[M+H]^+$=454.2, Rt $^{(1)}$= 1.42 minutos.



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

Paso 2

El terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (2.05 gramos, 4.63 milimoles) se disolvió en ácido trifluoro-acético (TFA) / CH_2Cl_2 (1/2), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con CH_2Cl_2, la capa orgánica se lavó con NaOH 1N, entonces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó, para dar la 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 2.20-2.30 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H),3.00-3.06 (t, 2 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 3.22-3.37 (m, 3 H), 3.45-3.50 (t, 2 H), 3.95 (s 3 H), 4.10 (s, 2 H), 4.20-4.65 (br.s 1 H), 5.63-5.69 (m, 1 H), 7.21-7.252 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 341.9, Rt $^{(7)}$ = 0.61 minutos.



Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Paso 1

Se combinaron X-Phos (0.96 gramos, 2.01 milimoles, 0.3 equivalentes), $Pd_2(dba)_3$ (0.615 gramos, 0.672 milimoles, 0.1 equivalentes), y Cs_2CO_3 (4.38 gramos, 13.44 milimoles, 2 equivalentes), y se inundaron durante 10 minutos con Argón. A esta mezcla, se le agregó una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (2.15 gramos, 6.72 milimoles) en dioxano (6 mililitros), y 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (1.76 gramos, 8.73 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo, se agregó AcOEt, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dioxano (6 mililitros), y se agregó a un frasco de vidrio, que contenía 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (1.76 gramos, 8.73 milimoles), X-Phos (0.96 gramos, 2.01 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.615 gramos, 0.672 milimoles), y Cs_2CO_3 (4.38 gramos, 13.44 milimoles). El frasco se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo, se agregó AcOEt, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2, luego TBME, luego TBME/MeOH, 99/1 a 90/10) dio el terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(6-

metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma amarilla (2.05 gramos, 69 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.35-1.44 (br.s., 9H) 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H),2.87-2.93 (m, 2 H), 3.39-3.68 (m, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 4.03-4.08 (m, 2 H), 5.56-5.63 (m, 1 H), 7.41-7.46 (m, 1 H), 7.67-7.73 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^{+}$=342.2, Rt $^{(2)}$= 0.94 minutos.

Cristalización del Ejemplo 1 mediante calentamiento y enfriamiento en acetonitrilo

1 parte del Ejemplo 1 (por ejemplo, 100 miligramos) se mezcló con 5 partes de acetonitrilo (0.5 mililitros para cada 100 miligramos del compuesto) con agitación. Se obtuvo una solución mediante calentamiento hasta 40-60°C. La mezcla entonces se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de un enfriamiento adicional durante la noche (5°C), se observó la precipitación. En el caso de que no se observe ninguna precipitación, se puede reducir el volumen de etanol utilizando una corriente de nitrógeno y repitiendo el paso de enfriamiento durante la noche. La mezcla se centrifugó para remover el etanol. El sólido se secó al vacío a 25°C y a 70 mbar. Se obtuvo una forma anhidra cristalina del Ejemplo 1 con un p.f. de 131°C. Esta forma cristalina también se observó bajo otros métodos y/o solventes, tales como calentamiento y enfriamiento en etanol, acetona, acetato de etilo, isopropanol, mediante una pasta acuosa en heptano, o mediante la adición de un anti-solvente en tetrahidrofurano, ó 3-metil-1-butanol utilizando heptano como el anti-

solvente. Estos resultados muestran la reproducibilidad y la escalabilidad de la forma cristalina, así como sugieren que se puede preparar la misma forma bajo diferentes condiciones experimentales que las descritas anteriormente.

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma anhidra del Ejemplo 1 (Método X2):

2-Theta en grados	**Intensidad en %**
7.5	56
10.9	12.5
11.7	25.1
14.3	23.8
15.1	100
15.8	40.9
16.7	22.1
17.7	65.1
18.9	28.9
20.5	24.7

2-Theta en grados	Intensidad en %
21.8	26
22.5	28.3
23.3	31.3
24.2	76.1
24.6	51.8
25.0	41.3
25.6	20.4
26.2	20.8
27.0	14.2
28.0	17.5
29.1	16.1
32.8	14
34.6	11.4

Cristalización de la forma de trihidrato del Ejemplo 1 mediante la formación de una pasta en agua

La pasta del Ejemplo 1 en agua, por ejemplo, 1 parte del

Ejemplo 1 en 10 partes de agua, a temperatura ambiente, produjo una forma de trihidrato del Ejemplo 1. Los cristales se separaron mediante centrifugación y se secaron al ambiente.

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma de trihidrato del Ejemplo 1 (Método X2):

2-Theta en grados	**Intensidad en %**
6.6	24.3
8.9	7.9
13.3	100
14.5	18.3
15.0	12.6
16.5	12.4
17.5	15.7
17.7	17.2
18.2	9.8
20.0	10.7
21.6	11.7

2-Theta en grados	Intensidad en %
22.6	20.3
23.8	11.4
24.4	15.2
26.7	26.5
27.5	18.7
27.8	16.6
29.2	9.8
33.3	9
33.9	7.6
35.7	8.2
38.8	7

Preparación de la sal de citrato del Ejemplo 1

0.5 gramos del Ejemplo 1 (ensayo: 91.8 por ciento) se disolvieron en 5 mililitros de metil-etil-cetona y 0.25 mililitros de agua, y se calentaron a 60°C. Se agregaron 213 miligramos de ácido cítrico a 50°C, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La cristalización se presenta a 45°C. La

mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mililitro de metil-etil-cetona y después se secó durante 16 horas a 50°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar. El análisis elemental de la sal de citrato mostró una forma de 1:1 (monohidrato).

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de citrato del Ejemplo 1 (Método X1):

2-Theta en grados	**Intensidad en %**
5.7	62
11.5	100
12.1	4
14.3	4
15.4	12
17.2	21
17.9	31
19.3	25
20.2	37

2-Theta en grados	Intensidad en %
20.7	8
21.9	5
23.3	11
23.9	36
25.5	28
27.0	5
27.7	6
29.8	8
30.3	7

Preparación de la sal de fumarato del Ejemplo 1

0.5 gramos del Ejemplo 1 (ensayo: 91.8 por ciento) se disolvieron en 15 mililitros de acetonitrilo y 0.2 mililitros de agua, y se calentaron a 76°C. Se agregaron 129 miligramos de ácido fumárico a 60°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La sal se precipitó y la suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces

con 1 mililitro de acetonitrilo, y después se secó durante 16 horas a 50°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar. El análisis elemental de la sal de fumarato mostró una forma de 1:1 (monohidrato).

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de fumarato del Ejemplo 1 (Método X1):

2-Theta en grados	**Intensidad en %**
6.0	100
6.5	12
9.8	8
12.3	10
13.1	14
15.6	22
17.7	16
19.1	21
19.7	27
23.9	40

2-Theta en grados	Intensidad en %
24.7	6
24.9	10
25.2	5
26.4	11
27.0	4

Preparación de la sal de napadisilato del Ejemplo 1

0.5 gramos del Ejemplo 1 (ensayo: 91.8 por ciento) se disolvieron en 5 mililitros de etanol absoluto y 0.25 mililitros de agua a 60°C. Se agregaron 250 miligramos de ácido naftalendisulfónico a 50°C, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La cristalización se presenta a 40°C. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mililitro de etanol, y después se secó durante 16 horas a 50°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar. El análisis elemental de la sal de napadisilato mostró una forma de 2:1 (monohidrato).

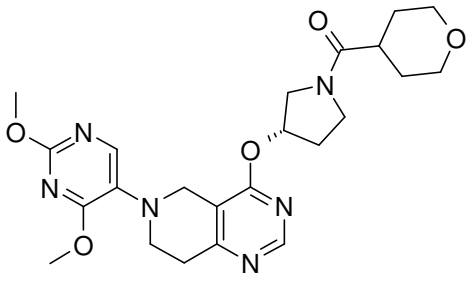
Lista de los picos más significativos a partir del patrón de

difracción en polvo de rayos-X la sal de napadisilato del Ejemplo 1 (Método X1):

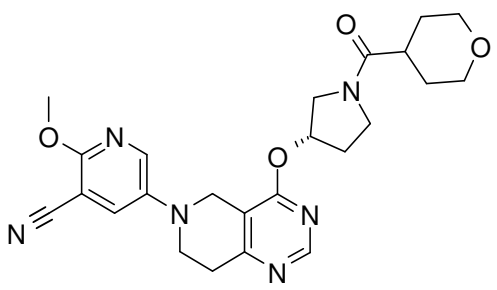
2-Theta en grados	**Intensidad en %**
4.3	100
8.5	3
9.4	6
12.2	12
12.9	12
13.5	37
15.0	26
15.6	12
16.0	11
17.7	28
18.9	23
19.3	11
20.0	11
20.8	3

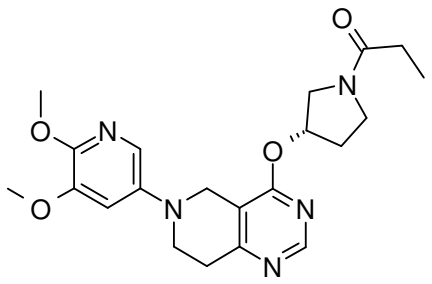
2-Theta en grados	Intensidad en %
21.2	5
22.0	9
23.0	41
24.5	39
26.5	20

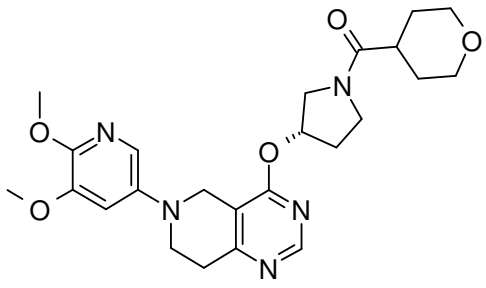
Los Ejemplos 2 a 9 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 1 (método 1b) utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 2		Rt[(1)] (min.) 471.3	MS: [M+H]+ 1.21
Nombre: {(*S*)-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			
Método de purificación: Método en fase inversa C			

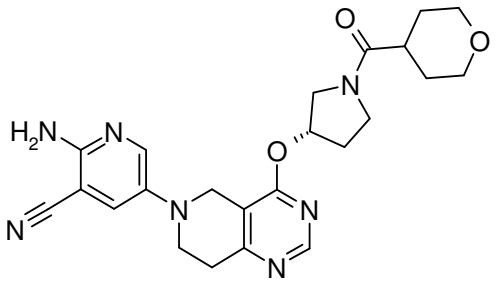
Se preparó empleando el paso del proceso 3 del método 1b a partir del intermediario **8** y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 1.50-1.86 (m, 4H) 2.20-2.45 (m, 2H) 2.70-2.87 (m, 1H) 2.96-2.99 (m, 2H) 3.35-4.14 (m, 18H) 5.69-5.85 (m, 1H) 7.96 (m, 1H) 8.58 (m, 1H)

Ejemplo 3		Rt(1) (min.) 1.42	MS: [M+H]+ 465.2
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó empleando los pasos del proceso 2 y 3 del método 1b a partir del intermediario **11** y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H) 2.10-2.31 (m, 2H) 2.62-2.77 (m, 1H) 2.87-2.95 (m, 2H) 3.29-3.96 (m, 13H) 4.08-4.21 (m, 2H) 5.58-5.73 (m, 1H) 8.06-8.09 (m, 1H) 8.23-8.27 (m, 1H) 8.60-8.64 (m, 1H)			

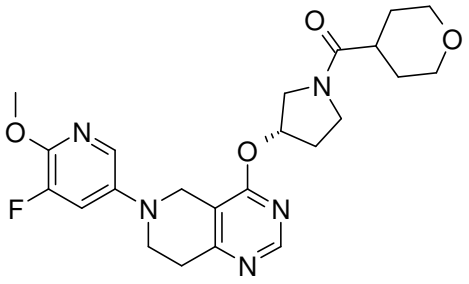
Ejemplo 4		Rt(1) (min.) 1.27	MS: [M+H]+ 414.2
Nombre: 1-{(*S*)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó empleando los pasos del proceso 2 y 3 del método 1b a partir del intermediario **10** y cloruro de propionilo			
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.10-1.20 (m, 3H) 2.19-2.49 (m, 4H) 3.02-3.08 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.56-3.68 (m, 2H) 3.72-3.90 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.07-4.12 (m, 2H) 5.75-5.78 (m, 1H) 6.89-7.01 (m, 1H) 7.44-7.46 (m, 1H) 8.60-8.62 (m, 1H)			

Ejemplo 5		Rt(1) (min.) 1.25	MS: [M+H]+ 470.2
Nombre: {(*S*)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-			

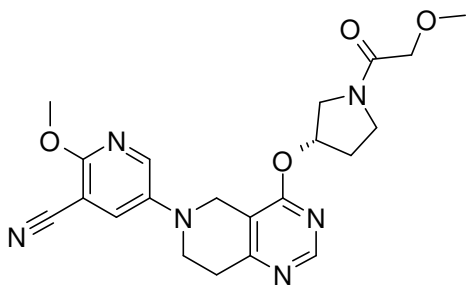
pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó empleando los pasos del proceso 2 y 3 del método 1b a partir del intermediario **10** y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.56-1.68 (m, 2H) 1.88-2.00 (m, 2H) 2.20-2.38 (m, 2H) 2.53-2.70 (m, 1H) 3.05-3.10 (m, 2H) 3.39-3.54 (m, 4H) 3.59-3.82 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 4H) 5.62-5.78 (m, 1H) 6.89-6.90 (m, 1H) 7.40-7.43 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H)

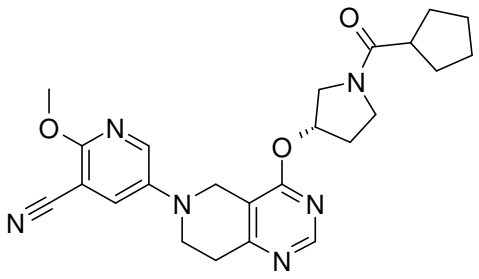
Ejemplo 6		Rt(1) (min.) 1.10	MS: [M+H]+ 450.2
Nombre: 2-amino-5-{4-[(*S*)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo Se preparó empleando el paso del proceso 3 del método 1b a partir del intermediario **9** y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
Método de purificación: 1- Cromatografía en fase normal			

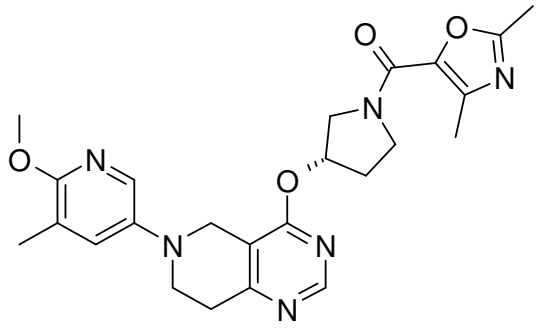
	CH_2Cl_2 / MeOH como solvente 2- Método en fase inversa A
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.45-1.75 (m, 2H) 1.86-2.02 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 2H) 2.50-2.75 (m, 1H) 3.02-3.09 (m, 2H) 3.38-4.20 (m, 12H) 4.96 (s, 1H) 5.70-5.78 (m, 1H) 7.39 (m, 1H) 8.13-8.14 (m, 1H) 8.62-8.64 (m, 1H)	

Ejemplo 7		Rt[(1)] (min.) 1.41	MS: [M+H]+ 458.1
Nombre: {(*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-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Cartucho Biotage 11g KP-NH eluyendo con Heptano / EtOAc, 100/0 a 0/100 Se preparó empleando los pasos del proceso 2 y 3 del método 1b a partir del intermediario **12** y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 1.56-1.74 (m, 2H) 1.87-2.02 (m, 2H) 2.19-2.42 (m, 2H) 2.51-2.74 (m, 1H) 3.01-3.09 (m, 2H) 3.39-4.20 (m, 15H) 5.70-5.79 (m, 1H) 7.13-7.20 (m, 1H) 7.63-7.69 (m, 1H) 8.59-8.66 (m, 1H)

Ejemplo 8		Rt(1) (min.) 1.35	MS: [M+H]+ 425.1
Nombre: 2-metoxi-5-{4-[(*S*)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó empleando los pasos del proceso 2 y 3 del método 1b a partir del intermediario **11** y cloruro de metoxi-acetilo			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11-2.32 (m, 2H) 2.88-2.95 (m, 2H) 3.26-3.32 (m, 3H) 3.46-3.84 (m, 6H) 3.91-3.95 (m, 3H) 3.98-4.08 (m, 2H) 4.13-4.19 (m, 2H) 5.59-5.71 (m, 1H) 8.07-8.10 (m, 1H) 8.25-8.28 (m, 1H) 8.61-8.62 (m, 1H)			

Ejemplo 9		Rt[(8)] (min.) 3.79	MS: [M+H]+ 449.1
Nombre: 5-[4-((*S*)-1-ciclopentan-carbonil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó empleando los pasos del proceso 2 y 3 del método 1b a partir del intermediario **11** y cloruro de ciclopentan-carbonilo			



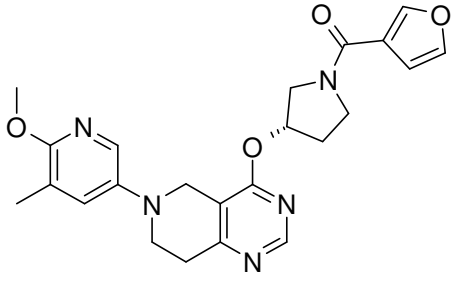
Ejemplo 10: (2,4-dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona

Paso 1

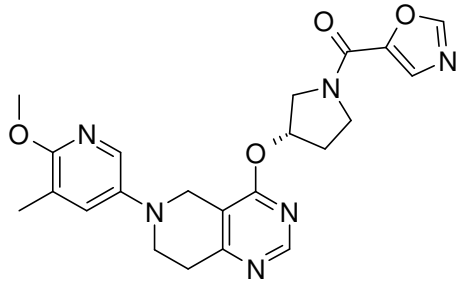
Una mezcla del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (36.4 miligramos, 0.258 milimoles), HTBU (98 miligramos, 0.258 milimoles), di-isopropil-etil-amina (86 microlitros, 0.49 milimoles) en

N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Entonces se agregó una solución de 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparada en el Ejemplo 1, método 1b, paso 2) (80 miligramos, 0.23 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (86 microlitros, 0.49 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (0.4 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas sobre PL-HCO_3 MP dio la (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 (91 miligramos, 84 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco liofilizado. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.27-2.52 (m, 8H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.44-3.55 (m, 2H) 3.70-4.26 (m, 9H) 5.76-5.92 (m, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.64 (br. s., 1H) 8.55-8.62 (m, 1H), LCMS: [M+H]+=465.2, Rt $^{(1)}$= 1.51 minutos.

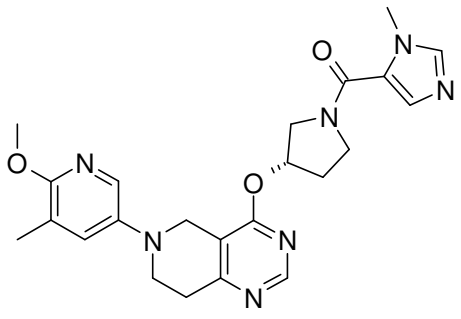
Los Ejemplos 11 a 49 y 51 a 53 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 10, paso 1, utilizando los materiales de partida apropiados.

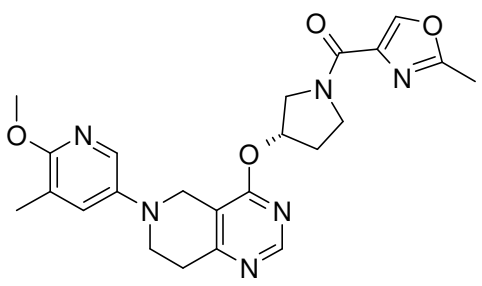
Ejemplo 11		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.57	MS: [M+H]+ 436.2

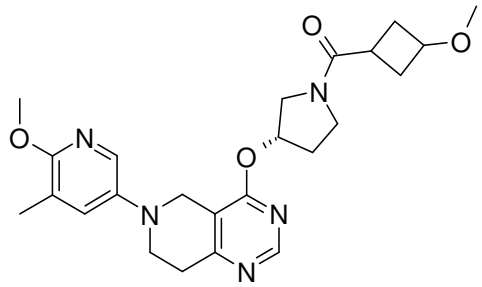
Nombre: Furan-3-il-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido furan-3-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.45 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.45-3.54 (m, 2H) 3.72-4.21 (m, 9H) 5.79-5.86 (m, 1H) 6.78-6.82 (m, 1H) 7.37-7.44 (m, 1H) 7.56-7.61 (m, 1H) 7.61-7.69 (m, 1H) 8.01-8.12 (m, 1H) 8.54-8.62 (m, 1H)

Ejemplo 12		Rt(1) (min.) 1.36	MS: [M+H]+ 437.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido oxazol-5-carboxílico			

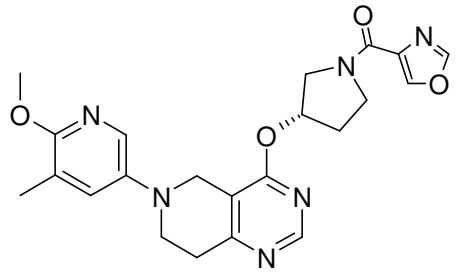
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.39 (m, 1H) 2.41-2.50 (m, 1H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.76-4.32 (m, 9H) 5.79-5.94 (m, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.62-7.66 (m, 1H) 7.75-7.82 (m, 1H) 8.34-8.40 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)

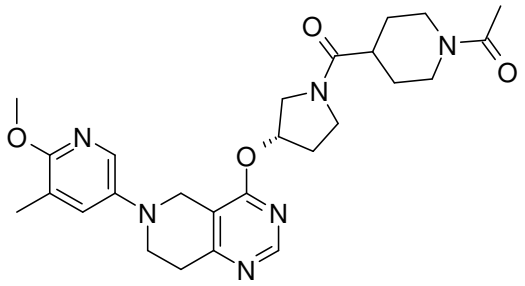
Ejemplo 13		Rt(1) (min.) 1.13	MS: [M+H]+ 450.2
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.45 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.43-3.55 (m, 2H) 3.74-4.24 (m, 12H) 5.82 (br. s., 1H) 7.35-7.56 (m, 2H) 7.66 (m, 1H) 7.76 (br. s., 1H) 8.55-8.60 (m, 1H)			

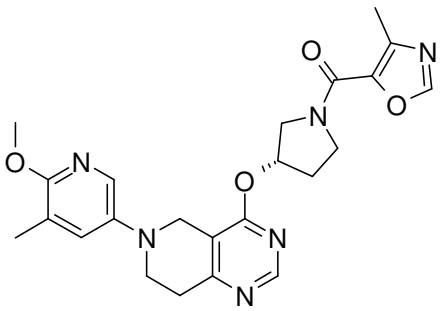
Ejemplo 14		Rt(1) (min.) 1.49	MS: [M+H]+ 451.2
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 2H) 2.43-2.50 (m, 3H) 2.95-3.02 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 2H) 3.72-4.33 (m, 9H) 5.78-5.89 (m, 1H) 7.37-7.43 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 8.25-8.31 (m, 1H) 8.57-8.60 (m, 1H)			

Ejemplo 15		Rt(1) (min.) 1.53	MS: [M+H]+ 454.2
Nombre: (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-			

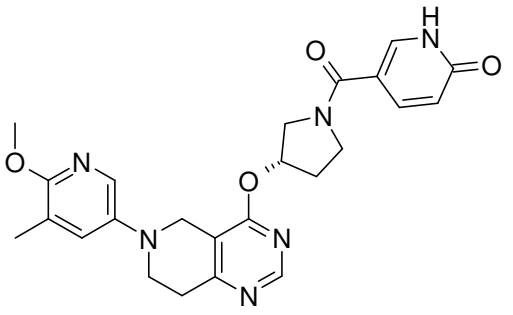
il}-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 3-metoxi-ciclobutan-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 1.99-2.55 (m, 9H) 2.78-2.95 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 2H) 3.20-3.23 (m, 3H) 3.47-3.52 (m, 2H) 3.52-4.10 (m, 10H) 5.73-5.81 (m, 1H) 7.38-7.42 (m, 1) 7.63-7.67 (m, 1H) 8.57 (s, 1H)

Ejemplo 16		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.41	MS: [M+H]+ 437.2
Nombre: ({(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido oxazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.29-2.37 (m, 1H) 2.37-2.44 (m, 1H) 2.94-3.03 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 2H) 3.75-4.38 (m, 9H) 5.79-5.89 (m, 1H) 7.38-7.42 (m, 1H) 7.62-7.66 (m, 1H) 8.19-8.26 (m, 1H) 8.44-8.48 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

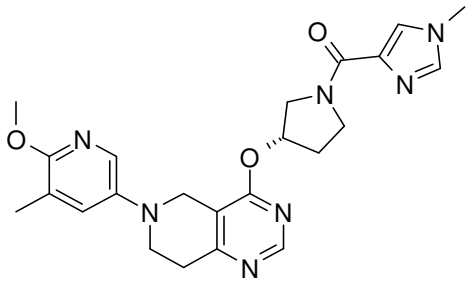
Ejemplo 17		Rt(1) (min.) 1.35	MS: [M+H]+ 495.2
Nombre: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico			
^{1}H RMN ((400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 1.49-1.89 (m, 4H) 2.06-2.13 (m, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.23-2.43 (m, 2H) 2.61-2.93 (m, 2H) 2.95-3.04 (m, 2H) 3.15-3.25 (m, 1H) 3.42-3.53 (m, 2H) 3.55-4.12 (m, 10H) 4.46-4.59 (m, 1H) 5.74-5.86 (m, 1H) 7.38-7.45 (m, 1H) 7.62-7.67 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

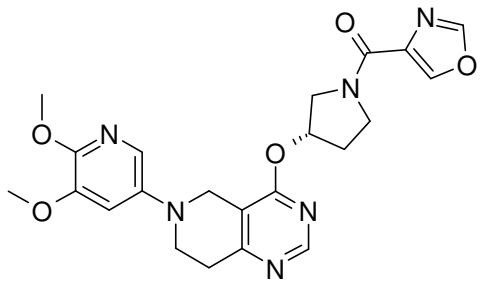
Ejemplo 18		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 451.2

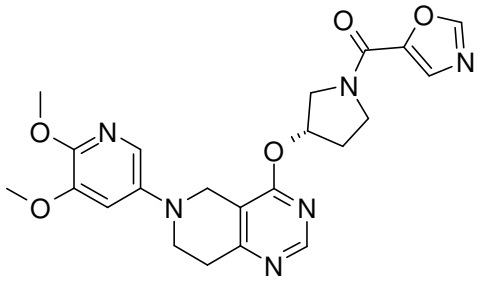
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.29-2.47 (m, 5H) 2.95-3.3.03 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.73-4.30 (m, 9H) 5.79-5.90 (m, 1H) 7.41 (m, 1H) 7.65 (br.s., 1H) 8.19-8.24 (m, 1H) 8.55-8.61 (m, 1H)

Ejemplo 19		Rt(1) (min.) 1.25	MS: [M+H]+ 463.1
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico			

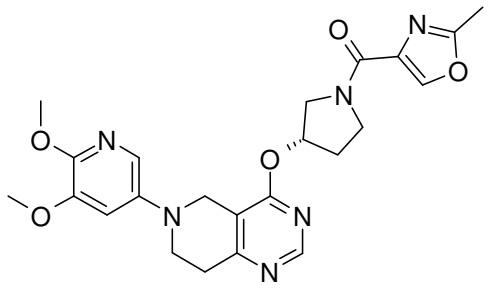
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.19 (s, 3H) 2.30-2.40 (m, 2H) 2.95-3.05 (m, 2H) 3.45-3.55 (m, 2H) 3.74-4.22 (m, 9H) 5.73-5.85 (m, 1H) 6.50-6.56 (m, 1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 1H) 7.78-7.90 (m, 2H) 8.50-8.60 (m, 1H)

Ejemplo 20		Rt(1) (min.) 1.22	MS: [M+H]+ 450.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.28-2.41 (m, 2H) 2.94-3.02 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.73-4.35 (m, 12H) 5.80-5.85 (m, 1H) 7.38-7.43 (m, 1H) 7.60-7.69 (m, 3H) 8.55-8.61 (m, 1H)			

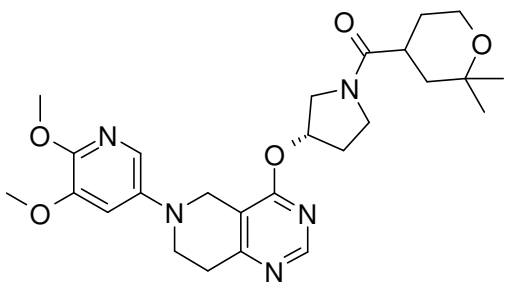
Ejemplo 21		Rt(1) (min.) 1.23	MS: [M+H]+ 453.1
Nombre: {(*S*)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona			
Método de purificación: Cromatografía en fase normal con EtOAc / MeOH como solvente Se preparó utilizando el intermediario **10** y el método 1b del paso del proceso 2 del Ejemplo **1,** seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido oxazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10 - 2.37 (m, 2 H) 2.81 – 2.99 (m, 2 H) 3.46 – 4.27 (m, 14 H) 5.58 – 5.77 (m, 1 H) 7.08 – 7.20 (m, 1 H) 7.30 – 7.42 (m, 1 H) 8.43 – 8.54 (m, 1 H) 8.55 – 8.69 (m, 2 H)			

Ejemplo 22		Rt(1) (min.) 1.18	MS: [M+H]+ 453.1

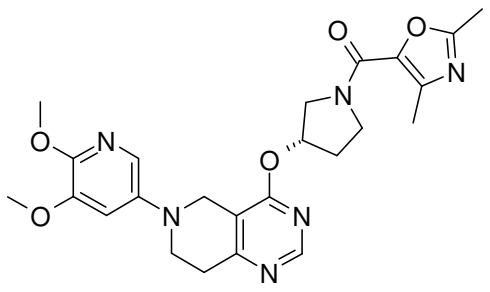
Nombre: {(*S*)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **10** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1,** seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido oxazol-5-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 373K) δ ppm 2.22 – 2.42 (m, 2 H) 2.80-3.00 (m, 2 H) 3.50 – 4.30 (m, 14 H) 5.63 – 5.83 (m, 1 H) 7.06 – 7.09 (m, 1 H) 7.38 – 7.40 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H)

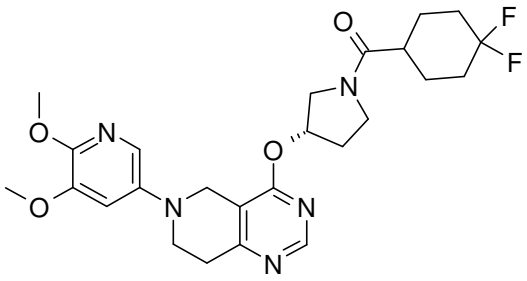
Ejemplo 23		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.3	MS: [M+H]+ 467.2
Nombre: {(*S*)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **10** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1,** seguido por el paso del proceso 1 del			

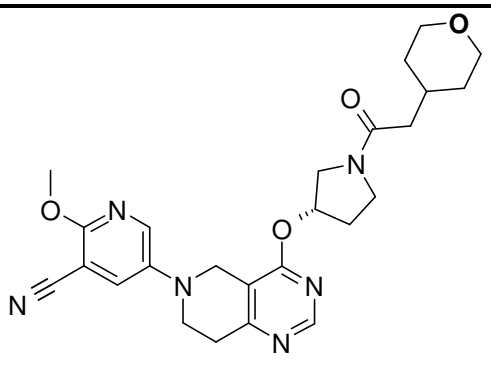
Ejemplo **10** utilizando el ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11 - 2.36 (m, 2 H) 2.40 – 2.44 (m, 3 H) 2.81 - 2.97 (m, 2 H) 3.40 - 4.28 (m, 14 H) 5.62 – 5.78 (m, 1 H) 7.11 – 7.21 (m, 1 H) 7.29 – 7.41 (m, 1 H) 8.42 – 8.52 (m, 1 H) 8.59 – 8.67 (m, 1 H)

Ejemplo 24		Rt(1) (min.) 1.38	MS: [M+H]+ 498.3
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **10** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1,** seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.97 - 1.24 (m, 6 H) 1.28 - 1.58 (m, 4 H) 2.08 - 2.34 (m, 2 H) 2.72 - 2.97 (m, 3 H) 3.43 -			

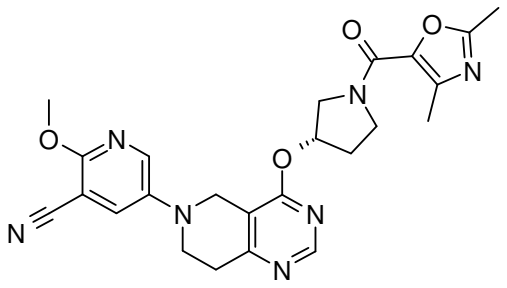
4.12 (m, 16 H) 5.55 – 5.76 (m, 1 H) 7.14 – 7.20 (m, 1 H) 7.31- 7.37 (m, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H)

Ejemplo 25		Rt[(1)] (min.) 1.32	MS: [M+H]+ 481.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **10** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1,** seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11 - 2.48 (m, 8 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 3.43 - 4.18 (m, 14 H) 5.56 – 5.89 (m, 1 H) 7.12-7.20 (m, 1 H) 7.32-7.40 (m, 1 H) 8.57-8.67 (m, 1 H)			

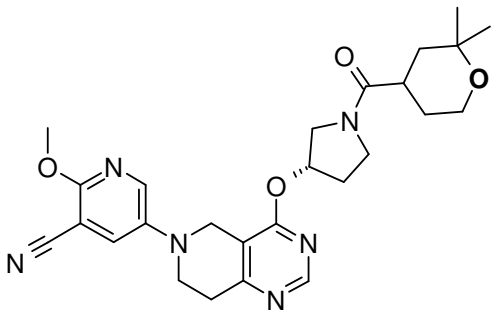
Ejemplo 26		Rt(1) (min.) 1.57	MS: [M+H]+ 504.3
Nombre: (4,4-difluoro-ciclohexil)-{(*S*)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **10** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1,** seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 4,4-difluoro-ciclohexan-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.49 – 2.35 (m, 10 H) 2.61 - 2.67 (m, 1 H) 2.84 – 2.99 (m, 2 H) 3.42 – 3.83 (m, 12 H) 4.00 - 4.19 (m, 2 H) 5.57 – 5.78 (m, 1 H) 7.11 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 – 7.43 (m, 1 H) 8.52 – 8.68 (m, 1 H)			

Ejemplo 27		Rt(1) (min.) 1.46	MS: [M+H]+ 479.2

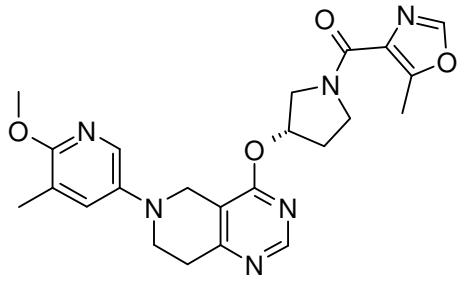
Nombre: 2-metoxi-5-{4-[(*S*)-1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **11** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido (tetrahidro-piran-4-il)-acético
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.11-1.28 (m, 2H) 1.49-1.64 (m, 2H) 1.87-1.99 (m, 1H) 2.07-2.29 (m, 4H) 2.86-2.95 (m, 2H) 3.19-3.30 (m, 2H) 3.42-3.88 (m, 8H) 3.90-3.96 (m, 3H) 4.09-4.19 (m, 2H) 5.57-5.70 (m, 1H) 8.07-8.11 (m, 1H) 8.22-8.28 (m, 1H) 8.58-8.65 (m, 1H)

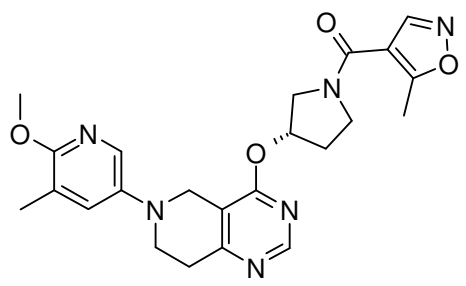
Ejemplo 28		Rt(1) (min.) 1.51	MS: [M+H]+ 476.2
Nombre: 5-{4-[(S)-1-(2,4-dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método en fase inversa A			

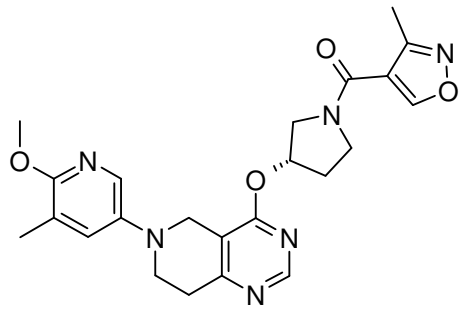
Se preparó utilizando el intermediario **11** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.16-2.46 (m, 5H) 2.30 (s, 3H) 2.85-2.96 (m, 2H) 3.50-4.20 (m, 8H) 3.92 (s, 3H) 5.64-5.80 (m, 1H) 8.04-8.12 (m, 1H) 8.22-8.30 (m, 1H) 8.62 (s, 1H)

Ejemplo 29		Rt(1) (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 493.2
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **11** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			

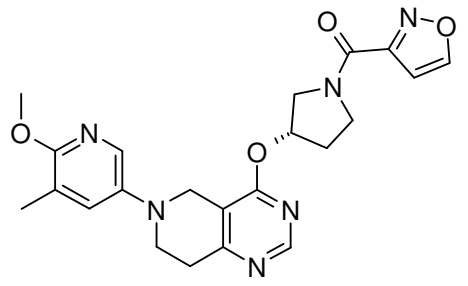
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.00-1.24 (m, 6H) 1.28-1.73 (m, 4H) 2.10-2.34 (m, 2H) 2.62-2.97 (m, 3H) 3.43-3.84 (m, 8H) 3.94 (s, 3H) 4.09-4.20 (m, 2H) 5.58-5.75 (m, 1H) 8.05-8.11 (m, 1H) 8.20-8.29 (m, 1H) 8.59-8.65 (m, 1H)

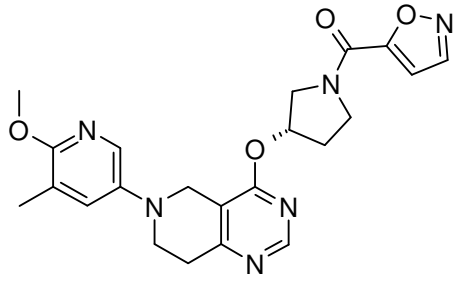
Ejemplo 30		Rt(1) (min.) 1.55	MS: [M+H]+ 451.1
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10-2.32 (m, 2H) 2.13 (s, 3H) 2.52.2.54 (m, 3H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.42-3.50 (m, 2H) 3.61-4.22 (m, 6H) 3.81(s, 3H) 5.64-5.72 (m, 1H) 7.41-7.45 (m, 1H) 7.67-7.71 (m, 1H) 8.27-8.33 (m, 1H) 8.59-8.64 (m, 1H)			

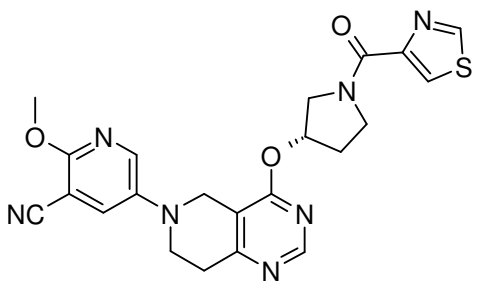
Ejemplo 31		Rt(1) (min.) 1.53	MS: [M+H]+ 451.1
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10-2.31(m, 2H) 2.14 (s, 3H) 2.54-2.59 (m, 3H) 2.83-2.97 (m, 2H) 3.41-3.53 (m, 2H) 3.59-4.15 (m, 6H) 3.81 (s, 3H) 5.65-5.73 (m, 1H) 7.40-7.48 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.56-8.66 (m, 1H) 8.83-8.95 (m, 1H)			

Ejemplo 32		Rt(1) (min.) 1.53	MS: [M+H]+ 451.1
Nombre: {(*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-			

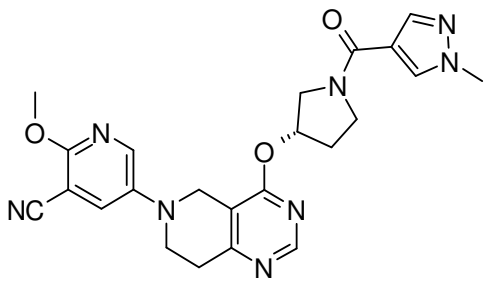
isoxazol-4-il)-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.08-2.37 (m, 8H) 2.82-2.95 (m, 2H) 3.40-3.53 (m, 2H) 3.55-4.16 (m, 9H) 5.65-5.75 (m, 1H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.68-7.73 (m, 1H) 8.57-8.65 (m, 1H) 9.28-9.40 (m, 1H)

Ejemplo 33		Rt(1) (min.) 1.59	MS: [M+H]+ 437.2
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido isoxazol-3-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.13 (m, 3H) 2.21-2.31 (m, 2H) 2.86-2.94 (m, 2H) 3.43-3.50 (m, 2H) 3.66-4.15 (m, 9H) 5.67-5.73 (m, 1H) 6.84-6.91 (m, 1H) 7.42-7.46 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.57-8.64 (m, 1H) 9.05-9.13 (m, 1H)			

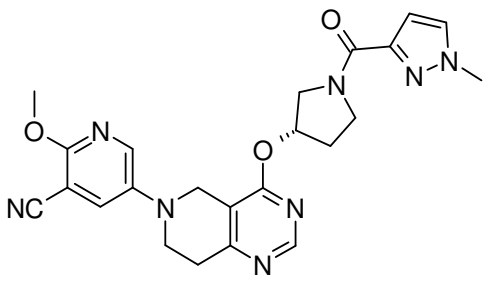
Ejemplo 34		Rt(1) (min.) 1.5	MS: [M+H]+ 437.2
Nombre: Isoxazol-5-il-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido isoxazol-5-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.08-2.16 (m, 3H) 2.19-2.36 (m, 2H) 2.85-2.95 (m, 2H) 3.42-3.49 (m, 2H) 3.66-4.23 (m, 9H) 5.66-5.78 (m, 1H) 7.06-7.13 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.68-7.74 (m, 1H) 8.59-8.64 (m, 1H) 8.73-8.79 (m, 1H)			

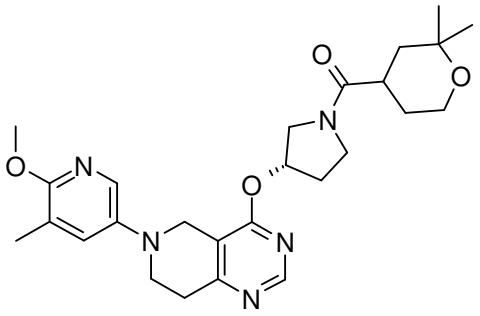
Ejemplo 35		Rt(1) (min.) 1.5	MS: [M+H]+ 464.1

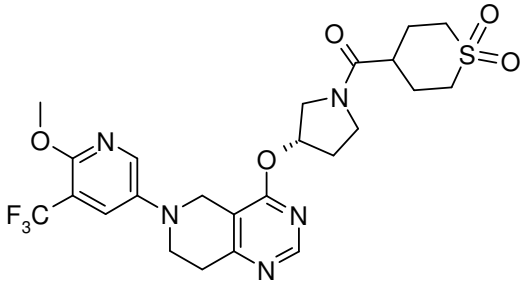
Nombre: 2-metoxi-5-{4-[(*S*)-1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **11** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido tiazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.30-2.37 (m, 2H) 3.07-3.12 (m, 2H) 3.46-3.53 (m, 2H) 3.81-4.43 (m, 9H) 5.80-5.85 (m, 1H) 7.55-7.59 (m, 1H) 8.09-8.13 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.63-8.69 (m, 1H) 8.75-8.85 (m, 1H)

Ejemplo 36		Rt[(1)] (min.) 1.35	MS: [M+H]+ 461.2
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **11** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del			

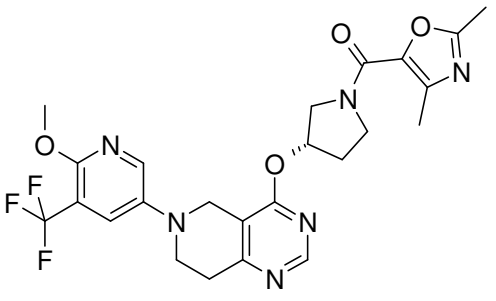
Ejemplo **10** utilizando el ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.24-2.47 (m, 2H) 3.03-3.17 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 2H) 3.87-4.20 (m, 12H) 5.75-5.85 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.73-7.90 (m, 2H) 8.09-8.14 (m, 1H) 8.61-8.68 (m, 1H)

Ejemplo 37		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 461.2
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **11** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.24-2.41 (m, 2H) 3.07-3.14 (m, 2H) 3.44-3.58 (m, 2H) 3.74-4.44 (m, 12H) 5.77-5.86 (m, 1H) 6.78-6.84 (m, 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.54-7.59 (m, 1H) 8.08-8.14 (m, 1H) 8.63-8.70 (m, 1H)			

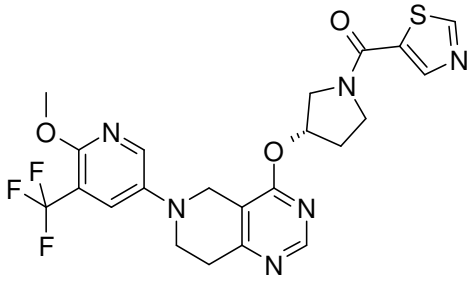
Ejemplo 38		Rt(1) (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 482.3
Nombre: (2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.02-1.21 (m, 6H) 1.27-1.71 (m, 4H) 2.08-2.32 (m, 5H) 2.67-2.94 (m, 3H) 3.41-4.08 (m, 13H) 5.60-5.73 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.65-7.72 (m, 1H) 8.58-8.65 (m, 1H)			

Ejemplo 39		Rt(1) (min.) 1.60	MS: [M+H]+ 556.1

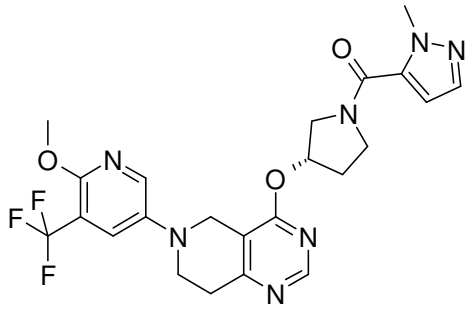
Nombre: (1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.90 - 2.37 (m, 6 H) 2.72 - 3.27 (m, 7 H) 3.43 - 3.81 (m, 6 H) 3.89 - 3.97 (m, 3 H) 4.13 - 4.20 (m, 2 H) 5.61 -5.75 (m,1 H) 7.80 - 7.86 (m, 1 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H)

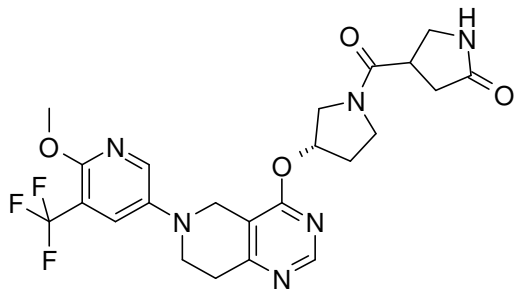
Ejemplo 40		Rt(1) (min.) 1.77	MS: [M+H]+ 519.2
Nombre: (2,4-dimetil-oxazol-5-il)-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A			

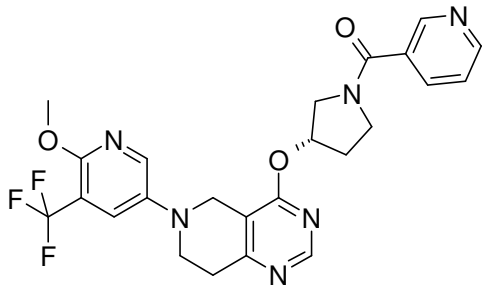
Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.13-2.45 (m, 8H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.54-4.21 (m, 11H) 5.64-5.79 (m, 1H) 7.81-7.85 (m, 1H) 8.218-8.22 (m.,1H) 8.61-8.65 (m, 1H)

Ejemplo 41		Rt(1) (min.) 1.69	MS: [M+H]+ 507.1
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido tiazol-5-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15-2.42 (m, 2H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.53-3.61 (m, 2H) 3.67-4.11 (m, 7 H) 4.15-4.24 (m,			

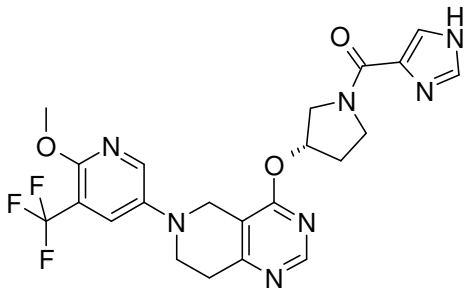
2H) 5.67-5.79 (m, 1H) 7.81-7.88 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.35-8.45 (m, 1H) 8.60-8.66 (m, 1H) 9.22-9.29 (m, 1H)

Ejemplo 42		Rt(1) (min.) 1.74	MS: [M+H]+ 504.2
Nombre: {(*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}-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15-2.35 (m, 2H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.51 – 4.13 (m, 12 H) 4.13-4.25 (m, 2H) 5.63-5.74 (m, 1H) 6.63-6.74 (m, 1H) 7.43-7.52 (m, 1H) 7.81-7.89 (m, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 8.57-8.67 (m, 1H)			

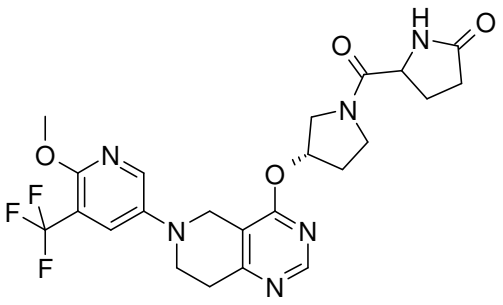
Ejemplo 43		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 507.2
Nombre: 4-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-pirrolidin-2-ona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.10-2.43 (m, 4H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.35-3.79 (m, 9H) 3.90-3.94 (m, 3H) 4.15-4.20 (m, 2H) 5.60-5.73 (m, 1H) 7.53-7.62 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 8.17-8.22 (m, 1H) 8.60-8.64 (m, 1H)			

Ejemplo 44		Rt(1) (min.) 1.63	MS: [M+H]+ 501.2

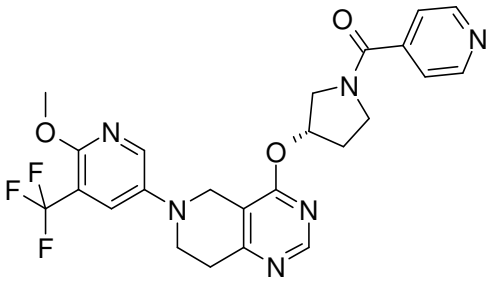
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-piridin-3-il-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido nicotínico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.11-2.37 (m, 2H) 2.87-2.99 (m, 2H) 3.51-4.13 (m, 9H) 4.13-4.29 (m, 2H) 5.60-5.75 (m, 1H) 7.43-7.53 (m, 1H) 7.81-8.04 (m, 2H) 8.17-8.28 (m, 1H) 8.53-8.82 (m, 3H)

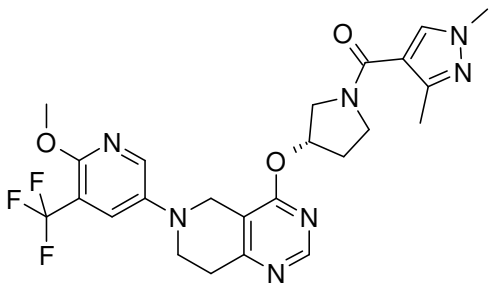
Ejemplo 45		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.36	MS: [M+H]+ 490.2
Nombre: (1H-imidazol-4-il)-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2,			

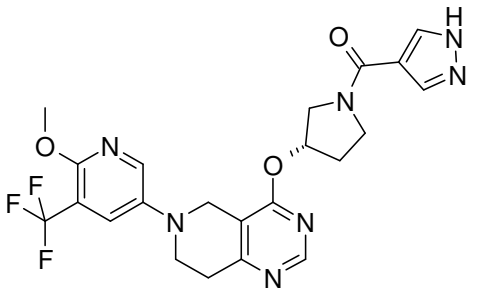
método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 1H-imidazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.12-2.35 (m, 2H) 2.87-2.95 (m, 2H) 3.60-4.31 (m, 11H) 5.63-5.76 (m, 1H) 7.57-7.65 (m, 1H) 7.70-7.78 (m, 1H) 7.80-7.85 (m, 1H) 8.16-8.21 (m, 1H) 8.61-8.65 (m, 1H)

Ejemplo 46		Rt(1) (min.) 1.47	MS: [M+H]+ 507.2
Nombre: 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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.78-2.40 (m, 6H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.43-3.86 (m, 6H) 3.90-3.94 (m, 3H) 4.15-4.20 (m,			

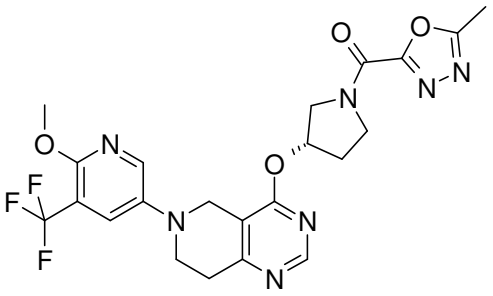
2H) 4.30-4.45 (m, 1H) 5.60-5.75 (m, 1H) 7.70-7.89 (m, 2H) 8.16-8.22 (m, 1H) 8.61-8.63 (m, 1H)

Ejemplo 47		Rt[(1)] (min.) 1.61	MS: [M+H]+ 501.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando ácido isonicotínico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.12-2.36 (m, 2H) 2.86-2.99 (m, 2H) 3.46-3.81 (m, 5H) 3.84-4.13 (m, 4H) 4.14-4.28 (m, 2H) 5.59-5.74 (m, 1H) 7.44-7.56 (m, 2H) 7.82-7.91 (m, 1H) 8.18-8.27 (m, 1H) 8.52-8.72 (m, 3H)			

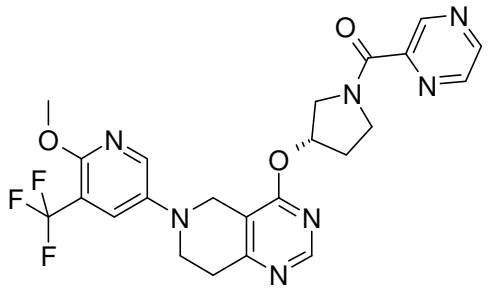
Ejemplo 48		Rt(1) (min.) 1.62	MS: [M+H]+ 518.2
Nombre: (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 1,3,-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.13-2.35 (m, 5H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.53-4.06 (m, 12H) 4.14-4.22 (m, 2H) 5.64-5.72 (m, 1H) 7.80-7.88 (m, 1H) 7.99-8.11 (m, 1H) 8.16-8.22 (m, 1H) 8.58-8.66 (m, 1H)			

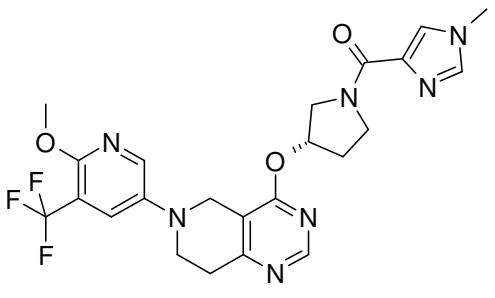
Ejemplo 49		Rt(1) (min.) 1.51	MS: [M+H]+ 490.1

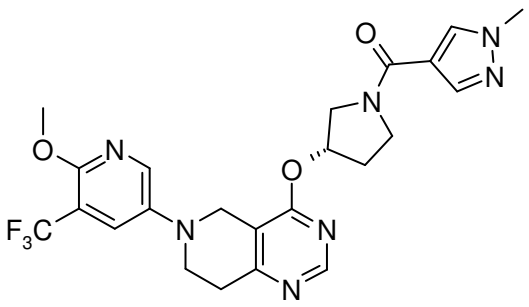
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1H-pirazol-4-il)-metanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 1H-pirazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.12-2.39 (m, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.43-4.11 (m, 9H) 4.12-4.22 (m, 2H) 5.63-5.79 (m, 1H) 7.78-7.94 (m, 2H) 8.10-8.25 (m, 3H) 8.59-8.68 (m, 1H)

Ejemplo 51		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.72	MS: [M+H]+ 506.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2,			

método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carboxílico

Ejemplo 52		Rt[(1)] (min.) 1.71	MS: [M+H]+ 502.1
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido pirazin-2-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.15-2.36 (m, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.52-3.64 (m, 2H) 3.66-4.11 (m, 7H) 4.12-4.24 (m, 2H) 5.67-5.75 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 8.56-8.80 (m, 3H) 8.97-9.02 (m, 1H)			

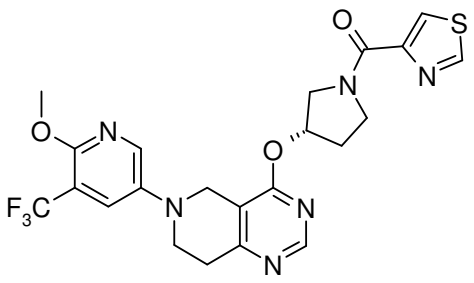
Ejemplo 53		Rt(1) (min.) 1.45	MS: [M+H]+ 504.2
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **13** y el paso del proceso 2, método 1b del Ejemplo **1**, seguido por el paso del proceso 1 del Ejemplo **10** utilizando el ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6, 298K) δ ppm 2.07 - 2.36 (m, 2 H) 2.82 – 3.05 (m, 2 H) 3.20 - 4.43 (m, 14 H) 5.60 – 5.74 (m, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 7.78 – 7.87 (m, 1 H) 8.14 – 8.21 (m, 1 H) 8.59 – 8.66 (m, 1 H)			

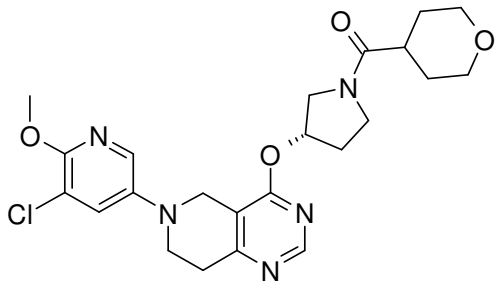


Ejemplo 54: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona

A una mezcla de la 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparada utilizando el paso 1, Ejemplo 91 a partir del intermediario **13**) (44 miligramos, 0.11 milimoles), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (15 miligramos, 0.12 milimoles), benzotriazol-1-ol (19 miligramos, 0.12 milimoles) en CH_2Cl_2 (1.0 mililitros), se le agregó EDC (34 miligramos, 0.18 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se dividió entre CH_2Cl_2 (10 mililitros), y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2.0 mililitros), y la capa orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases. Se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea a través de Biotage® con amino-gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / EtOAc, 100/0 a 0/100, para dar la {(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 como un polvo blanco liofilizado (44 miligramos, 75 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.26-2.45 (m, 2H) 3.04-3.10 (m, 2H) 3.49-3.57 (m, 2H) 3.89-4.00 (m, 7H) 4.01 (s, 3H) 4.10-4.18 (m, 2H) 5.78-5.83 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 7.76-7.89 (m, 2H) 8.04-8.07 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H) MS: $[M+H]^+$=504.2, Rt $^{(3)}$= 1.59 minutos.

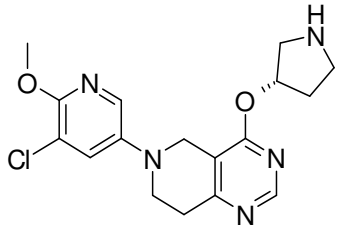
El Ejemplo 55 se preparó empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 54, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 55	**Estructura** 	Rt[(1)] (min.) 1.77	MS: [M+H]+ 507.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: cromatografía por evaporación instantánea en Biotage con amino-gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 Se preparó utilizando el ácido tiazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 2.29-2.40 (m, 2H) 3.05-3.12 (m, 2H) 3.49-3.56 (m, 2H) 3.80-4.45 (m, 9H) 5.80-5.86 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 8.04-8.18 (m, 1H) 8.21-8.25 (m, 1H) 8.64-8.68 (m, 1H) 8.79-8.84 (m, 1H)			



Ejemplo 56: {(*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

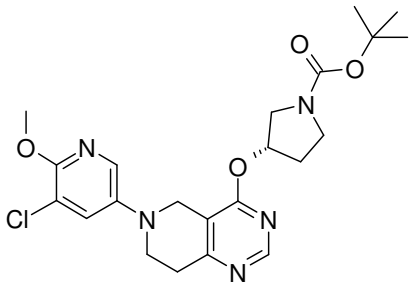
A la 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (97 miligramos, 0.196 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros), se le agregó el cloruro de ácido de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (36.7 miligramos, 0.235 milimoles), y trietil-amina (0.035 mililitros, 0.254 milimoles), a una temperatura de entre 0°C y 10°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 3°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas sobre PL-HCO_3 MP dio la {(*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 (38 miligramos, 41 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco liofilizado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298 K) δ ppm 1.56-1.68 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 2H) 2.50-2.72 (m, 1H) 3.05-3.13 (m, 2H) 3.38-4.16 (m, 16H) 5.70-5.78 (m, 1H) 7.42-7.45 (m, 1H) 7.78-7.81 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+$=474.2, Rt $^{(2)}$= 1.52 minutos.



6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

El terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (766.2 miligramos, 1.66 milimoles) se disolvió en una solución de ácido trifluoro-acético (TFA) / CH_2Cl_2 (1/2), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con CH_2Cl_2, la capa orgánica se lavó con NaOH 1N, luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó, para dar la 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

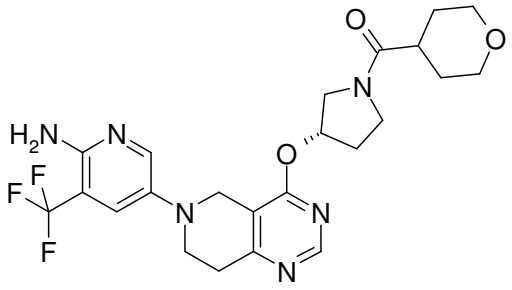
LCMS: $[M+H]^+$=362.1, Rt $^{(3)}$= 1.28 minutos.



Terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Se combinaron X-Phos (0.073 gramos, 0.154 milimoles),

$Pd_2(dba)_3$ (0.100 gramos, 0.110 milimoles), NaOtBu (0.395 gramos, 4.11 milimoles), y 5-bromo-3-cloro-2-metoxi-piridina (0.732 gramos, 3.29 milimoles), y se inundaron bajo una corriente de argón durante 10 minutos. A esta mezcla se le agregó una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 7) (2.15 gramos, 6.72 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros), a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó EtOAc, la mezcla se filtró a través de un cojín de Celite, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH, 99/1 a 95/5) dio el terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma amarilla (0.766 gramos, 60 por ciento de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$=462.1, Rt $^{(3)}$= 1.84 minutos.

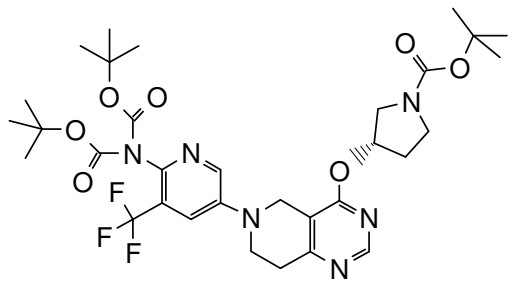


Ejemplo 57: {(*S*)-3-[6-(6-amino-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

A una solución de (*S*)-3-(6-(6-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-

5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (120 miligramos, 0.18 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.0 mililitros), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró al vacío y se eluyó a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la 5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-3-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-amina (61 miligramos, 90 por ciento de rendimiento). La 5-[4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-3-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-amina (30 miligramos, 0.079 milimoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), y se agregó simultáneamente en porciones con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2.0 mililitros) a una solución agitándose vigorosamente de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (15 miligramos, 0.10 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mililitros), y la capa orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. Se hizo la purificación mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la {(*S*)-3-[6-(6-amino-5-

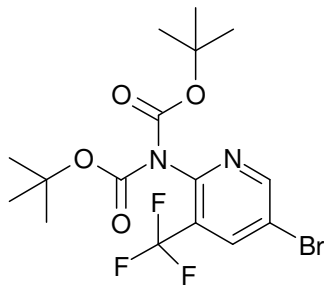
trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como un polvo amarillo pálido (19 miligramos, 50 por ciento de rendimiento) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 1.56-1.72 (m, 2H) 1.87-2.03 (m, 2H) 2.23-2.74 (m, 3H) 3.04-3.14 (m, 2H) 3.48-4.13 (m, 12H) 5.15-5.43 (m, 2H, Ar-NH2) 5.73-5.79 (m, 1H) 7.55-7.64 (m, 1H) 7.93-8.02 (m, 1H) 8.61-8.67 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=397.1, Rt $^{(3)}$= 1.32 minutos.



(S)-3-(6-(6-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

A un frasco de vidrio se le agregaron terbutil-éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 7) (100 miligramos, 0.312 milimoles), 1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido 2-[5-bromo-3-(trifluoro-metil)-2-piridinil]-imido-dicarbónico (138 miligramos, 0.312 milimoles), carbonato de cesio (203 miligramos, 0.62 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (29 miligramos, 0.03 milimoles), X-Phos (51 miligramos, 0.11 milimoles), y dioxano anhidro (2 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1

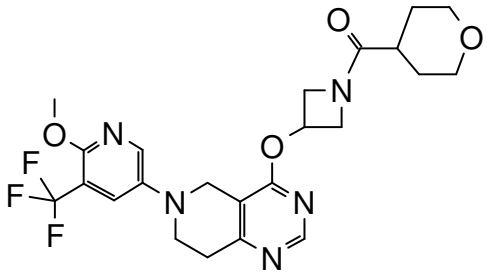
hora a 110ºC, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se dejó enfriar y se dividió entre CH_2Cl_2 (10 mililitros) y agua (2 mililitros), y se filtró la mezcla bifásica a través de un cojín de Celite. La capa orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases, y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), dio el trifluoro-acetato de (*S*)-3-(6-(6-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (como una goma amarilla (120 miligramos, 48 por ciento de rendimiento). LCMS: [M+H]+=681.5, Rt $^{(4)}$= 1.49 minutos.



1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido 2-[5-bromo-3-(trifluoro-metil)-2-piridinil]-imido-dicarbónico

A la 5-bromo-3-(trifluoro-metil)-piridin-2-amina (1.72 gramos, 7.14 milimoles), trietil-amina (0.995 mililitros, 7.14 milimoles), y 4-dimetil-amino-piridina (20 miligramos, 0.164 milimoles) en CH_2Cl_2 (50 mililitros), se les agregó dicarbonato de diterbutilo (3.89 gramos, 17.84 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó a sequedad al vacío, y se trituró en heptano (25 mililitros) durante 72 horas. El precipitado

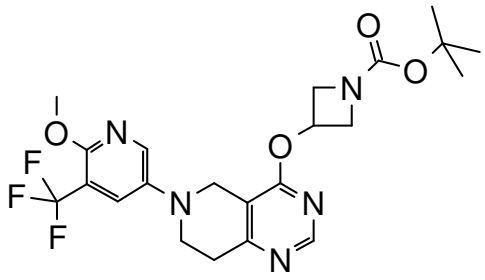
resultante se filtró y se lavó con heptano (10 mililitros), para dar el 1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido 2-[5-bromo-3-(trifluoro-metil)-2-piridinil]-imido-dicarbónico como un sólido color beige (2.23 gramos, 71 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$, 298K) 1.35 (s, 18H) 8.15 (d, 1H) 8.76 (d, 1H) LCMS: [M+H]+=441 / 443.1, Rt $^{(4)}$= 1.46 minutos.



Ejemplo 58: {3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

Al terbutil-éster del ácido 3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico (186 miligramos, 0.312 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1.0 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó al vacío, para dar el di-trifluoro-acetato de 4-(azetidin-3-iloxi)-(6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como una goma color café (110 miligramos). A una solución agitándose vigorosamente de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (19 miligramos, 0.128 milimoles) en CH_2Cl_2 se le agregaron simultáneamente en porciones, $NaHCO_3$ (acuoso)

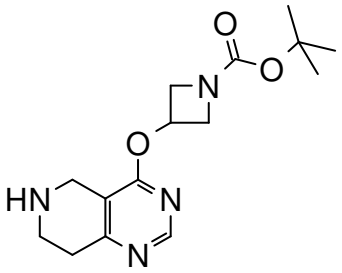
saturado (2.0 mililitros), y una solución del di-trifluoro-acetato de 4-(azetidin-3-iloxi)-(6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (60 miligramos, 0.099 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mililitros), la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío, y se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas eluyendo a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la {3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como un sólido amarillo (3.0 miligramos, 5 por ciento de rendimiento 2º paso). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.42-1.67 (m, 4H) 2.90-2.98 (m, 2H) 3.55-3.62 (m, 2H) 3.78-4.32 (m, 13H) 4.61-4.69 (m, 1H) 5.42-5.49 (m, 1H) 7.86-7.90 (m, 1H) 8.22-8.26 (m, 1H) 8.58-8.62 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=494.6, Rt $^{(7)}$= 0.98 minutos.



Terbutil-éster del ácido 3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-

5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico

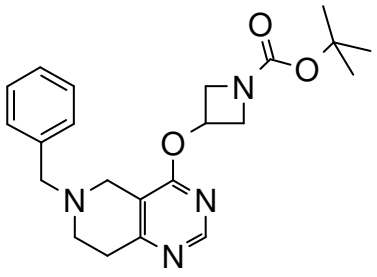
A un frasco de vidrio se le agregaron el terbutil-éster del ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico (110 miligramos, 0.359 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluoro-metil)-piridina (92 miligramos, 0.359 milimoles), carbonato de cesio (234 miligramos, 0.718 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (33 miligramos, 0.036 milimoles), X-Phos (58 miligramos, 0.122 milimoles), y dioxano anhidro (2.0 mililitros). El frasco se inundó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1.5 horas a 110°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mililitros), se filtró a través de un cojín de Celite, y se concentró al vacío. Se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), para dar el trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido 3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico como una goma color café (186 miligramos, 87 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+=482.3, Rt $^{(7)}$= 1.56 minutos.



Terbutil-éster del ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-

4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico

A una solución del terbutil-éster del ácido 3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico (425 miligramos, 1.07 milimoles) en metanol (20 mililitros), se le agregó hidróxido de paladio al 20 por ciento sobre carbón (90 miligramos), entonces formato de amonio (473 miligramos, 7.51 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de un cojín de Celite, lavando con metanol (20 mililitros), y entonces con CH_2Cl_2 (20 mililitros). El filtrado se evaporó al vacío, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 / metanol / 0.88 NH_4OH, 100/0/0 a 90/10/1, para dar el terbutil-éster del ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico como una goma amarilla (220 miligramos, 67 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+= 307.3, Rt $^{(4)}$= 0.81 minutos.

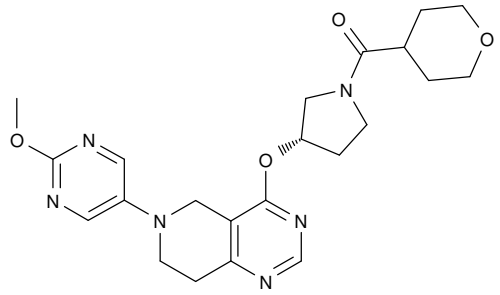


Terbutil-éster del ácido 3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico

El terbutil-éster del ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico (217 miligramos, 1.25 milimoles) se disolvió bajo argón en tetrahidrofurano (10 mililitros), y se agregó NaH (58 miligramos, 1.44

milimoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 15 minutos, seguido por la adición de una solución de la 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3d]-pirimidina (250 miligramos, 0.963 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se apagó con agua (20 mililitros), y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con heptano / CH_2Cl_2, 50/50 a 0/100, y luego con EtOAc, dio el terbutil-éster del ácido 3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico como una goma amarilla (425 miligramos, 111 por ciento de rendimiento) LCMS: [M+H]+= 397.4, Rt $^{(4)}$= 0.98 minutos.

El Ejemplo 59 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema 2.

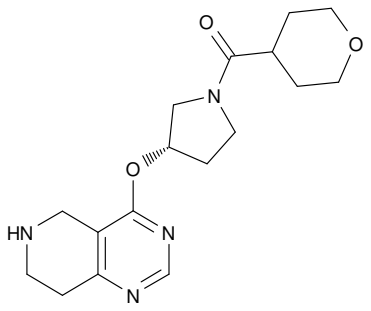


Ejemplo 59: {(*S*)-3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

Paso 4

Una mezcla de la 5-bromo-2-metoxi-pirimidina (0.218

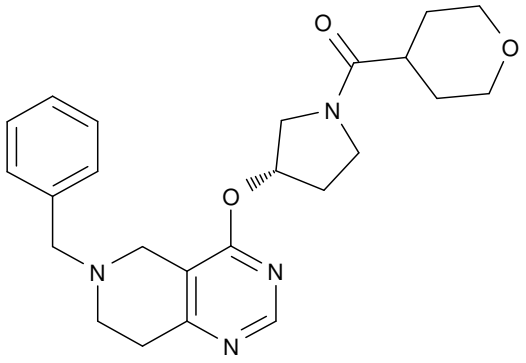
milimoles), X-Phos (28.4 miligramos, 0.060 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (18.2 miligramos, 0.020 milimoles), y Cs_2CO_3 (129 miligramos, 0.397 milimoles) se inundó con argón antes de la adición de una solución de la (tetrahidro-piran-4-il)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona en dioxano (2 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora en un frasco sellado, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró sobre Hyflo, La fase orgánica recuperada se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa y la neutralización de las fracciones combinadas pasándolas a través de un cartucho SCX-2 (el cartucho se lavó con acetonitrilo, CH_2Cl_2 y MeOH, y entonces se utilizó una solución de NH_3 en metanol 3.5 N para liberar el producto esperado) dieron la {(*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 (18.7 miligramos, 21 por ciento de rendimiento) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.62-1.70 (m, 2H) 1.87-2.01 (m, 2H) 2.20-2.41 (m, 2H) 2.49-2.71 (m, 1H) 3.07-3.19 (m, 2H) 3.37-4.19 (m, 16H) 5.76 (m, 1H) 8.32 (s, 2H) 8.65-8.67 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 441.2, $Rt^{(1)}$= 1.12 minutos.



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

Paso 3

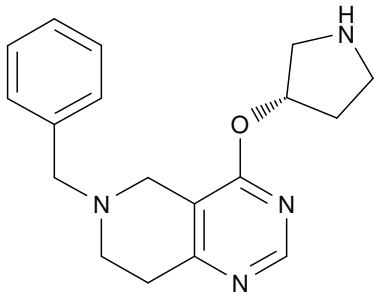
Una solución de la [(*S*)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (10.9 gramos, 25.8 milimoles) se disolvió en metanol (300 mililitros), y se agregaron $Pd(OH)_2$ sobre carbón (2 gramos, 14.24 milimoles), y formato de amonio (3.35 gramos, 51.6 milimoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó bajo un alto vacío durante 2 horas, para proporcionar la (tetrahidro-piran-4-il)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona (8.45 gramos, 95 por ciento de rendimiento) como una espuma color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.44-1.67 (m, 4H) 2.08-2.32 (m, 2H) 2.55-2.83 (m, 3H) 2.96 (t, 2H) 3.22-3.96 (m, 11H) 5.53-5.68 (m, 1H) 8.49-8.59 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 333.5, $Rt^{(6)}$= 1.24 minutos.



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

Paso 2

A una solución de la 6-bencil-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (420 miligramos, 1.35 milimoles) en 4 mililitros de CH_2Cl_2 se le agregaron cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (0.210 mililitros, 1.637 milimoles), y Et_3N (0.380 mililitros, 2.73 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se apagó con H_2O, se extrajo con CH_2Cl_2, se filtró, y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 / MeOH, 95/5) dio la [(S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (420 miligramos, 73 por ciento de rendimiento) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.37-1.64 (m, 4H) 1.95-2.29 (m, 2H) 2.56-2.83 (m, 4H) 3.28-3.91 (m,13H) 5.54-5.68 (m, 1H) 7.24-7.36 (m, 5H) 8.54-8.59 (m, 1H). LCMS: [M+H]+= 423.6, Rt$^{(7)}$= 0.68.



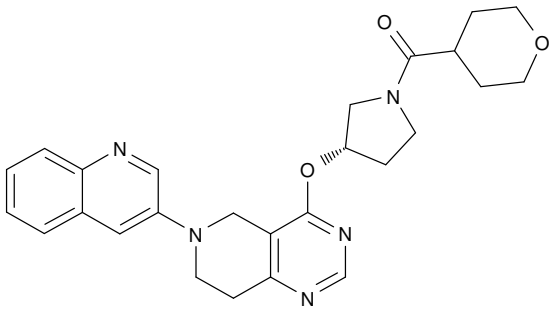
6-bencil-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

Paso 1

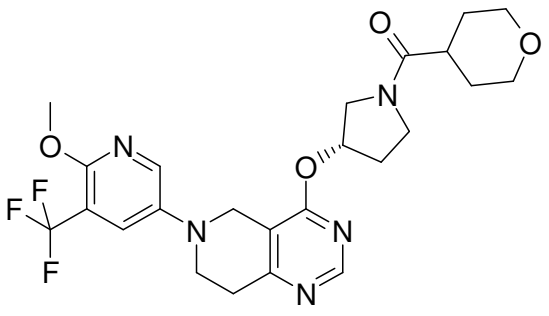
A una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-(6-bencil-

5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (560 miligramos, 1.364 milimoles) en 2 mililitros de CH_2Cl_2 se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1.576 mililitros, 20.46 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, y entonces se eluyó a través de un cartucho Isolute SCX-2 (10g) para remover el exceso de ácido trifluoro-acético con: (i) metanol, (ii) NH_3/MeOH, y la fracción básica se evaporó al vacío, para dar la 6-bencil-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (420 miligramos, rendimiento cuantitativo) como una goma amarilla. LCMS: [M+H]+= 311.2, $Rt^{(3)}$ = 0.11.

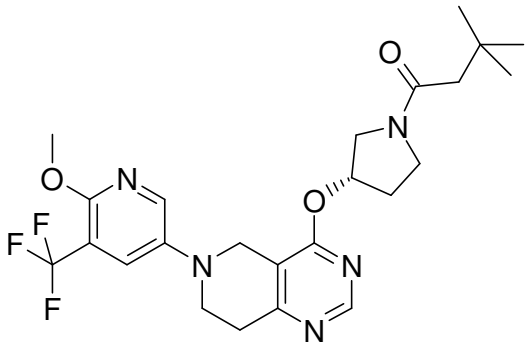
Los Ejemplos 60 a 62 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 59, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 60		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.27	MS: [M+H]+ 460.2
Nombre: [(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			

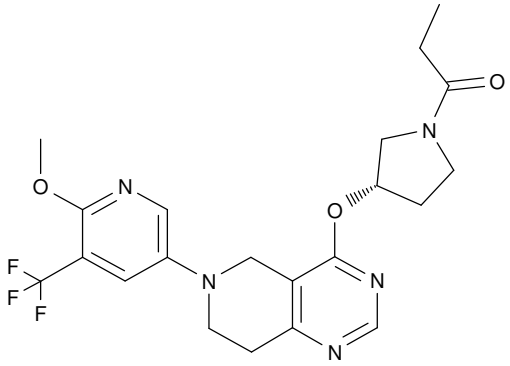
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando 3-bromo-quinolina
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d, 298K) δ ppm 1.60-1.72 (m, 3H) 1.89-2.04 (m, 2H) 2.24-2.46 (m, 2H) 2.53-2.73 (m, 1H) 3.08-3.21 (m, 2H) 3.39-3.52 (m, 2H) 3.67-4.11 (m, 8H) 4.20-4.40 (m, 2H) 5.73-5.83 (m, 1H) 7.47-7.62 (m, 3H) 7.73-7.80 (m, 1H) 8.02-8.14 (m, 1H) 8.62-8.68 (m, 1H) 8.86-8.91 (m, 1H).

Ejemplo 61		Rt[(7)] (min.) 1.17	MS: [M+H]+ 508.7
Nombre: {(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-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **1**			

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.50-1.66 (m, 4H) 2.07-2.46 (m, 2H) 2.60-2.80 (m, 1H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.30-3.95 (m, 13H) 4.08-4.23 (m, 2H) 5.59-5.74 (m, 1H) 7.79-7.85 (m, 1H) 8.16-8.23 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H)

Ejemplo 62		Rt(1) (min.) 2.11	MS: [M+H]+ 494.2
Nombre: 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}-3,3-dimetil-butan-1-ona			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el paso 2 del Ejemplo **59** y cloruro de 3,3-dimetil-butirilo, seguido por los pasos 3 y 4 del Ejemplo **59,** utilizando el intermediario **1**			
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 1.00-1.12 (m, 9H) 2.13-2.35 (m, 4H) 3.08-3.15 (m, 2H) 3.45-3.93 (m, 6H) 4.02 (s, 3H) 4.03-4.15 (m, 2H) 5.72-5.79 (m, 1H) 7.57-7.62 (m, 1H) 8.03-8.07 (m, 1H) 8.64-8.69 (m, 1H)			

El Ejemplo 63 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema 2.

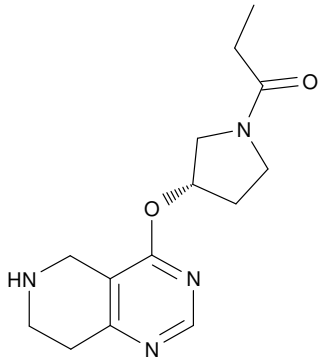


Ejemplo 63: 1-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona

Paso 3

La 1-[(*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (47.8 miligramos, 0.173 milimoles), X-Phos (28 miligramos, 0.059 milimoles), y $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (17.90 miligramos, 0.017 milimoles) se combinaron y se inundaron con argón durante varios minutos antes de la adición de dioxano desgasificado. Entonces se agregaron a la mezcla de reacción la 5-bromo-2-metoxi-3-trifluoro-metil-piridina (intermediario 1) (54.5 miligramos, 0.213 milimoles), y Cs_2CO_3 (113 miligramos, 0.346 milimoles), y la mezcla resultante se inundó con argón y se calentó a 150°C durante 30 minutos en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Hyflo y se evaporó. La purificación mediante HPLC Gilson de preparación en fase inversa y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas sobre

PL-HCO_3 MP dieron la 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 (26 miligramos, 33 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.94-1.00 (m, 3H) 2.05-2.17 (m, 4H) 2.95-3.0 (m, 2H) 3.45-3.97 (m, 9H) 4.07-4.11(m, 2H) 5.58-5.72 (m,1H) 7.81-7.86 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.62 (s, 1H). MS: [M+H]+= 452.2, $Rt^{(1)}$ = 1.74 minutos.

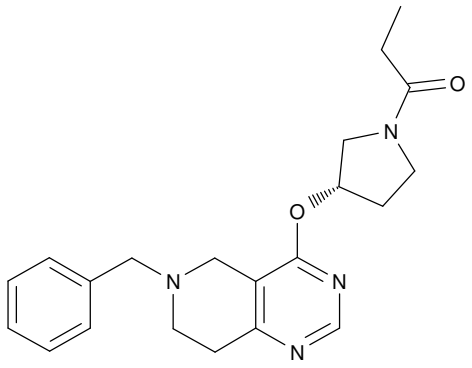


1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

Paso 2

Se puso $Pd(OH)_2$ (150 miligramos, 1.070 milimoles) en un matraz redondo, y se inundó bajo argón durante 5 minutos. Se agregó una solución de la 1-[(*S*)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (560 miligramos, 1.528 milimoles) en 22 mililitros de metanol, seguida por formato de amonio (482 miligramos, 7.64 milimoles). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo (70°C) durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre un cojín de Celite, y se secó bajo un alto vacío, para dar la 1-[(*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-

propan-1-ona. No se hizo mayor purificación (m = 420 miligramos, rendimiento cuantitativo). MS: [M+H]+= 277.5 Rt $^{(6)}$= 0.71 minutos.



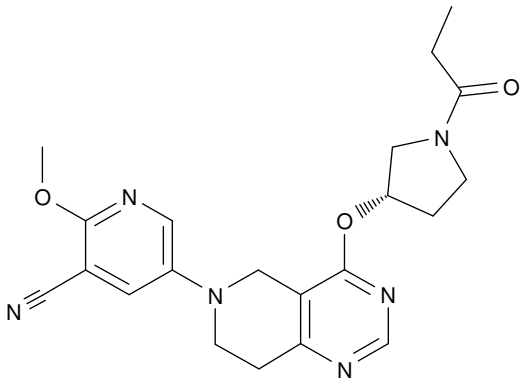
1-[(S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

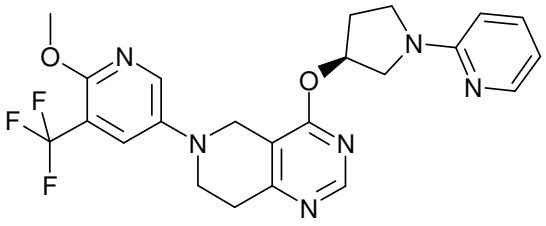
Paso 1

A una solución de la 1-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (intermediario 2) (358 miligramos, 2.503 milimoles) en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregó NaH (108 miligramos, 2.70 milimoles) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se agregaron la 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (500 miligramos, 1.925 milimoles), y 5 mililitros de tetrahidrofurano, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se apagó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea utilizando un sistema Isco Companion (12 gramos de SiO_2) con CH_2Cl_2 / MeOH (95/5). Las fracciones recolectadas se combinaron, se evaporaron, y se secaron al alto vacío, para dar la 1-[(*S*)-3-(6-

bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona. (m = 560 miligramos, rendimiento del 78 por ciento) MS: [M+H]+= 367.6, $Rt^{(7)}$ = 0.64 minutos.

El Ejemplo 64 se preparó empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 63 utilizando los materiales de partida apropiados.

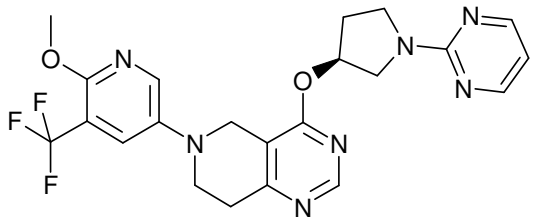
Ejemplo 64		$Rt^{(1)}$ (min.) 1.46	MS: [M+H]+ 409.2
Nombre: 2-metoxi-5-[4-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el paso 3 del Ejemplo **59** y 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.95-1.02 (m, 3H) 2.10-2.35 (m, 5H) 2.89-2.98 (m, 2H) 3.40-3.90 (m, 5H) 3.93 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 5.58-5.71 (m, 1H) 8.08-8.10 (m, 1H) 8.24-8.28 (m, 1H) 8.61 (m, 1H).			



Ejemplos 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-HCO_3 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). ^{1}H 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

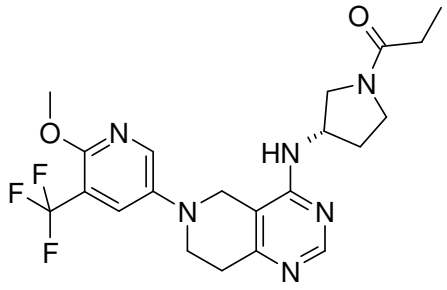
minutos.



Ejemplos 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*)-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-pirimidina (55 miligramos, 0.342 milimoles), y N,N-di-isopropil-etil-amina (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-HCO_3 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) ^{1}H 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.

El Ejemplo 67 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema 4.



Ejemplo 67: 1-{(*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}-propan-1-ona

A una solución del terbutil-éster del ácido (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-carboxílico (intermediario **24**) (13.4 gramos, 27.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (41.8 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró al vacío, y se dividió entre NaOH 2M (acuoso) (300 mililitros), y CH_2Cl_2 (200 mililitros). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío, para dar una espuma color café. La espuma se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mililitros), y se agregó simultáneamente en porciones con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (50 mililitros) a una solución agitándose vigorosamente de cloruro de propionilo (2.63 gramos, 28.5 milimoles) en CH_2Cl_2 (50 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de propionilo adicional (0.566 gramos, 6.12 milimoles), y se continuó agitando vigorosamente durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mililitros). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para dar una goma color café. La goma se agitó en EtOAc (100 mililitros), y el sólido resultante se filtró (9.4 gramos). Los licores madre se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía en columna a través de un Biotage® con amino-gel de sílice, eluyendo con EtOAc / MeOH, 100/0 a 90/10, para dar una espuma amarilla, la cual se agitó luego en EtOAc (20 mililitros), y el sólido resultante se filtró (870 miligramos). Ambos lotes de sólidos se combinaron y se agitaron en EtOAc a reflujo (50 mililitros) durante 1 hora. Se filtraron para dar la 1-{(*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}-propan-1-ona como un sólido incoloro (9.42 gramos, 76 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 0.95-1.05 (m, 3H) 1.87-2.32 (m, 4H) 2.77-2.86 (m, 2H) 3.25-3.88 (m, 6H) 3.93 (s, 3H) 3.98 (s, 2H) 4.55-4.80 (m, 1H) 6.70-6.80 (m, 1H, N-H) 7.86-7.92 (m, 1H) 8.27-8.33 (m, 1H) 8.33-8.37 (m, 1H) LCMS: [M+H]+ = 451.0, Rt $^{(6)}$ = 1.49 minutos.

Síntesis alternativa para el Ejemplo 67

Una solución del terbutil-éster del ácido (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-carboxílico (intermediario **24**) (29.04 gramos, 58.73 milimoles) en 2-Me-THF (100 mililitros) se agregó por goteo a una solución acuosa de HCl (150 mililitros, 31 por ciento) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre agua (300 mililitros) y acetato de isopropilo (100 mililitros), y la fase orgánica superior se desechó. La fase acuosa se dividió entre NaOH (acuoso) al 25 por ciento (200 gramos), y 2-Me-THF (200 mililitros), y la fase orgánica se recolectó y se secó. Se agregó trietil-amina (16.32 mililitros, 117.48 milimoles) a la fase orgánica, seguida por la adición por goteo de cloruro de propionilo (6.0 gramos, 64.6 milimoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (110 mililitros), y la fase orgánica resultante se concentró al vacío, para dar una goma color café. El residuo se recristalizó con isopropanol y metil-terbutil-éter para dar la 1-{(*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}-propan-1-ona como un sólido incoloro (17.2 gramos, 65 por ciento de rendimiento).

Cristalización del Ejemplo 67 mediante calentamiento en acetonitrilo/agua

2.0 gramos del Ejemplo 67 (4.440 moles) se disolvieron en 10 mililitros de acetonitrilo y 0.5 mililitros de agua a 75°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos, dando como resultado una suspensión. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante

filtración. La torta del filtro se lavó 2 veces con 1 mililitro de acetonitrilo, y después se secó durante 16 horas a 24°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar. El análisis elemental del material mostró una forma sin agua.

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma anhidra del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	**Intensidad en %**
7.9	31
9.6	88
11.5	29
13.4	8
15.2	7
15.9	100
16.8	57
17.6	9
18.7	20
20.0	8
20.6	40

2-Theta en grados	Intensidad en %
22.0	32
22.4	53
22.7	26
23.4	17
23.9	23
24.5	41
25.1	20
25.8	13
26.7	31

Preparación de la sal de fosfato del Ejemplo 67

2.0 gramos del Ejemplo 67 (4.440 moles) se disolvieron en 10 mililitros de acetonitrilo y 0.5 mililitros de agua a 75°C. Se agregaron 512 miligramos de ácido orto-fosfórico al 85 por ciento (4.440 moles) a 70°C. La cristalización se presenta rápidamente a 70°C. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La suspensión se diluyó con 10 mililitros de acetonitrilo, y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces

con 1 mililitro de acetonitrilo, y después se secó durante 16 horas a 24°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar. El análisis elemental de la sal de fosfato mostró una forma de 1:1 (sin agua)

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de fosfato del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	**Intensidad en %**
5.2	51
9.8	56
10.3	19
11.6	100
14.9	14
15.5	48
15.9	11
16.6	65
19.5	54
20.7	62
21.5	10
22.1	21

2-Theta en grados	Intensidad en %
23.3	57
25.8	18
26.4	29
27.2	20
28.2	13

Preparación de la sal de clorhidrato del Ejemplo 67

2.0 gramos del Ejemplo 67 (4.440 moles) se disolvieron en 20 mililitros de acetonitrilo y 1.0 mililitros de agua a 70°C. Se agregaron 459 miligramos de ácido clorhídrico al 37 por ciento (4.440 moles) a 70°C. La cristalización se presenta rápidamente a 70°C. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mililitro de acetonitrilo, y después se secó durante 16 horas a 24°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar. El análisis elemental de la sal de HCl mostró una forma de 1:1 (sin agua)

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de clorhidrato del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
5.6	100
11.0	18
11.3	42
11.8	12
14.7	33
17.1	13
18.7	19
19.4	29
22.0	23
22.6	28
23.1	50
23.7	28
24.9	29
25.5	15

Preparación de la sal de hipurato del Ejemplo 67

0.4 gramos del Ejemplo 67 (0.888 milimoles) se disolvieron en

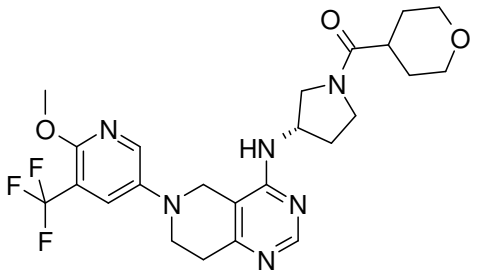
8 mililitros de acetonitrilo y 0.2 mililitros de agua a 70°C. Se agregaron 167 miligramos de ácido hipúrico (0.888 milimoles) a 70°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La cristalización se presenta a 40°C. La suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron mediante filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mililitro de acetonitrilo, y después se secó durante 16 horas a 50°C y con un vacío de aproximadamente 10 mbar.

Lista de los picos más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la sal de hipurato del Ejemplo 67 (Método X1):

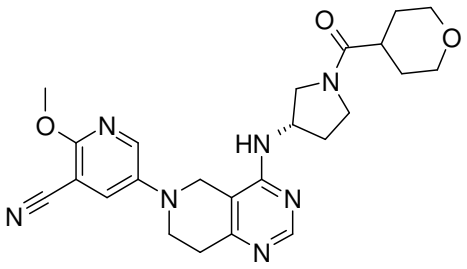
2-Theta en grados	**Intensidad en %**
5.2	76
7.5	100
10.3	60
10.9	63
11.8	9
13.1	16
16.1	44
16.7	26

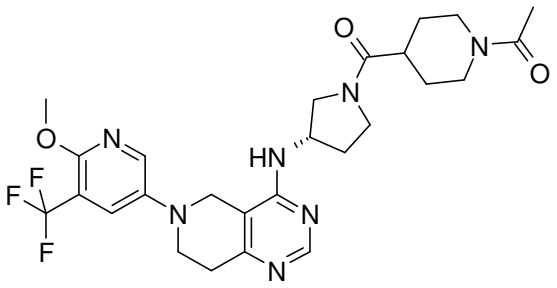
2-Theta en grados	Intensidad en %
17.7	49
18.4	38
21.2	49
23.2	74
24.2	67
26.2	28

Los Ejemplos 68 y 69 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 67, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 68		Rt[(1)] (min.) 1.26	MS: [M+H]+ 507.2
Nombre: {(*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-piran-4-il)-metanona			

Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.48-1.67 (m, 4H) 1.88-2.35 (m, 2H) 2.59-2.87 (m, 3H) 3.26-4.03 (m, 15H) 4.56-4.83 (m, 1H) 6.82-6.92 (m, 1H, N-H) 7.86-7.90 (m, 1H) 8.26--8.32 (m, 1H) 8.37-8.42 (m, 1H)

Ejemplo 69		Rt(1) (min.) 1.06	MS: [M+H]+ 464.2
Nombre: 2-metoxi-5-{4-[(*S*)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario **25** y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.59-1.86 (m, 4H) 2.07-2.47 (m, 2H) 2.75-2.98 (m, 3H) 3.44-4.13 (m, 15H) 4.64-5.24 (m, 1H, señal enmascarada por pico de agua) 7.94-7.99 (m, 1H) 8.20-8.26 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H)			

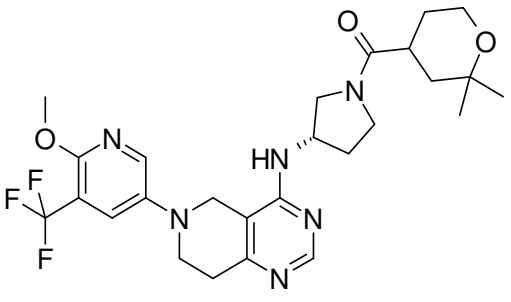


Ejemplo 70: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona

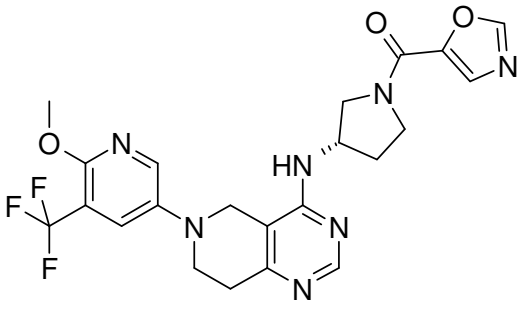
El terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario **24**) (160 miligramos, 0.32 milimoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1.0 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se evaporó al vacío, para dar el di-trifluoro-acetato de [6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il]-(S)-pirrolidin-3-il-amina como una goma color café (160 miligramos), el cual se utilizó sin mayor purificación. Al di-trifluoro-acetato de [6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il]-(S)-pirrolidin-3-il-amina (40 miligramos, 0.06 milimoles), se le agregaron ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico (12 miligramos, 0.07 milimoles)), N,N-di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.26 milimoles), CH_2Cl_2 (3.0 mililitros), y entonces HBTU (29 miligramos, 0.08 milimoles). La mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18 horas, y entonces se dividió entre

CH_2Cl_2 (10 mililitros) y agua (5 mililitros). La fase orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la 1-(4-{(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-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona como un sólido amarillo pálido (19 miligramos, 50 por ciento de rendimiento en el 2º paso) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.20-1.70 (m, 4H) 1.79-2.35 (m, 5H) 2.53-2.85 (m, 4H) 3.04-3.14 (m, 1H) 3.35-4.79 (m, 14H) 6.80-6.87 (m, 1H, N-H) 7.87-7.91 (m, 1H) 8.26-8.31 (m, 1H) 8.35-8.41 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=548.2, Rt $^{(1)}$= 1.22 minutos.

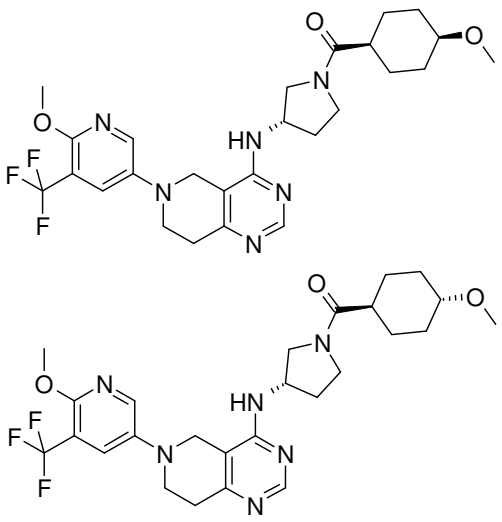
Los Ejemplos 71 a 80 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 70, utilizando los materiales de partida apropiados

Ejemplo 71		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.40	MS: [M+H]+ 535.3

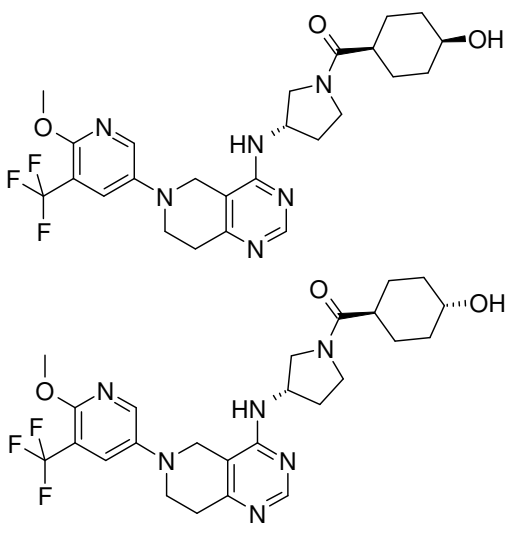
Nombre: (2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-il}-metanona
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.05-1.20 (m, 6H) 1.30-1.58 (m, 4H) 1.86-2.35 (m, 2H) 2.70-2.90 (m, 3H) 3.34-4.03 (m, 13H) 4.55-4.80 (m, 1H) 6.67-6.76 (m, 1H, N-H) 7.86-7.89 (m, 1H) 8.26-8.31 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1H)

Ejemplo 72		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.22	MS: [M+H]+ 490.1
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido oxazol-5-carboxílico			

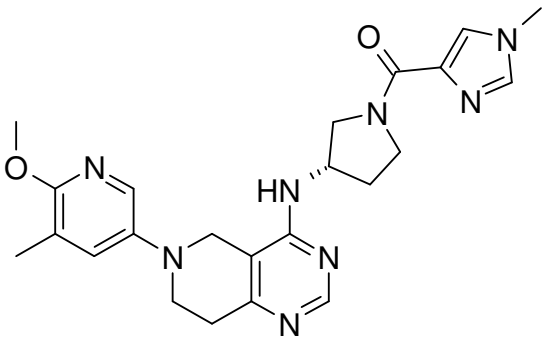
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.89-2.39 (m, 2H) 2.78-2.86 (m, 2H) 3.50-4.20 (m, 11H) 4.65-4.84 (m, 1H) 6.75-6.83 (m, 1H, N-H) 7.75-7.83 (m, 1H) 7.86-7.92 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.35-8.38 (m, 1H) 8.55-8.60 (m, 1H)

Ejemplo 73 **Ejemplo 74**		Rt(1) (min.) 1.38 (Isómero 1) 1.48 (Isómero 2) Cis/trans no asignados	MS: [M+H]+ 535.2 (Isómero 1) 535.2 (Isómero 2)
Nombre: ((*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)-((1*R*,4*R*)-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)-((1*R*,4*S*)-4-metoxi-ciclohexil)-metanona			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 4-metoxi-ciclohexan-carboxílico (mezcla de cis/trans)			

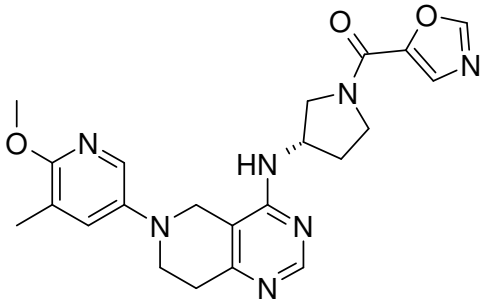
^{1}H RMN (Isómero 1, cis/trans no asignados) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.04-1.47 (m, 4H) 1.64-2.45 (m, 7H) 2.77-2.86 (m, 2H) 3.00-3.77 (m, 10H) 3.87-4.03 (m, 5H) 4.53-4.80 (m, 1H) 6.67-6.78 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1H). ^{1}H RMN (Isómero 2, cis/trans no asignados) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.32-1.48 (m, 4H) 1.55-2.50 (m, 7H) 2.78-2.84 (m, 2H) 3.01-3.77 (m, 10H) 3.87-4.03 (m, 5H) 4.53-4.80 (m, 1H) 6.67-6.78 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1H).

Ejemplo 75 **Ejemplo 76**		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.18 (Isómero 1) 1.29 (Isómero 2) Cis/trans no asignados	MS: [M+H]+ 521.2 (Isómero 1) 521.2 (Isómero 2)
Nombre: ((1*S*,4*R*)-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			

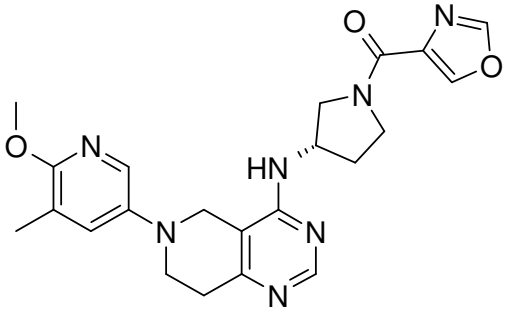
((1*R*,4*S*)-4-hidroxi-ciclohexil)-((*S*)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino)-pirrolidin-1-il)-metanona
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico (mezcla de cis/trans)
^{1}H RMN (Isómero 1, cis/trans no asignados) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.06-1.44 (m, 4H) 1.57-2.86 (m, 9H) 3.01-3.76 (m, 7H) 3.88-4.03 (m, 5H) 4.50-4.78 (m, 2H) 6.68-6.78 (m, 1H, N-H) 7.86-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H). 1H RMN (Isómero 2, cis/trans no asignados) (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.28-1.52 (m, 4H) 1.59-2.85 (m, 9H) 3.03-3.83 (m, 8H) 3.88-4.03 (m, 5H) 4.55-4.79 (m, 1H) 6.68-6.77 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H).

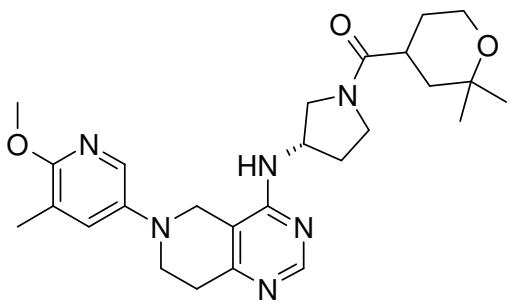
Ejemplo 77		Rt[(1)] (min.) 0.89	MS: [M+H]+ 449.2

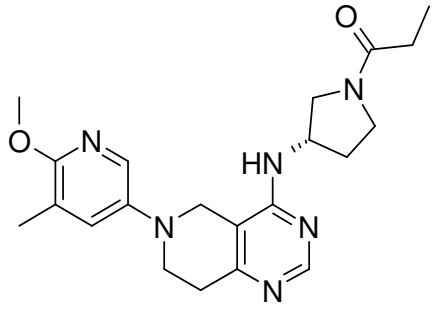
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario 20 y el ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.07-2.44 (m, 5H) 2.86-2.95 (m, 2H) 3.44-4.43 (m, 14H) 4.77-4.87 (m, 1H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 2H) 7.72-7.79 m, 1H) 8.32-8.41 (m, 1H)

Ejemplo 78		Rt[(1)] (min.) 0.99	MS: [M+H]+ 436.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario 20 y el ácido oxazol-5-carboxílico			

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.95-2.35 (m, 5H) 2.74-2.83 (m, 2H) 3.35-4.20 (m, 11H) 4.62-4.83 (m, 1H) 6.73-6.81 (m, 1H) 7.44-7.49 (m, 1H) 7.75-7.85 (m, 2H) 8.33-8.38 (m, 1H) 8.54-8.59 (m, 1H)

Ejemplo 79		Rt(1) (min.) 1.01	MS: [M+H]+ 436.2
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario 20 y el ácido oxazol-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.93-2.35 (m, 5H) 2.75-2.82 (m, 2H) 3.38-4.27 (m, 11H) 4.61-4.78 (m, 1H) 6.74-6.80 (m, 1H) 7.45-7.49 (m, 1H) 7.78-7.84 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1H) 8.47-8.53 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H)			

Ejemplo 80		Rt[(1)] (min.) 1.18	MS: [M+H]+ 481.3
Nombre: (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-il-amino]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario 20 y el ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.05-1.22 (m, 6H) 1.30-1.58 (m, 4H) 1.90-2.29 (m, 5H) 2.75-2.85 (m, 3H) 3.35-3.77 (m, 7H) 3.82 (s, 3H) 3.87-3.97 (m, 3H) 4.54-4.79 (m, 1H) 6.66-6.75 (m, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 8.35 (d, 1H)			



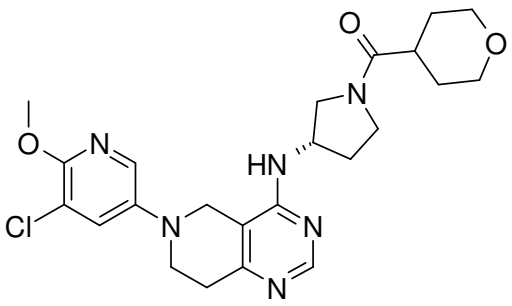
Ejemplo 81: 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-

tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona

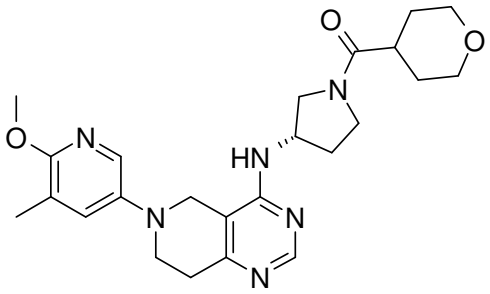
A una solución del trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario **20**) (60 miligramos, 0.11 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.0 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró al vacío, para dar el di-trifluoro-acetato de [6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il]-(S)-pirrolidin-3-il)-amina (60 miligramos). El di-trifluoro-acetato de [6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il]-(S)-pirrolidin-3-il)-amina (30 miligramos, 0.053 milimoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros), y se agregó simultáneamente en porciones con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2.0 mililitros) a una solución agitándose vigorosamente de cloruro de propionilo (7 miligramos, 0.07 milimoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mililitros), y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2.0 mililitros). La capa orgánica se separó mediante filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en

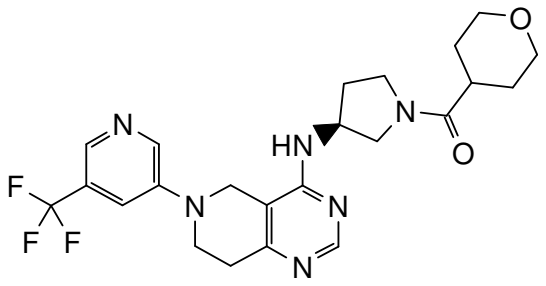
metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la 1-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona como un polvo incoloro (7 miligramos, 21 por ciento de rendimiento) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.20-1.28 (m, 3H) 2.04-2.44 (m, 7H) 2.88-2.94 (m, 2H) 3.48-4.04 (m, 11H) 4.73-4.88 (m, 1H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.73-7.77 (m, 1H) 8.34-8.38 (m, 1H) LCMS: [M+H]+=397.1, Rt $^{(3)}$= 1.32 minutos.

Los Ejemplos 82 y 83 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 81, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 82		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.13	MS: [M+H]+ 473.2
Nombre: {(*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-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando el intermediario 21 y cloruro de tetrahidro-			

piran-4-carbonilo
^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.58-1.87 (m, 4H) 2.04-2.45 (m, 2H) 2.73-2.96 (m, 3H) 3.39-4.14 (m, 15H) 4.71-4.90 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 7.88-7.93 (m, 1H) 8.34-8.39 (m, 1H)

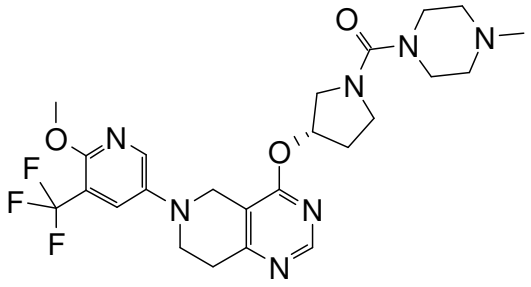
Ejemplo 83		Rt[(7)] (min.) 0.86	MS: [M+H]+ 453.6
Nombre: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il-amino]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A, y luego Método C Se preparó utilizando el intermediario 20 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d6, 298K) δ ppm 1.57-1.88 (m, 4H) 2.04-2.45 (m, 5H) 2.73-2.96 (m, 3H) 3.37-4.12 (m, 15H) 4.73-4.88 (m, 1H) 7.45-7.48 (m, 1H) 7.73-7.77 (m, 1H) 8.36-8.39 (m, 1H)			



Ejemplo 84: (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

Al 6-(5-(trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (intermediario **19**) (59 miligramos) en acetonitrilo (1.0 mililitros), se le agregaron BOP (114 miligramos, 0.258 milimoles), y DBU (0.060 mililitros, 0.398 milimoles). La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto, y entonces se agregó la [(S)-3-amino-pirrolidin-1-il-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (intermediario **5**) (79 miligramos, 0.398 milimoles) en acetonitrilo (1.0 mililitros), y se calentó la mezcla a 85°C durante 25 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas eluyendo a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con EtOAc / MeOH, 100 / 0 a 80 / 20, para dar la (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 (19 miligramos, 6 por ciento de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.47-1.69 (m, 4H) 1.83-2.37 (m, 2H) 2.58-2.89 (m, 3H) 3.23-4.20 (m, 12H) 4.56-4.82 (m, 1H) 6.75-6.89 (m, 1H, N-H) 7.68-7.79 (m, 1H) 8.28--8.42 (m, 2H) 8.74-8.83 (m, 1H). LCMS: [M+H]+=477.6, Rt $^{(7)}$= 0.84 minutos.

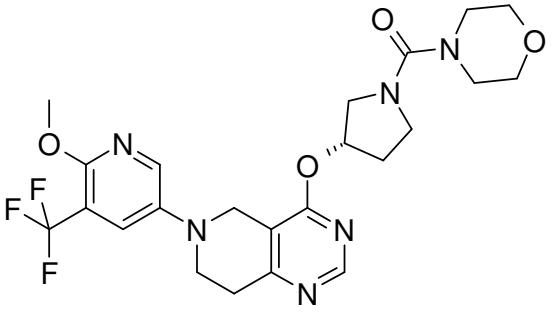


Ejemplo 85: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

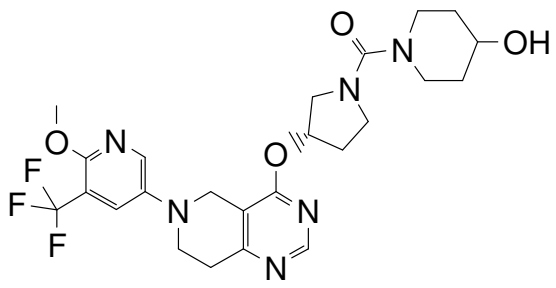
A una solución de la 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparada utilizando el paso 1, Ejemplo **91,** a partir del intermediario **13**) (23.0 miligramos, 0.058 milimoles), y trietil-amina (0.016 mililitros, 0.116 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros), se le agregó clorhidrato de cloruro de 4-metil-piperazin-1-carbonilo (11.6 miligramos, 0.058 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2 mililitros). La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC Gilson en fase

inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la {(*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}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (25 miligramos, 58 por ciento de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 2.17-2.27 (m, 2H) 2.55 (s, 3H) 2.65-2.78 (m, 4H) 3.07 (t, 2H) 3.45-3.73 (m, 9H) 3.86-3.95 (m, 1H) 4.02 (s, 3H) 4.13 (s, 2H) 5.66-5.73 (m, 1H) 7.62 (d, 1H) 8.06 (d, 1H) 8.64 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=522.3, Rt $^{(1)}$= 1.21 minutos.

El Ejemplo 86 se preparó empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 85, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 86		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.71	MS: [M+H]+ 509.2
Nombre: {(*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}-morfolin-4-il-metanona			

Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando cloruro de morfolin-4-carbonilo
^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.21-2.31 (m, 2H) 3.03 (t, 2H) 3.23-3.42 (m, 4H) 3.48-3.81 (m, 9H) 3.82-3.88 (m, 1H) 3.99 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.72-5.77 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.59 (s, 1H)



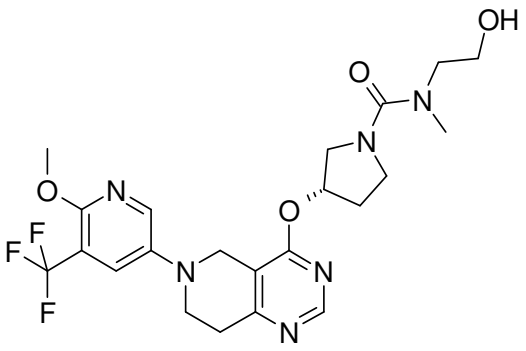
Ejemplo 87: (4-hidroxi-piperidin-1-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona

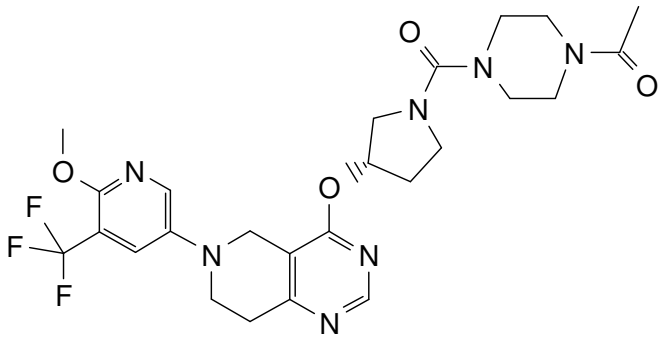
Al CH_2Cl_2 (5 mililitros) en un matraz de fondo redondo se le agregó fosgeno (solución al 20 por ciento en tolueno, 0.20 mililitros, 0.379 milimoles), y la solución resultante se enfrió hasta 5°C bajo argón. Se agregó una solución de la 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparada utilizando el paso 1, Ejemplo **91,** a partir del intermediario **13)** (50.0 miligramos, 0.126 milimoles), y trietil-amina (0.053 mililitros, 0.380 milimoles) en CH_2Cl_2 (1.0 mililitros), y la

mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación bajo argón durante 1 hora. Se evaporó a sequedad mediante burbujeo de una corriente de argón a la mezcla, para dar una goma color café. Se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mililitros), para dar el cloruro de (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-carbonilo como una solución en CH_2Cl_2. LCMS: 458.4 $[M+1]^{+,}$ Rt $^{(7)}$= 1.38 minutos. Esta solución se utilizó sin mayor purificación. Se agregaron 1.5 mililitros de esta solución a una solución de piperidin-4-ol (6.4 miligramos, 0.063 milimoles), y trietil-amina (0.053 mililitros, 0.380 milimoles) en CH_2Cl_2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. Se agregó N,N-dimetil-formamida (0.5 mililitros), y se continuó la agitación durante 2 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (2 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2 mililitros). La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la (4-hidroxi-piperidin-1-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 como un polvo amarillo pálido (22 miligramos, 64 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 1.35-1.57 (m, 2H) 1.80-.1.94 (m, 2H) 2.20-2.31 (m, 2H) 2.94-3.09 (m, 4H) 3.45-

3.87 (m, 10H) 3.98 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.70-5.76 (m, 1H) 7.78 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.58 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=523.2, Rt [(1)]= 1.58 minutos.

El Ejemplo 88 se preparó empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 87, utilizando los materiales de partida apropiados.

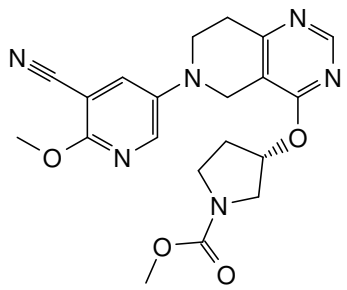
Ejemplo 88		Rt[(1)] (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 497.2
Nombre: (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico			
Método de purificación: Método de HPLC en fase inversa A Se preparó utilizando 2-metil-amino-etanol			
^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.20-2.32 (m, 2H) 2.97 (s, 3H) 2.98-3.06 (t, 2H) 3.27-3.38 (m, 1H) 3.40-3.80 (m, 8H) 3.82-3.89 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 4.18 (s, 2H) 5.71-5.76 (m, 1H) 7.78 (d, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.58 (s, 1H)			



Ejemplo 89: 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}-piperazin-1-il)-etanona

A una solución de la 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (preparada utilizando el paso 1, Ejemplo **91,** a partir del intermediario **13**) (25 miligramos, 0.063 milimoles), y trietil-amina (0.013 mililitros, 0.095 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros), se le agregó yoduro de 3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-3-io (intermediario **6**) (15 miligramos, 0.063 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 18 horas. Se dividió entre CH_2Cl_2 (10 mililitros) y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (2 mililitros), y la capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con

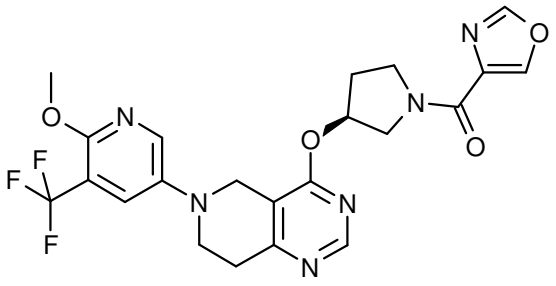
metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar la 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona como un polvo amarillo pálido (9 miligramos, 25 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4, 298K) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.24-2.33 (m, 2H) 3.04 (t, 2H) 3.25-3.91 (m, 13H) 3.99 (s, 3H) 4.18 (s, 2H) 5.74-5.78 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.60 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=550.2, Rt $^{(1)}$= 1.58 minutos.



Ejemplo 90: Metil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución del 2-metoxi-5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo (preparado utilizando el intermediario **11** y el método 1b, paso del proceso 2, Ejemplo 1) (25.0 miligramos, 0.071 milimoles), y trietil-amina (0.04 mililitros, 0.29 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros), se le agregó carbonocloridato de metilo (0.006 mililitros, 0.078 milimoles), y la

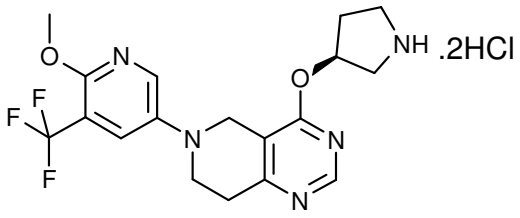
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (2 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (1 mililitro). La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas mediante elución a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y luego con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, para dar el metil-éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (10 miligramos, 35 por ciento de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.09-2.31 (m, 2H) 2.91 (t, 2H) 3.45-3.75 (m, 9H) 3.93 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.58-5.65 (m, 1H) 8.09 (d, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.61 (s, 1H) LCMS: [M+H]+=411.1, Rt $^{(1)}$ = 1.58 minutos.



Ejemplo 91: {(*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

Paso 2

Al ácido oxazol-4-carboxílico (27 miligramos, 0.24 milimoles), y HBTU (89 miligramos, 0.24 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), se les agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (0.08 mililitros, 0.45 milimoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y entonces se agregaron el 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 (100 miligramos, 0.214 milimoles), y N,N-di-isopropil-etil-amina adicional (0.08 mililitros, 0.45 milimoles). La mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó mediante HPLC Gilson en fase inversa (Método A), y la subsiguiente neutralización de las fracciones combinadas sobre PL-HCO_3 MP, para dar la {(*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 como un sólido amarillo (38 miligramos, 36 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6, 298K) δ ppm 2.11 - 2.39 (m, 2 H) 2.80 – 3.01 (m, 2 H) 3.22 – 4.29 (m, 11 H) 5.59 – 5.80 (m, 1 H) 7.72 - 7.94 (m, 1 H) 8.10 – 8.29 (m, 1 H) 8.41 - 8.55 (m, 1 H) 8.57 - 8.77 (m, 2 H) LCMS: [M+H]+=491.1, Rt $^{(1)}$= 1.69 minutos.

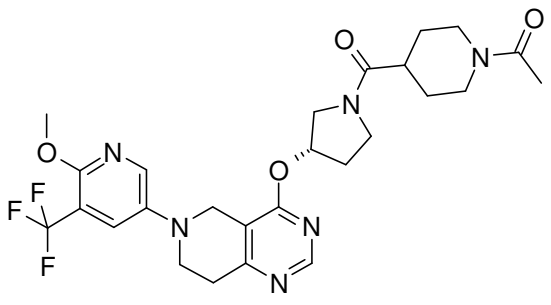


Diclorhidrato de 6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

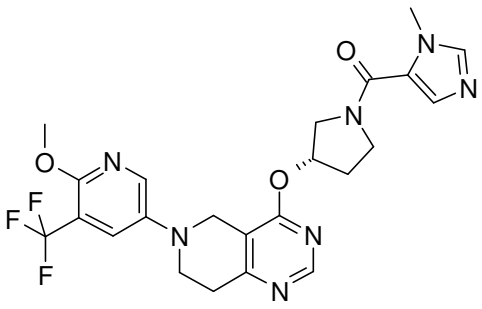
Paso 1

Al terbutil-éster del ácido (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-carboxílico (1.0 gramos, 1.69 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros), se le agregó HCl anhidro 2M en dietil-éter (25.3 mililitros, 50.5 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con dietil-éter, para dar el 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 como un sólido amarillo (1.01 gramos, 128 por ciento de rendimiento). [M+H]+ = 396.0, Rt $^{(4)}$ = 0.71 minutos. La base libre se puede generar mediante la división de la sal de diclorhidrato entre dicloro-metano y una solución (acuosa) de hidróxido de sodio 1N, la separación de la fase orgánica, y la evaporación al vacío. [M+H]+ = 396.0, Rt $^{(4)}$ = 0.71 minutos.

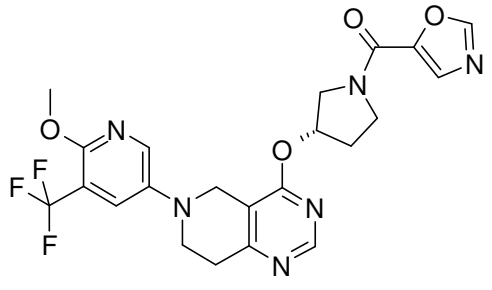
El Ejemplo 92 se preparó empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 91, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 92		Rt$^{(1)}$ (min.) 1.58	MS: [M+H]+ 549.2

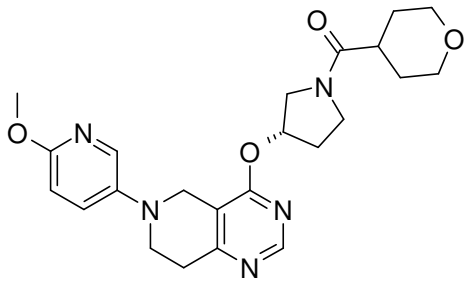
Nombre: 1-(4-{(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.21 – 1.77 (m, 4 H) 1.92 – 2.02 (m, 3 H) 2.08 – 2.36 (m, 2 H) 2.42 – 2.80 (m, 2 H) 2.88 – 2.98 (m, 2H) 3.00 – 3.18 (m, 1 H) 3.39 - 4.24 (m, 13 H) 5.60 – 5.74 (m, 1 H) 7.80 – 7.87 (m, 1 H) 8.15 – 8.22 (m, 1 H) 8.59 – 8.65 (m, 1 H)

Ejemplo 93		Rt[(1)] (min.) 1.37	MS: [M+H]+ 504.1
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico			

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.14 - 2.38 (m, 2 H) 2.78 – 3.08 (m, 2 H) 3.44 – 4.04 (m, 12 H) 4.08 – 4.27 (m, 2 H) 5.66 – 5.73 (m, 1 H) 7.32 – 7.57 (m, 1 H) 7.70 – 7.97 (m, 2 H) 8.13 – 8.28 (m, 1 H) 8.56 – 8.69 (m, 1 H)

Ejemplo 94		Rt(1) (min.) 0.95	MS: [M+H]+ 490.9
Nombre: {(*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			
Método de purificación: Método en fase inversa A Se preparó utilizando el ácido oxazol-5-carboxílico			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 2.28 - 2.43 (m, 2 H) 2.86 – 3.00 (m, 2 H) 3.39 - 4.27 (m, 11 H) 5.60 – 5.85 (m, 1 H) 7.72 - 7.91 (m, 2 H) 8.15 – 8.30 (m, 1 H) 8.53 - 8.68 (m, 2 H)			

El Ejemplo 95 se preparó empleando procedimientos análogos a aquéllos empleados en el Ejemplo 1, método 1a, utilizando los materiales de partida apropiados de acuerdo con el esquema 8.

	Estructura	Rt(3) (min.)	MS: [M+H]+
Ejemplo 95		1.39	440.1
Nombre: {(*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			
Método de purificación: cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 / MeOH Se preparó utilizando yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxo-piperidinio (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Volumen 1, Número 8, 1999), y 2-metoxi-piridina			
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6, 298K) δ ppm 1.48-1.65 (m, 4H) 2.05-2.30 (m, 2H) 2.59-2.78 (m, 1H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.25-4.11 (m, 15H) 5.59-5.73 (m, 1H) 6.73-6.79 (m, 1H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.86-7.89 (m, 1H) 8.58-8.64 (m, 1H).			

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 2,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s)

para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo,* dependiendo de la

vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

Evaluación Biológica

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

Ensayos Biológicos

1 Determinación de la inhibición enzimática de las isoformas PI3K alfa y PI3K delta

1.1 Prueba de la actividad de la cinasa de lípido

La eficacia de los compuestos de los Ejemplos 1 a 117 como inhibidores de cinasa PI3 se puede demostrar como sigue:

La reacción de cinasa se lleva a cabo en un volumen final de 50 microlitros por pozo de una placa COSTAR de 96 pozos de media área. Las concentraciones finales de ATP y fosfatidil-inositol en el ensayo son de 5 µM y 6 microgramos/mililitro, respectivamente. La reacción se inicia mediante la adición de cinasa PI3, por ejemplo, la cinasa PI3 δ.

p110δ Los componentes del ensayo se agregan por pozo como sigue:

- 10 microlitros del compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento por pozo en las columnas 2-1.
- La actividad total se determina mediante la adición de 10

microlitros de sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento por volumen/ volumen en los primeros 4 pozos de la columna 1 y en los últimos 4 pozos de la columna 12.

- El fondo se determina mediante la adición del compuesto de control 10 µM a los últimos 4 pozos de la columna 1 y a los primeros 4 pozos de la columna 12.
- Se preparan 2 mililitros de 'mezcla de ensayo' por placa:

1.912 mililitros de regulador de ensayo HEPES,

8.33 microlitros de un suministro 3 mM de ATP para dar una concentración final de 5 µM por pozo,

1 microlitro de [^{33}P]ATP en la fecha de actividad, dando 0.05 µCi por pozo,

30 microlitros de 1 miligramo/mililitro de suministro de PI, dando una concentración final de 6 microgramos/mililitro por pozo,

5 microlitros de un suministro de $MgCl_2$ 1 M, dando una concentración final de 1 mM por pozo,

- Se agregan 20 microlitros de la mezcla de ensayo por pozo.
- Se preparan 2 mililitros de 'mezcla enzimática' por placa (x^* microlitros de cinasa PI3 p110ß en 2 mililitros de regulador de cinasa). La 'mezcla enzimática' se mantiene sobre hielo durante la adición a las placas de ensayo.
- Se agregan 20 microlitros de 'mezcla enzimática' por pozo para iniciar la reacción.
- La placa se incuba entonces a temperatura ambiente

durante 90 minutos.

- La reacción se termina mediante la adición de 50 microlitros de suspensión de perlas WGA-SPA (perlas de Ensayo de Proximidad de Centelleo recubiertas con aglutinina de germen de trigo) por pozo.
- La placa de ensayo se sella, utilizando un sello de calor TopSeal-S para microplacas de poliestireno (PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Alemania), y se incuba a temperatura ambiente durante cuando menos 60 minutos.
- La placa de ensayo entonces se centrifuga a 1,500 revoluciones por minuto durante 2 minutos, utilizando el centrífugo de banco Jouan (Jouan Inc., Nantes, Francia).
- La placa de ensayo se cuenta, utilizando un Packard TopCount, contándose cada pozo durante 20 segundos.

* El volumen de enzima depende de la actividad enzimática del lote en uso.

En un ensayo más preferido, la reacción de cinasa se lleva a cabo en un volumen final de 10 microlitros por pozo de una placa negra de bajo volumen sin enlace CORNING de 384 pozos (Cat. No. #3676). Las concentraciones finales de ATP y fosfatidil-inositol (PI) en el ensayo son de 1 µM y 10 microgramos/mililitro, respectivamente. La reacción se inicia mediante la adición de ATP.

Los componentes del ensayo se agregan por pozo como sigue:

50 nanolitros de los compuestos de prueba en sulfóxido de dimetilo al 90 por ciento por pozo, en las columnas 1-20, 8

concentraciones (1/3 y 1/3.33 paso de dilución en serie) individualmente.

- Control bajo: 50 nanolitros de sulfóxido de dimetilo al 90 por ciento en la mitad de los pozos de las columnas 23-24 (0.45 por ciento final).
- Control alto: 50 nanolitros del compuesto de referencia (por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 7 de la Publicación Internacional Número WO 2006/122806) en la otra mitad de las columnas 23-24 (2.5 micras final).
- Estándar: 50 nanolitros del compuesto de referencia como justamente se mencionó, diluido como los compuestos de prueba en las columnas 21-22.
- Se preparan 20 mililitros de 'regulador' por ensayo:

200 microlitros de TRIS•HCl 1M, pH de 7.5 (10 mM final).

60 microlitros de $MgCl_2$ 1M (3 mM final).

500 microlitros de NaCl 2M (50 mM final).

100 microlitros de CHAPS al 10 por ciento (0.05 por ciento final).

200 microlitros de DTT 100mM (1mM final).

18.94 mililitros de agua nanopura.

- Se preparan 10 mililitros de 'PI' por ensayo:

200 microlitros de 1 miligramo/mililitro de L-alfa-fosfatidil-inositol (Hígado Bovino, Avanti Polar Lipids, Cat. No. 840042C MW=909.12) preparado en octil-glucósido al 3 por ciento (10 microgramos/mililitro final).

9.8 mililitros de 'regulador'.

- Se preparan 10 mililitros ‘ATP’ por ensayo:

6.7 microlitros de un suministro 3 mM de ATP, dando una concentración final de 1 µM por pozo.

10 mililitros de ‘regulador’.

- Se preparan 2.5 mililitros de cada construcción de PI3K por ensayo en ‘PI’ con la siguiente concentración final:

PI3K alfa-EMV B1075 10 nM.

Beta-EMV BV949 25 nM.

Delta-EMV BV1060 10 nM.

Gamma-EMV BV950 150 nM.

- Se agregan 5 microlitros de ‘PI/PI3K’ por pozo.
- Se agregan 5 microlitros de ‘ATP’ por pozo para iniciar la reacción.
- Las placas se incuban entonces a temperatura ambiente durante 60 minutos (alfa, beta, delta) o 120 minutos (gamma).
- La reacción se termina mediante la adición de 10 microlitros de Kinase-Glo (Promega Cat. No. #6714).
- Las placas de ensayo se leen después de 10 minutos en un lector Synergy 2 (BioTek, Vermont, EUA) con un tiempo de integración de 100 milisegundos y la sensibilidad establecida en 191.
- Resultado: El control alto es de alrededor de 60,000 conteos, y el control bajo es de 30,000 ó más bajo.
- Este ensayo de luminiscencia da una proporción Z’ útil de entre 0.4 y 0.7.

El valor Z’ es una medición universal de la seguridad de un

ensayo. Un Z' de entre 0.5 y 1.0 se considera como un ensayo excelente.

Para este ensayo, se preparan las construcciones de PI3K mencionadas como sigue:

1.2 Generación de construcciones genéticas

Se utilizan dos construcciones diferentes, BV 1052 y BV 1075, para generar las proteínas de cinasa PI3 α para el rastreo de los compuestos.

PI3Kα BV-1052 p85(iSH2) - enlazador Gly -p110α(D20aa) - C-term marca His

Se generan los productos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el dominio inter-SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110-α (con una supresión de los primeros 20 aminoácidos), y se fusionan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada.

El producto iSH2 de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores:

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1), y gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACG TTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

Subsiguientemente, en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) secundaria, Gateway (Invitrogen AG, Basilea, Suiza), se agregan los sitios de recombinación AttB1 y las secuencias enlazadoras en los extremos 5' y 3' del fragmento iSH2

de p85, respectivamente, utilizando los cebadores:

gwG130-p03 (5’ - GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTAC GAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT - 3’) (SEQ ID NO: 3) y

gwG152-p04 (5’ - TACCATAATTCCACCACCACCACCGG AAATTCCCCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT - 3’) (SEQ ID NO: 4).

El fragmento p110-α también se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores:

gwG152-p01 (5’ - CTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGG - 3’) (SEQ ID NO: 5), y

gwG152-p02 (5’ - GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT - 3’) (SEQ ID NO: 6).

En una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) subsiguiente, se agregan la secuencia enlazadora y una marca de Histidina en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento p110-α, respectivamente, utilizando los cebadores:

gw152-p03 (5’ - GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAAT TATGGTACTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGGA - 3’) (SEQ ID NO: 7), y

gwG152-p06 (5’ - AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC GTTCAATGCATGCTGTTTAATTGTGT - 3’) (SEQ ID NO: 8).

La proteína de fusión p85-iSH2/p110-α se ensambla en una tercera reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mediante los enlazadores traslapados en el extremo 3' del fragmento iSH2 y el

extremo 5' del fragmento p110-α, utilizando el cebador gwG130-p03 anteriormente mencionado, y un cebador que contenía una marca de Histidina traslapada y las secuencias de recombinación de AttB2:

(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTG ATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

El producto final se recombina en una reacción OR (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF318. Este clon se verifica mediante secuenciación, y se utiliza en una reacción LR Gateway para transferir el inserto al vector pBlueBac4.5 adaptado con Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR410.

PI3Kα BV-1075 p85(iSH2) - enlazador 12XGly - p110α(D20aa) - C -term marca His

La construcción para el Baculovirus BV-1075 se genera mediante un ligamiento de tres partes comprendidas de un fragmento p85 y un fragmento p110-α clonado en el vector pBlueBac4.5. El fragmento p85 se deriva a partir del plásmido p1661-2 digerido con Nhe/Spe. El fragmento p110-α derivado a partir de LR410 (véase anteriormente) como un fragmento SpeI/HindIII. El vector de clonación pBlueBac4.5 (Invitrogen) se digiere con Nhe/HindIII. Esto da como resultado la construcción PED 153.8.

El componente (iSH2) de p85 se genera mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando el ORF 318 (descrito anteriormente) como una plantilla, y un cebador hacia adelante:

KAC1028 (5' - GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAA

GAATATACC) (SEQ ID NO: 10),

y dos cebadores en reversa:

KAC1029 (5’ - GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGT TCATACGTTTGTC) (SEQ ID NO: 11), y

KAC1039 (5’ - TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCAC CACCTCCGCC) (SEQ ID NO: 12).

Los dos cebadores en reversa se traslapan e incorporan el enlazador 12x Gly y la secuencia N-terminal del gen p110α para el sitio SpeI. El enlazador 12x Gly reemplaza al enlazador de la construcción BV1052. El fragmento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se clona en pCR2.1 TOPO (Invitrogen). De los clones resultantes, se determina que el p1661-2 es el correcto. Este plásmido se digiere con Nhe y SpeI, y el fragmento resultante se aísla en gel y se purifica para la sub-clonación.

El fragmento de clonación p110-α se genera mediante la digestión enzimática del clon LR410 (véase anteriormente) con Spe I y HindIII. El sitio SpeI está en la región codificante del gen p110α. El fragmento resultante se aísla en gel y se purifica para la sub-clonación.

El vector de clonación, pBlueBac4.5 (Invitrogen), se prepara mediante digestión enzimática con Nhe y HindIII. El vector de corte se purifica con una columna Qiagen (Qiagen N.V, Venlo, Holanda), y entonces se desfosforila con fosfatasa alcalina de intestino de becerro (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Después de completarse la reacción de CIP, nuevamente se purifica en columna

el vector de corte, para generar el vector final. Se lleva a cabo un ligamiento de tres partes, utilizando ligasa Roche Rapid y las especificaciones del vendedor.

PI3Kß BV-949 p85(iSH2) - enlazador Gly - p110ß (longitud completa) - C-term marca His

Se generan los productos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el dominio inter-SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110-ß de longitud completa, y se fusionan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada.

El producto iSH2 de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se genera a partir del ADNc de la primera cadena inicialmente, utilizando los cebadores:

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1), y gwG130-p02 (5'-TGGTTTAATGCTGTTCATACG TTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

Subsiguientemente, en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) secundaria, se agregan los sitios AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen) y las secuencias enlazadoras en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento iSH2 de p85, respectivamente, utilizando los cebadores:

gwG130-p03 (5' - GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCT ACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAA T - 3') (SEQ ID NO: 3), y

gwG130-p05 (5' - ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCT GGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC - 3') (SEQ ID NO: 13).

El fragmento p110-ß también se genera a partir del ADNc de la primera cadena inicialmente, utilizando los cebadores:

gwG130-p04 (5’ - ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGG ATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT - 3’) (SEQ ID NO: 4)

que contiene las secuencias enlazadoras y el extremo 5' de p110-ß, y

gwG130-p06 (5’ - AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGC TCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAACTGTGTG - 3’) (SEQ ID NO: 14)

que contiene las secuencias del extremo 3' de p110-ß fusionado con una marca de Histidina.

La proteína de fusión p85-iSH2/p110-ß se ensambla mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada, para la reacción de los enlazadores en el extremo 3' del fragmento iSH2 y en el extremo 5' del fragmento p110-ß, utilizando el cebador gwG130-p03 anteriormente mencionado y un cebador que contiene una marca de Histidina traslapada y la secuencia de recombinación de AttB2:

(5’ - GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCG TGATGGTGATGGTGATGTGCTCC - 3’) (SEQ ID NO: 15).

Este producto final se recombina en una reacción Gateway (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF253. Este clon se verifica mediante secuenciación, y se utiliza en una reacción LR Gateway para transferir el inserto al vector pBlueBac4.5 adaptado con Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR280.

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2) - enlazador Gly - p110d (longitud

completa) - C-term marca His

Se generan los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el dominio inter-SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110-d de longitud completa, y se fusionan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada.

El producto iSH2 de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores:

gwG130-p01 (5' - CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT - 3') (SEQ ID NO: 1), y gwG130-p02 (5' - TGGTTTAATGCTGTTCA-TACGTTTGTCAAT - 3') (SEQ ID NO: 2).

Subsiguientemente, en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) secundaria, se agregan los sitios AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen) y las secuencias enlazadoras en los extremos 5' y 3' del fragmento iSH2 de p85, respectivamente, utilizando los cebadores:

gwG130-p03 (5' - GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGC TACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGA AT - 3') (SEQ ID NO: 3), y

gwG154-p04 (5' - TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATG CTGTTCATACGTTTGTC - 3') (SEQ ID NO: 16).

El fragmento p110-α también se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores:

gwG154-p01 (5' - ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT - 3') (SEQ ID NO: 17), y

gwG154-p02 (5’ - CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT - 3’) (SEQ ID NO: 18).

En una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) subsiguiente, se agregan las secuencias enlazadoras y una marca de Histidina en el extremo 5’ y en el extremo 3’ del fragmento p110-d, respectivamente, utilizando los cebadores:

gw154-p03 (5’ - ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGG ACCCCCTGGGGTGGACTGCCCCATGGA - 3’) (SEQ ID NO: 19), y

gwG154-p06 (5’ - AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGC TCCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT - 3’) (SEQ ID NO: 20).

La proteína de fusión p85-iSH2/p110-d se ensambla en una tercera reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante los enlazadores traslapados en el extremo 3' del fragmento iSH2 y en el extremo 5' del fragmento p110-d, utilizando el cebador gwG130-p03 anteriormente mencionado y un cebador que contenía una marca de Histidina traslapada, y la secuencia de recombinación de AttB2 Gateway (Invitrogen):

(5’ - GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGT GATGGTGATGGTGATGTGCTCC - 3’) (SEQ ID NO: 21).

Este producto final se recombina en una reacción Gateway (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF319. Este clon se verifica mediante secuenciación, y se utiliza en una reacción LR Gateway para transferir el inserto al vector pBlueBac4.5 adaptado con Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR415.

PI3Kγ BV-950 p110g(D144aa)- C-term marca His

Esta construcción se obtiene en Roger Williams Lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Reino Unido (Noviembre, 2003). Descripción de la construcción en: Pacold M. E. y colaboradores (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Expresión y purificación de proteínas

Métodos para generar el baculovirus recombinante y la proteína para las isoformas de PI3K:

Los plásmidos pBlue-Bac4.5 (para las isoformas a, b, y d) o pVL1393 (para g) que contienen los diferentes genes de cinasa PI3, se co-transfectan con el ADN genómico BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA), empleando los métodos recomendados por el vendedor. Subsiguientemente, el baculovirus recombinante obtenido a partir de la transfección se purifica en placa sobre células de insecto Sf9, para proporcionar varios aislados que expresan la proteína recombinante. Los clones positivos se seleccionan mediante Western del anticuerpo anti-HIS o anti-isoforma. Para las isoformas de PI3K alfa y delta, se lleva a cabo una purificación de placa secundaria sobre los primeros suministros del virus clonal de PI3K. La amplificación de todos los aislados de baculovirus se lleva a cabo a una baja multiplicidad de infección (moi) para generar un suministro de alta titulación de pasaje bajo para la producción de la proteína. Los baculovirus se designan como BV1052 (α), y BV1075 (α), BV949 (ß), BV1060 (δ), y BV950 (γ).

La producción de la proteína involucra la infección (pasaje 3 o

más bajo) de las células suspendidas Tn5 (*Trichoplusia ni*) o TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, EUA) en un medio sin proteínas en una multiplicidad de infección de 2 a 10 durante 39 a 48 horas en matraces Erlenmeyer de vidrio de 2 litros (110 revoluciones por minuto) o bio-reactores de ondas (22 a 25 revoluciones por minuto). Inicialmente, se siembran los bio-reactores con un volumen de procesamiento de 10 litros a una densidad de 3^5 células/mililitro a la mitad de la capacidad (5 litros). El reactor se balancea a 15 revoluciones por minuto en la fase de crecimiento celular durante 72 horas, complementado con oxígeno al 5 por ciento mezclado con aire (0.2 litros por minuto). Inmediatamente antes de la infección, se analizan los cultivos del reactor de ondas para determinar la densidad y la viabilidad, y se diluyen hasta aproximadamente 1.5^6 células/mililitro. Se agregan de 100 a 500 mililitros de virus de alta titulación de pasaje bajo, siguiendo de 2 a 4 horas de cultivo adicional. Se aumenta el oxígeno hasta el 35 por ciento para el período de infección de 39 a 48 horas, y se aumentan las revoluciones por minuto de la plataforma de balanceo a 25. Durante la infección, las células se monitorean mediante el bioproceso del analizador de viabilidad Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, EUA) para determinar la viabilidad, el diámetro, y la densidad. Se toman lecturas en el Nova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, EUA) de diferentes parámetros y metabolitos (pH, saturación de O_2, glucosa, etc.) cada 12 a 18 horas, hasta la cosecha. Las células del bio-reactor de ondas se recolectan dentro

de 40 horas después de la infección. Las células se recolectan mediante centrifugación (4°C a 1,500 revoluciones por minuto), y subsiguientemente se mantienen sobre hielo durante la agrupación de los gránulos para la lisis y la purificación. Los grupos de gránulos se hacen con pequeñas cantidades de medio de Grace no complementado frío (sin inhibidores de proteasa).

Protocolo de purificación de PI3K alfa para HTS (BV1052)

La PI3K alfa se purifica en tres pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare, que pertenece a General Electric Company, Fairfield, CT, EUA), filtración de gel, utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente un paso de intercambio de cationes sobre una columna SP-XL (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente.

Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada.

Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva a partir de la columna de GFC se diluye en un regulador bajo en sal, y se aplica a una columna SP-XL preparada. La columna se lava con regulador bajo en sal hasta que se alcanza una absorbencia de la línea base de A280 estable, y se eluye utilizando un gradiente en 20 volúmenes de columna desde NaCl 0 mM hasta NaCl 500 mM. Nuevamente, las fracciones a partir de la columna SP-XL se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 por ciento, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad en un ensayo de cinasa de fosfoinositol.

Protocolo de purificación de PI3K beta para HTS (BV949)

La PI3K beta se purifica en dos pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare), y filtración de gel (GFC), utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente.

Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de

regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 por ciento, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad de cinasa de fosfoinositol.

Protocolo de purificación de PI3K gamma para HTS (BV950)

La PI3K gamma se purifica en dos pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare), y filtración de gel (GFC), utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente. Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador

que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 por ciento, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad de cinasa de fosfoinositol.

Protocolo de purificación de PI3K delta para HTS (BV1060)

La PI3K delta se purifica en tres pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare), filtración de gel, utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente un paso de intercambio de aniones sobre una columna Q-HP (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente. Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante

geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva a partir de la columna de GFC se diluye en un regulador bajo en sal, y se aplica a una columna Q-HP preparada. La columna se lava con regulador bajo en sal hasta que se alcanza una absorbencia de la línea base de A280 estable, y se eluye utilizando un gradiente en 20 volúmenes de columna desde NaCl 0 mM hasta NaCl 500 mM. Nuevamente, las fracciones a partir de la columna Q-HP se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 por ciento, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad de cinasa de fosfoinositol.

La IC_{50} se determina mediante una rutina de ajuste de curva de cuatro parámetros que viene junto con "excel fit". Se emplea una ecuación logística de cuatro parámetros para calcular los valores IC_{50} (IDBS XLfit) del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 8 concentraciones (usualmente 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030,0.010 y 0.003 μM). De una manera alternativa, Los valores IC_{50} se calculan utilizando idbsXLfit modelo 204, el cual es un modelo logístico de 4 parámetros.

Todavía de una manera alternativa, para un ensayo de agotamiento de ATP, los compuestos de la fórmula (I) que se van a probar se disuelven en sulfóxido de dimetilo y se distribuyen directamente en una placa blanca de 384 pozos a 0.5 microlitros por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 10 microlitros de cinasa PI3 10 nM y 5 microgramos/mililitro de 1-alfa-fosfatidil-inositol (PI) a cada pozo, seguidos por 10 microlitros de ATP 2 µM. La reacción se lleva a cabo hasta que se agota aproximadamente el 50 por ciento del ATP, y entonces se detiene mediante la adición de 20 microlitros de solución Kinase-Glo (Promega Corp., Madison, WI, EUA). La reacción detenida se incuba durante 5 minutos, y luego se detecta el ATP restante por medio de luminiscencia. Entonces se determinan los valores IC_{50}.

Algunos de los compuestos de los Ejemplos 1 a 49 y 51 a 95 muestran cierto nivel de selectividad contra los diferentes parálogos PI3K α, ß, γ, y δ.

De una manera adecuada, los compuestos de los Ejemplos 1 a 49 y 51 a 95 muestran cierto nivel de selectividad para la isoforma PI3Kδ, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* contra los diferentes parálogos de PI3K α y ß.

El intervalo de actividad, expresado como la IC_{50}, en estos ensayos, es de preferencia de entre 1 nM y 5,000 nM, más preferiblemente de entre 1 nM y aproximadamente 1,000 nM.

2. Ensayos Celulares

2.1 Fosforilación de Akt 1/2 (S473) mediada por cinasa de

fosfoinositida-3 (PI3K) en células de Rata-1

Las células de Rata-1 que sobre-expresan establemente una forma miristoilada de la subunidad catalítica de la cinasa de fosfoinositida-3 (PI3K) alfa, beta o delta humana, se aplicaron en placas de 384 pozos en una densidad de 7,500 (PI3K alfa), 6,200 (PI3K beta), ó 4,000 (PI3K delta) células en 30 microlitros de medio de crecimiento Complete (medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM alto en glucosa) complementado con suero bovino fetal al 10 por ciento (volumen/volumen), aminoácidos no esenciales MEM al 1 por ciento (volumen/volumen), HEPES 10 mM, L-glutamina 2 mM, 10 microgramos/mililitro de puromicina, y Penicilina/Estreptomicina al 1 por ciento (volumen/volumen)), y se incubaron a 37°C / CO_2 al 5 por ciento / 95 por ciento de humedad, durante 24 horas. Los compuestos se diluyeron en placas con compuesto de 384 pozos, para obtener diluciones en serie de 8 puntos para 40 compuestos de prueba en sulfóxido de dimetilo al 90 por ciento, así como para 4 compuestos de referencia más 16 controles altos y 16 controles bajos (inhibidos). Las placas de pre-dilución se prepararon mediante la dosificación por pipeta de 250 nanolitros de las soluciones de compuestos en placas de polipropileno de 384 pozos, utilizando un dosificador en nanolitros Hummingwell. Los compuestos se diluyeron previamente mediante la adición de 49.75 microlitros de medio de crecimiento Complete. Se transfirieron 10 microlitros de la solución de compuesto previamente diluida a la placa de células utilizando un portador de pipetas de 384 pozos, lo cual dio como resultado una

concentración final en sulfóxido de dimetilo del 0.11 por ciento. Las células se incubaron durante 1 hora a 37°C / CO_2 al 5 por ciento / 95 por ciento de humedad. El sobrenadante se removió, las células se lisaron en 20 microlitros de regulador de lisis para la detección AlfaScreen® *SureFire*®.

Para la detección de p-AKT(Ser473), se utilizó el Kit de Ensayo *SureFire*® p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, EUA). Se transfirieron 5 microlitros de lisado celular a las placas Proxiplate de 384 pozos de bajo volumen para la detección utilizando un portador de pipetas de 384 pozos. La adición de los reactivos AlfaScreen® *SureFire*® se hizo de acuerdo con el protocolo del fabricante. Primero, se agregaron 5 microlitros de regulador de reacción más la mezcla reguladora de activación que contenía los granos aceptores AlfaScreen®, la placa se selló, y se incubó en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Segundo, se agregaron 2 microlitros de regulador de dilución que contenía granos donantes AlfaScreen®, y la placa se incubó en un agitador de placas como anteriormente, durante 2 horas adicionales. La placa se leyó en un lector de placas compatible con AlfaScreen®, los ajustes estándares AlfaScreen®.

2.2 Determinación de la activación de células-B de murino

Se ha reconocido que la PI3Kδ modula la función de las células-B cuando se estimulan las células a través del receptor de células-B (BCR) (Okkenhaug y colaboradores, Science 297: 1031 (2002)). Para evaluar la propiedad inhibidora de los compuestos

sobre la activación de las células-B, se mide la sobre-regulación de los marcadores de activación CD86 y CD69 en las células-B de murino derivadas a partir de anticuerpos de bazo de ratón después de la estimulación con anti-IgM. CD69 es un marcador de activación bien conocido para las células B y T (Sancho y colaboradores, Trends Immunol. 26: 136 (2005). CD86 (también conocido como B7-2) se expresa primordialmente en las células presentadoras de antígeno, incluyendo las células-B. Las células-B en reposo expresan CD86 en bajos niveles, pero lo sobre-regulan en seguida de la estimulación, por ejemplo, del receptor de células-B (BCR) o del receptor de IL-4. El CD86 sobre una célula-B interactúa con el CD28 sobre las células-T. Esta interacción es requerida para una activación óptima de las células-T y para la generación de una respuesta óptima de IgG1 (Carreno y colaboradores, Annu Rev Immunol. 20: 29 (2002)).

Se recolectaron los bazos a partir de los ratones Balb/c, se aislaron los esplenocitos, y se lavaron dos veces con RPMI conteniendo suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento, HEPES 10 mM, y 100 Unidades/mililitro de penicilina/estreptomicina. El RPMI complementado de esta manera es subsiguientemente referido como el medio. Las células se ajustaron a 2.5 X 10^6 células/mililitro en el medio, y se agregaron 200 microlitros de la suspensión celular (5 x 10^6 células) a los pozos apropiados de las placas de 96 pozos.

Entonces las células se estimularon mediante la adición de 50 microlitros de mAb anti-IgM en el medio (concentración final: 30

microgramos/mililitro). Después de la incubación durante 24 horas a 37°C, las células se tiñeron con los siguientes cócteles de anticuerpos: CD86-FITC anti-ratón, CD69-PerCP-Cy5.5 anti-ratón, CD19-PerCP anti-ratón, para la evaluación de las células-B, y CD3-FITC anti-ratón, CD69-PE anti-ratón, para la evaluación de las células-T (2 microlitros de cada anticuerpo/pozo). Después de una hora a temperatura ambiente (RT) en la oscuridad, las células se transfirieron a las placas Deepwell de 96 pozos. Las células se lavaron una vez con 1 mililitro de suero regulado con fosfato conteniendo suero bovino fetal (FBS) al 2 por ciento, y después de volver a suspender en 200 microlitros, las muestras se analizaron en un citómetro de flujo FACS Calibur. Los linfocitos se pasaron a la transferencia de puntos FSC/SSC de acuerdo con el tamaño y la granularidad, y se analizaron adicionalmente para la expresión de CD19, CD3, y los marcadores de activación (CD86, CD69). Los datos se calcularon a partir de las transferencias de puntos como el porcentaje de las células que se tiñeron positivamente para los marcadores de activación dentro de la población de CD19+ o CD3+ utilizando el Software BD CellQest.

Para evaluar la propiedad inhibidora de los compuestos, primero se disolvieron los compuestos y se diluyeron en sulfóxido de dimetilo, seguido por una dilución a 1:50 en el medio. Los esplenocitos a partir de los ratones Balb/c se aislaron, se volvieron a suspender, y se transfirieron a las placas de 96 pozos, como se describe anteriormente (200 microlitros/pozo). Se agregaron los

compuestos diluidos o el solvente a las placas (25 microlitros), y se incubaron a 37°C durante 1 hora. Entonces los cultivos se estimularon con 25 microlitros de mAb anti-IgM/pozo (concentración final de 30 microgramos/mililitro) durante 24 horas a 37°C, y se tiñeron con CD86-FITC anti-ratón y CD19-PerCP anti-ratón (2 microlitros de cada anticuerpo/pozo). La expresión del CD86 en las células-B positivas para CD19 se cuantificó mediante citometría de flujo, como se describe anteriormente.

3 Determinación de la producción de anticuerpos en glóbulos rojos sanguíneos de ovejas (SRBC).

En breve, las ratas OFA se inyectaron intravenosamente (i.v.) con eritrocitos de ovejas en el día 0 (d0), y se trataron oralmente en cuatro días consecutivos (d0 a d3) con los compuestos en investigación. Se prepararon suspensiones de células de bazo el día 4 (d4), y los linfocitos se aplicaron a agar blando en la presencia de las células indicadoras (SRBC), y el complemento. La lisis de las células indicadoras debida a la secreción de los anticuerpos específicos de SRBC (predominantemente de la subclase IgM), y a la presencia del complemento, proporcionó las placas. El número de placas por placa se contó y se expresó como el número de placas por bazo.

Inmunización: Los grupos de cinco ratas OFA hembras se inmunizaron en el día 0 con 2 x 10^8/mililitro de SRBC (obtenidas en Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG), en un volumen de 0.5 mililitros por rata por inyección intravenosa (i.v.).

Tratamiento con el Compuesto: Los animales se trataron con el compuesto suspendido en CMC al 0.5 por ciento, Tween 80 al 0.5 por ciento, durante 4 días consecutivos (días 0, 1, 2 y 3) empezando en el día de la inmunización. El compuesto se administró oralmente dos veces al día con intervalos de 12 horas entre dosis, en un volumen de aplicación de 5 mililitros/kilogramo de peso corporal.

Preparación de suspensiones de células de bazo:

En el día 4, los animales se sacrificaron con CO_2. Los bazos se removieron, se pesaron, y se depositaron en tubos de plástico que contenían 10 mililitros de solución de sal balanceada de Hank fría (4°C) (HBSS; Gibco, pH de 7.3, conteniendo 1 miligramo de Rojo de Fenol / 100 mililitros) para cada bazo de rata. Los bazos se homogeneizaron con un pistilo de vidrio, se dejaron sobre hielo durante 5 minutos, y se transfirió 1 mililitro del sobrenadante a un nuevo tubo. Las células se lavaron una vez en 4 mililitros de HBSS, y entonces los sobrenadantes se desecharon, y los gránulos se volvieron a suspender en 1 mililitro de HBSS. Los números de linfocitos por bazo se determinaron mediante el contador de células automatizado, y las suspensiones de células de bazo se ajustaron a una concentración de células de 30 x 10^6/mililitro.

Ensayo de formación de placas*:*

Se prepararon cajas de Petri de agar blando con agarosa al 0.7 por ciento (SERVA) en HBSS.

En adición, se preparó un mililitro de agarosa al 0.7 por ciento en tubos de plástico, y se mantuvo a 48°C en un baño de agua. Se

agregaron unos 50 microlitros de una suspensión de células de bazo a 30 x 10^6/mililitro, y 50 microlitros de SRBC a 40 x 10^8/mililitro, se mezclaron rápidamente (Vórtex), y se vertieron sobre los platos de agarosa preparados. Las cajas de Petri se inclinaron ligeramente para lograr una distribución uniforme de la mezcla celular sobre la capa de agarosa. Los platos se dejaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se incubaron a 37°C durante 60 minutos. Entonces, se agregaron 1.4 mililitros de complemento de cobayo (Harlan; 10 por ciento), y se continuó la incubación durante otros 60 minutos a 37°C. Los anticuerpos específicos de SRBC fueron liberados por las células-B fuera de la placa enlazadas al antígeno (SRBC) en su vecindad. Estos complejos de antígeno-anticuerpo activaron el complemento y condujeron a la lisis de las SRBC, dejando una mancha brillante (placa) dentro de la capa roja de eritrocitos. Las placas se contaron con un microscopio.

Se utilizó la siguiente fórmula para la determinación de la inhibición de la formación de placa: % Inhibición = C*100/V-100

con: V = número promedio de placas/bazo p0ara el grupo de vehículo; C = número promedio de placas/bazo para el grupo tratado con el compuesto.

Referencias:

N.K. Jerne y A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140: 405.

N.K. Jerne, A.A. Nordin y C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. En: "Cell Bound

Antibodies", B. Amos y H. Koprowski, Editores, Wistar Inst. Press, Filadelfia, páginas 109-125.

Datos Biológicos

Ensayo Enzimático

Ejemplo	PI3K alfa (µM)	PI3K delta (µM)
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

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
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

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
29	2.585	0.011
30	2.831	0.040
31	3.024	0.021
32	2.036	0.023
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

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
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

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
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

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
78	0.384	0.012
79	0.781	0.017
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

Ejemplo	PI3K alfa (µM)	PI3K delta (µM)
94	1.714	0.021
95	0.757	0.053

Ensayos Celulares

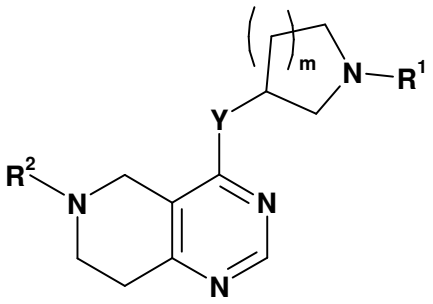
Ejemplo	PI3Kδ en células / IC_{50} [µmol l-1]	mCD86 / IC_{50} CD86 [nmol l-1]
1	0.153	94.9
5	0.455	125
20	0.2538	120
28	0.268	71.6
65	0.191	570
67	0.047	48.3
68	0.053	14.9
71	0.035	24.7
81	0.246	86.5
82	0.116	46.2

Ensayo en SRBC

	Placas/bazo
Ejemplo **1** 10 mg/kg bid	12608 ± 4986
Vehículo (CMC al 0.5%, Tween80 al 0.5%)	168363 ± 49142

Las siguientes son modalidades adicionales de la invención:

Modalidad 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:



(I)

en donde:

Y se selecciona a partir de O o NR^3;

R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

$-C(O)-R^4$

en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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;

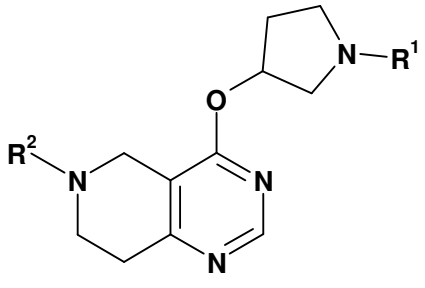
R^2 se selecciona a partir de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes

seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

m se selecciona a partir de 0 ó 1.

Modalidad 2: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, de la fórmula (Ib), y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



(Ib),

en donde:

R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, o

$-C(O)-R^4$

en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8

átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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;

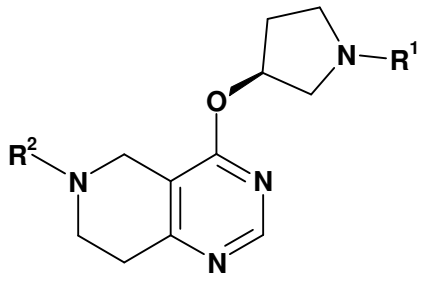
en donde 'heteroarilo' se selecciona a partir de:

furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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 fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo,

pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

Modalidad 3: Un compuesto de acuerdo con las modalidades 1 ó 2, de la fórmula (Ib'):

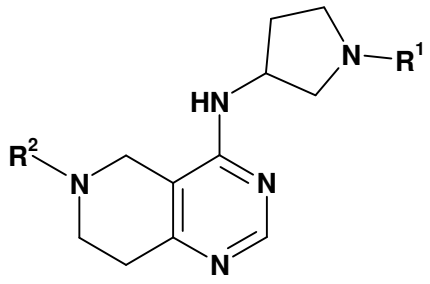


(Ib'),

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

Modalidad 4: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, de la fórmula (Ic), y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales

farmacéuticamente aceptables del mismo:



(Ic),

en donde:

R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

$-C(O)-R^4$

en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes

seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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;

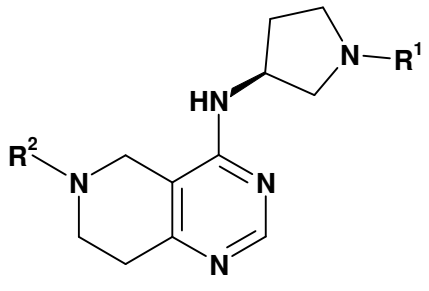
en donde 'heteroarilo' se selecciona a partir de:

furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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 fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

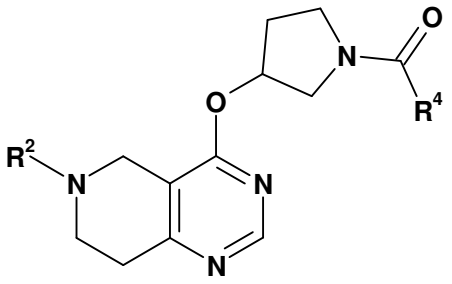
Modalidad 5: Un compuesto de acuerdo con las modalidades 1 ó 4, de la fórmula (Ic'):



(Ic'),

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

Modalidad 6: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, de la fórmula (Id), y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



(Id),

en donde

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo,

aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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:

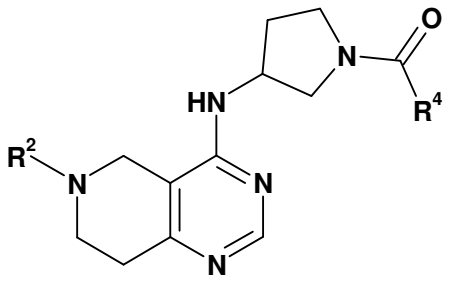
furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo,

1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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; y

R^2 se selecciona a partir de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a

8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

Modalidad 7: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, de la fórmula (Ie), y/o los tautómeros y/o los N-óxidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



(Ie),

en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1

a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo,

tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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:

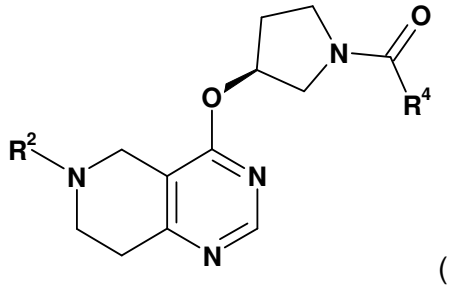
furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de

halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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; y

R^2 se selecciona a partir de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

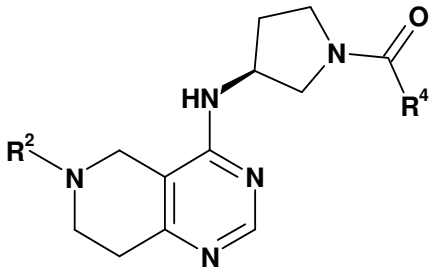
Modalidad 8: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, de la fórmula (Id'):



(Id'),

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

Modalidad 9: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, de la fórmula (Ie'):



(Ie')

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

Modalidad 10: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, en donde:

R^2 se selecciona a partir de naftilo, piridilo o pirimidinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

Modalidad 11: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 10, 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 3 a 12 átomos de carbono' puede estar insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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:

furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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.

Modalidad 12: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 10, 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 halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 13: Un compuesto de la fórmula (I), como se

define en cualquiera de las modalidades 1 a 12, en la forma de una sal seleccionada a partir de:

a) citrato, fumarato o napadisilato; o

b) fosfato, clorhidrato o hipurato.

Modalidad 14: Un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13, para utilizarse como un producto farmacéutico.

Modalidad 15: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Modalidad 16: El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 10, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos que sean mediados por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ.

Modalidad 17: Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Modalidad 18: Un método para modular la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia de la isoforma PI3Kδ, en un sujeto, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13.

Modalidad 19: Un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por las enzimas de PI3K, de preferencia por la isoforma PI3Kδ, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13.

Modalidad 20: Un método de acuerdo con la modalidad 19, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante; producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquina u organogénesis linfoide, sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoiético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de

Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Stroem.

Modalidad 21: Un método de acuerdo con la modalidad 19, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante, y cánceres de origen hematopoiético.

Modalidad 22: El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ.

Modalidad 23: El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

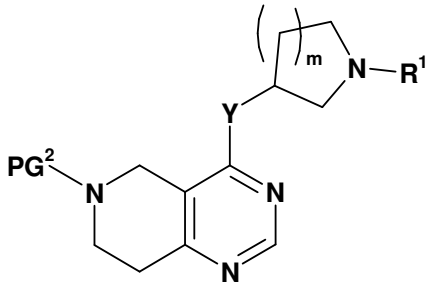
(COPD), rechazo de trasplante; producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquina u organogénesis linfoide, sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoiético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Stroem.

Modalidad 24: El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS),

vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante, y cánceres de origen hematopoiético.

Modalidad 25: Un proceso o un método para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1, el cual comprende los pasos del método A:

b) desproteger el compuesto de la fórmula (E):



(E)

en donde PG^2 representa un grupo protector adecuado, y R^1, Y, y m son como se definen para un compuesto de la fórmula (I);

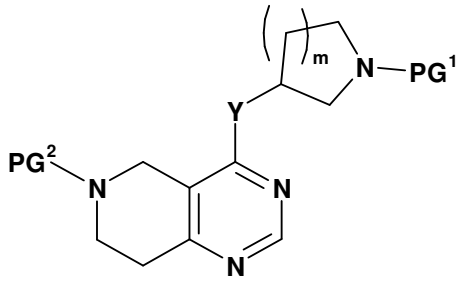
c) seguido por la reacción con:

R^2-Hal,

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Hal representa halógeno, bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio, en la presencia de una base, en un solvente orgánico;

en donde se prepara el compuesto de la fórmula (E), el cual comprende el paso de:

d) desproteger PG^1 del compuesto de la fórmula (C):



(C)

en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente;

e) seguido por la reacción de acoplamiento con:

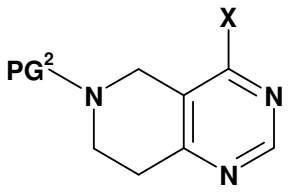
R^1-Act,

en donde, cuando R^1 es -C(O)-R^4, en donde R^4 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Act representa un grupo activador o un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento es una formación de amida, de urea, o de éster carbámico, o

en donde, cuando R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, o 1,3,5-triazinilo, y Act representa halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, o, de una manera alternativa, la reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio en la presencia de una base,

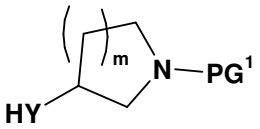
en donde se prepara el compuesto de la fórmula (C), el cual comprende el paso de:

a) acoplar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

en donde X representa halógeno, y PG^2 es como se define anteriormente; con un compuesto de la fórmula (B):



(B)

en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente,

en donde, cuando YH es OH, y X representa halógeno, la reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, o

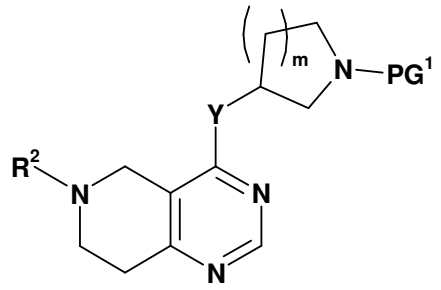
en donde, cuando YH es NR^3H, y X representa halógeno, la reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, o

en donde, cuando YH es NR^3H, y X representa hidroxilo, se emplea una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base;

o, de una manera alternativa, el cual comprende los pasos a), d), y e) del método A, como se definen anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (A), en donde PG^2 representa R^2;

o, el cual comprende, de una manera alternativa, los pasos del método B:

d) desproteger el compuesto de la fórmula (D):



(D)

en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente;

e) seguido por la reacción de acoplamiento con:

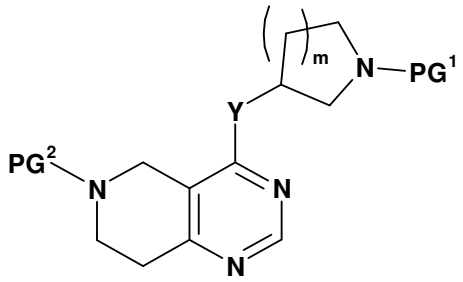
R^1-Act,

en donde, cuando R^1 es -C(O)-R^4, en donde R^4 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Act representa un grupo activador o un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento es la formación de una amida, de una urea, o de un éster carbámico; o

en donde, cuando R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, o 1,3,5-triazinilo, y Act representa halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, o, de una manera alternativa, la reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio en la presencia de una base;

en donde se prepara el compuesto de la fórmula (D), el cual comprende el paso de:

b) desproteger PG^1 del compuesto de la fórmula (C):



(C)

en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

c) seguido por la reacción de acoplamiento con:

R^2-Hal,

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Hal representa halógeno,

bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio en la presencia de una base, en un solvente orgánico;

en donde se prepara el compuesto de la fórmula (C) como se describe anteriormente;

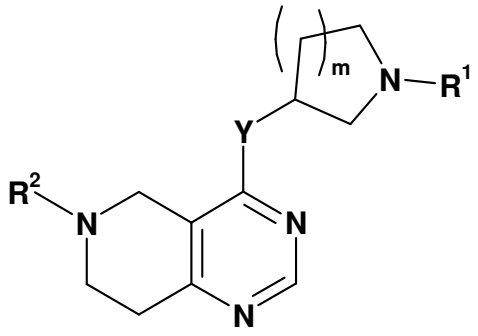
o, el cual comprende, de una manera alternativa, los pasos a), b), y c) del método B, como se definen anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (B), en donde PG^1 representa R^1;

y, si se desea, transformar un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I), transformar una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula (I) en el compuesto libre o en una sal diferente, transformar un compuesto

libre que se pueda obtener de la fórmula (I) en una sal del mismo, y/o separar una mezcla de isómeros que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula (I) en los isómeros individuales.

REIVINDICACIONES

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:



(I)

en donde:

Y se selecciona a partir de O o NR^3;

R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, o

$-C(O)-R^4$

en donde:

R^4 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-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, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12

átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, 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-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono' en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo,

tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-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, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; 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;

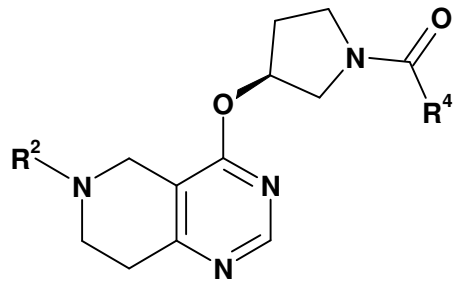
R^2 se selecciona a partir de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

m se selecciona a partir de 0 ó 1.

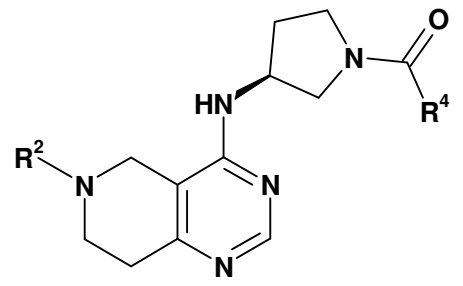
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula (Id'):



(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^2 se selecciona a partir de naftilo, piridilo o pirimidinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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 3 a 12 átomos de carbono' puede estar insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente a partir de flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde 'heterociclilo' se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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:

furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 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.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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 halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7. 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-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-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}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-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;

{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;

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}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-

piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-

piridо-[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-piridо-[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-

piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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-piridо-[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;

{(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-1lambda*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-1lambda*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;

(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)azetidin-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;

(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;

(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-iloxi)-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-iloxi)-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-iloxi)-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-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(morfolino)-metanona;

(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.

8. Un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, en la forma de una sal seleccionada a partir de:

a) citrato, fumarato o napadisilato; o

b) fosfato, clorhidrato o hipurato.

9. Un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, para utilizarse como un producto farmacéutico.

10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

11. El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos que sean mediados por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ.

12. 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 8, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

13. Un método para modular la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia de la isoforma PI3Kδ, en un sujeto, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8.

14. Un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por las enzimas de PI3K, de preferencia por la isoforma PI3Kδ, el cual comprende el paso de administrar a un

sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante y cánceres de origen hematopoiético.

16. El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, de preferencia por la actividad de la isoforma PI3Kδ.

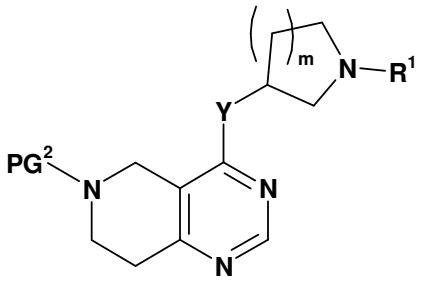
17. El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA),

lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante y cánceres de origen hematopoiético.

18. Un proceso o método para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

el cual comprende los pasos del método A:

b) desproteger el compuesto de la fórmula (E):



(E)

en donde PG^2 representa un grupo protector adecuado, y R^1 y m son como se definen para un compuesto de la fórmula (I),

c) seguido por la reacción con:

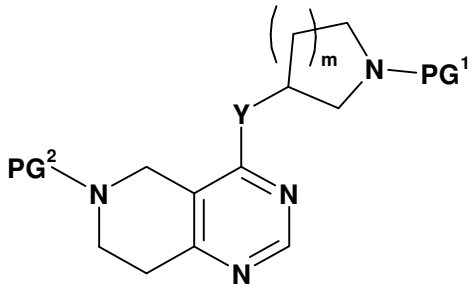
R^2-Hal,

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Hal representa halógeno, bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio, en la presencia de una base, en un solvente

orgánico;

en donde el compuesto de la fórmula (E) se prepara por medio del paso de:

d) desproteger PG^1 a partir del compuesto de la fórmula (C):



(C)

en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

e) seguido por la reacción de acoplamiento con:

R^1-Act,

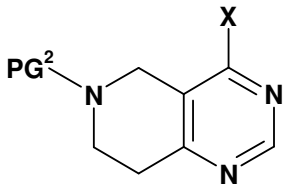
en donde, cuando R^1 es -C(O)-R^4, en donde R^4 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Act representa un grupo activador o un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento es la formación de amida, urea, o éster carbámico, o

en donde, cuando R^1 se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, y Act representa halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, o de una manera alternativa, la reacción se lleva a

cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio en la presencia de una base;

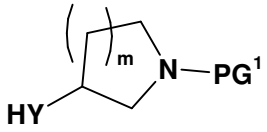
en donde el compuesto de la fórmula (C) se prepara por medio del paso de:

a) acoplar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

en donde X representa halógeno, y PG^2 es como se define anteriormente; con un compuesto de la fórmula (B):



(B)

en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente,

en donde, cuando YH es OH y X representa halógeno, la reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, o

en donde, cuando YH es NR^3H, y X representa halógeno, la reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, o

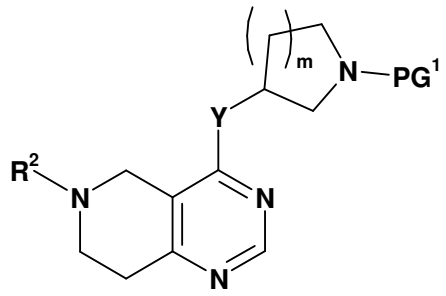
en donde, cuando YH es NR^3H, y X

representa hidroxilo, se emplea una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base;

o, de una manera alternativa, el cual comprende los pasos de a), d), y e) del método A como se definen anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (A), en donde PG^2 representa R^2;

o, de una manera alternativa, el cual comprende los pasos del método B:

d) desproteger el compuesto de la fórmula (D):



(D)

en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente

e) seguido por la reacción de acoplamiento con:

R^1-Act,

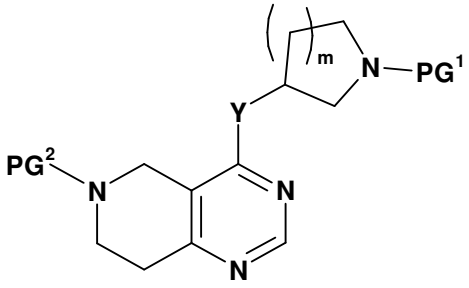
en donde, cuando R^1 es -C(O)-R^4, en donde R^4 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Act representa un grupo activador o un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento es la formación de amida, urea, o éster carbámico, o;

en donde, cuando R^1 se selecciona a partir de

fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, y Act representa halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, o de una manera alternativa, la reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un ligando con un catalizador de paladio en la presencia de una base;

en donde el compuesto de la fórmula (D) se prepara por medio del paso de:

b) desproteger PG^1 a partir del compuesto de la fórmula (C):



(C)

en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

c) seguido por la reacción de acoplamiento con

R^2-Hal,

en donde R^2 es como se define para un compuesto de la fórmula (I), y Hal representa halógeno, bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando un

ligando con un catalizador de paladio, en la presencia de una base, en un solvente orgánico;

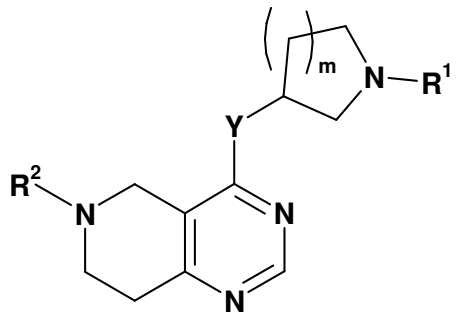
en donde el compuesto de la fórmula (C) se prepara como se describe anteriormente;

o, de una manera alternativa, el cual comprende los pasos de a), b), y c) del método B como se definen anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (B), en donde PG^1 representa R^1,

y, si se desea, transformar un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I), transformar una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula (I) en el compuesto libre o en una sal diferente, transformar un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula (I) en una sal del mismo, y/o separar una mezcla de isómeros que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en los isómeros individuales.

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina sustituidos de la fórmula (I):



(I)

en donde Y, R^1, R^2 y m son como se definen en la descripción. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad que sea mediada por la actividad de las enzimas de PI3K.

* * * * *

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de enero de 2012 (12.01.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT **WO 2012/004299 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 471/04 (2006.01) ***A61P 29/00*** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2011/061393

(22) Fecha de Presentación Internacional:
6 de julio de 2011 (06.07.2011)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/361,589 6-julio-2010 (06.07.2010) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **COOKE, Nigel Graham** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **FERNANDES GOMES DOS SANTOS, Paulo** [PT/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **GRAVELEAU, Nadege** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **HEBACH, Christina** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **HÖGENAUER, Klemens** [AT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **HOLLINGWORTH, Gregory** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SMITH, Alexander Baxter** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **SOLDERMANN, Nicolas** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **STOWASSER, Frank** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **STRANG, Ross** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **TUFILLI, Nicola** [IT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **VON MATT, Anette** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **WOLF, Romain** [LU/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **ZECRI, Frédéric** [FR/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) Agente: VON SPRECHER, Georg; NOVARTIS PHARMA AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

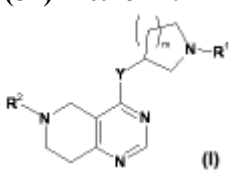
(81) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*)**:** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,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

(84) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y que le sea otorgada una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
-- *antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))*
-- *con la parte del listado de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))*

(54) Título : DERIVADOS DE TETRAHIDRO-PIRIDO-PIRIMIDINA



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina sustituidos de la fórmula (I), en donde Y, R^1, R^2 y m son como se definen en la descripción. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad que sea mediada por la actividad de las enzimas de PI3K.

FIG. 1

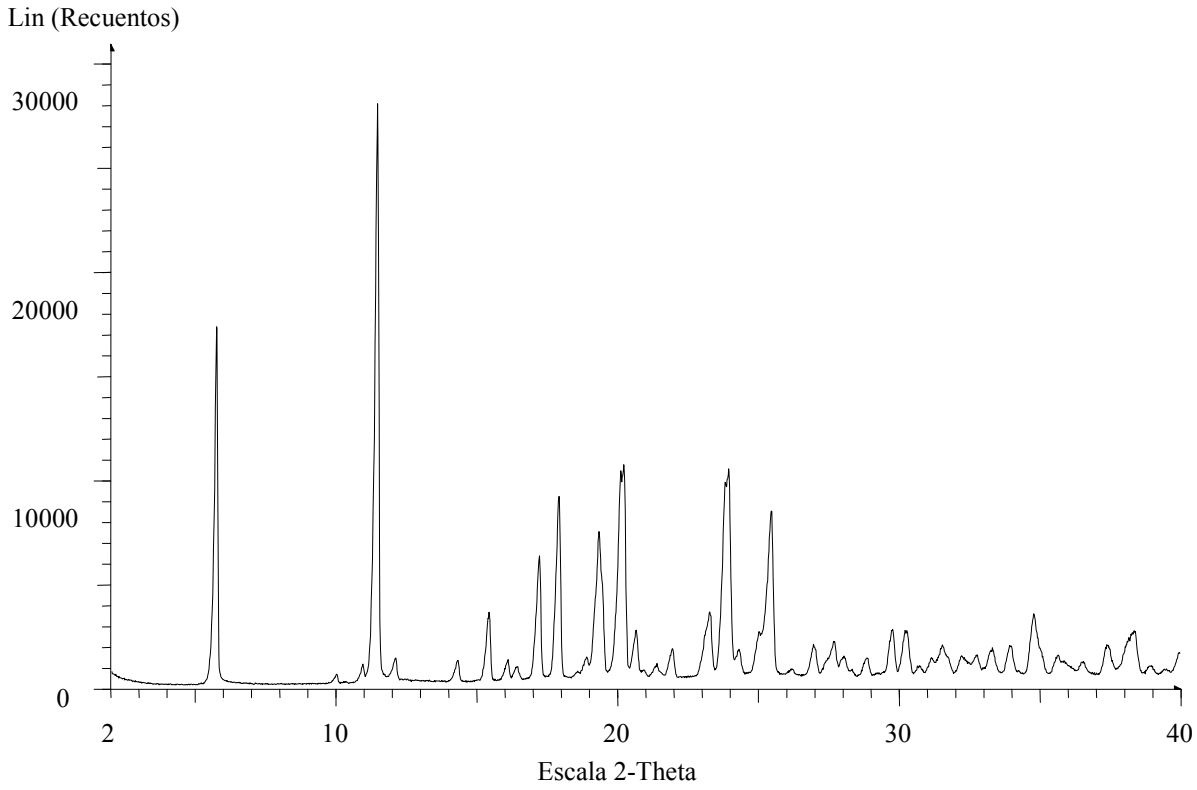

Lin (Recuentos)
30000
20000
10000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 2

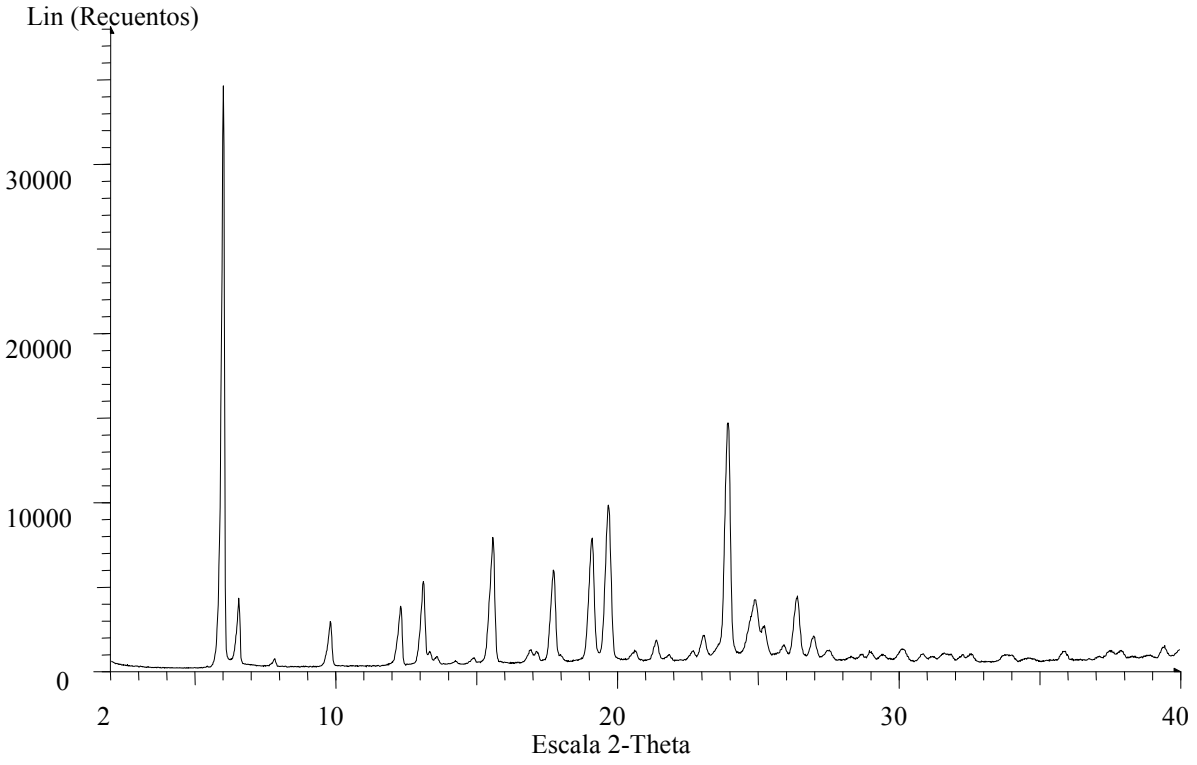

Lin (Recuentos)
30000
20000
10000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 3

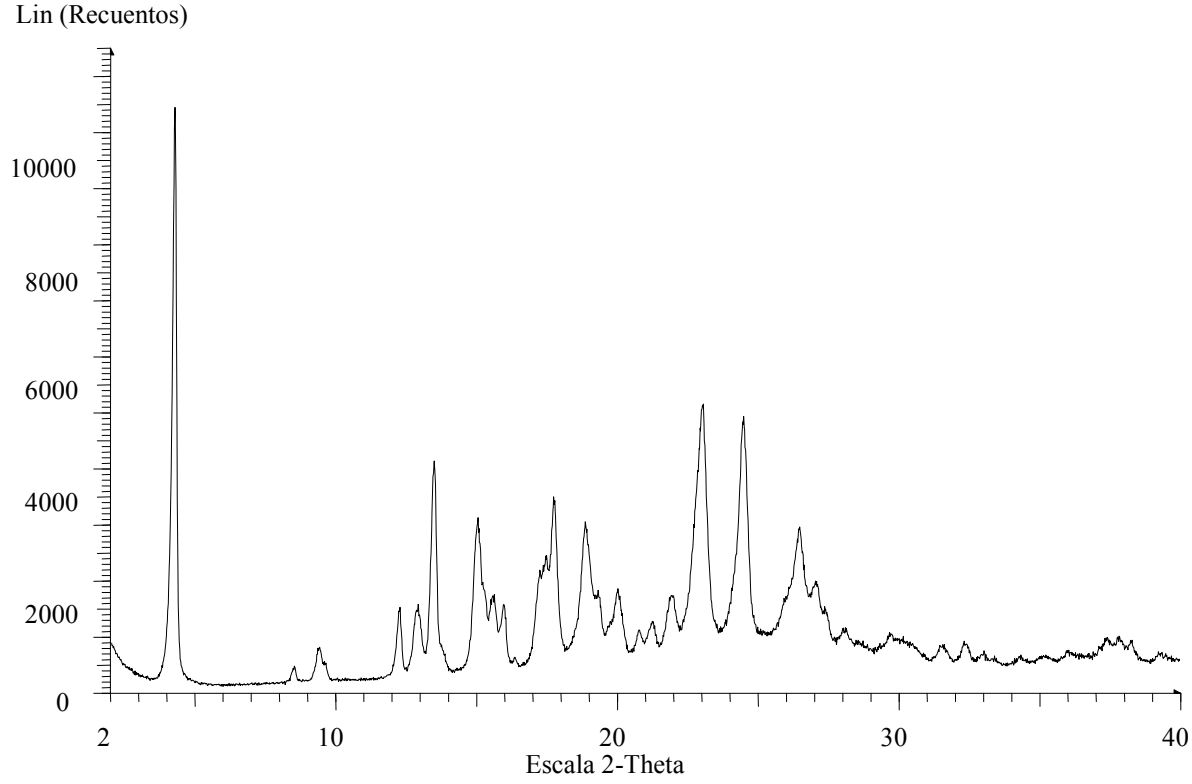

Lin (Recuentos)
10000
8000
6000
4000
2000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 4

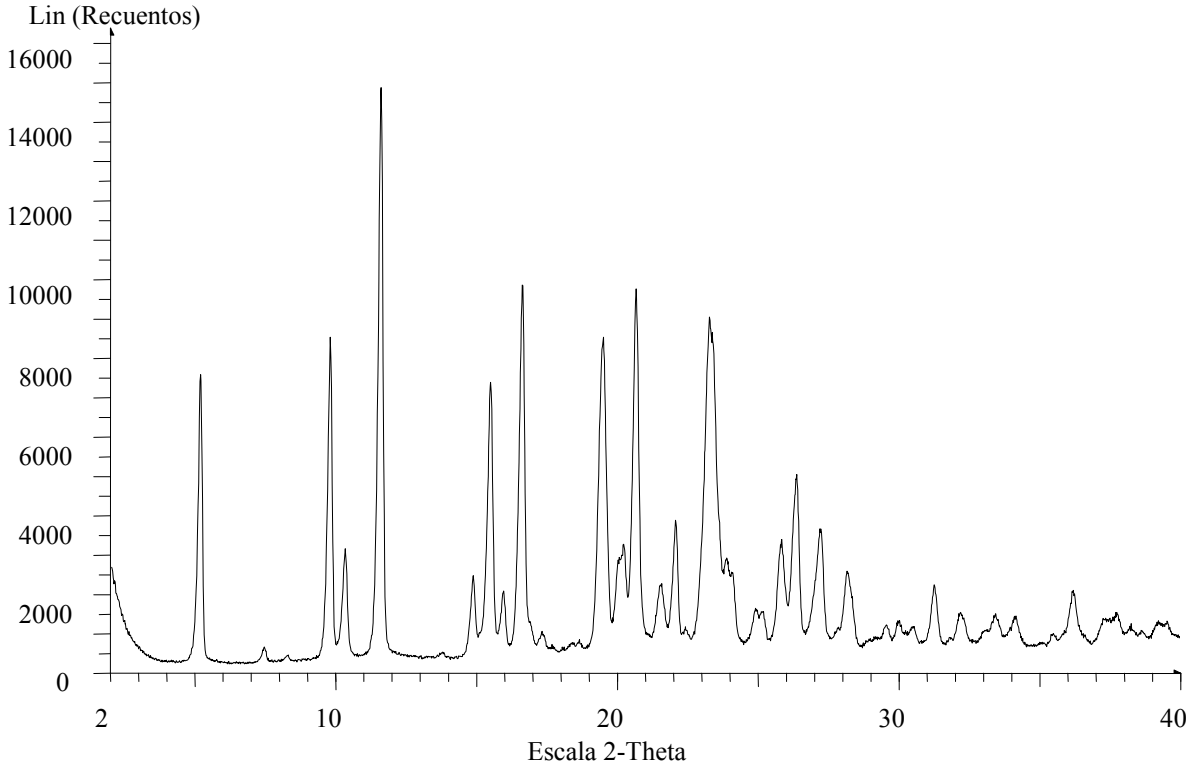

Lin (Recuentos)
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 5

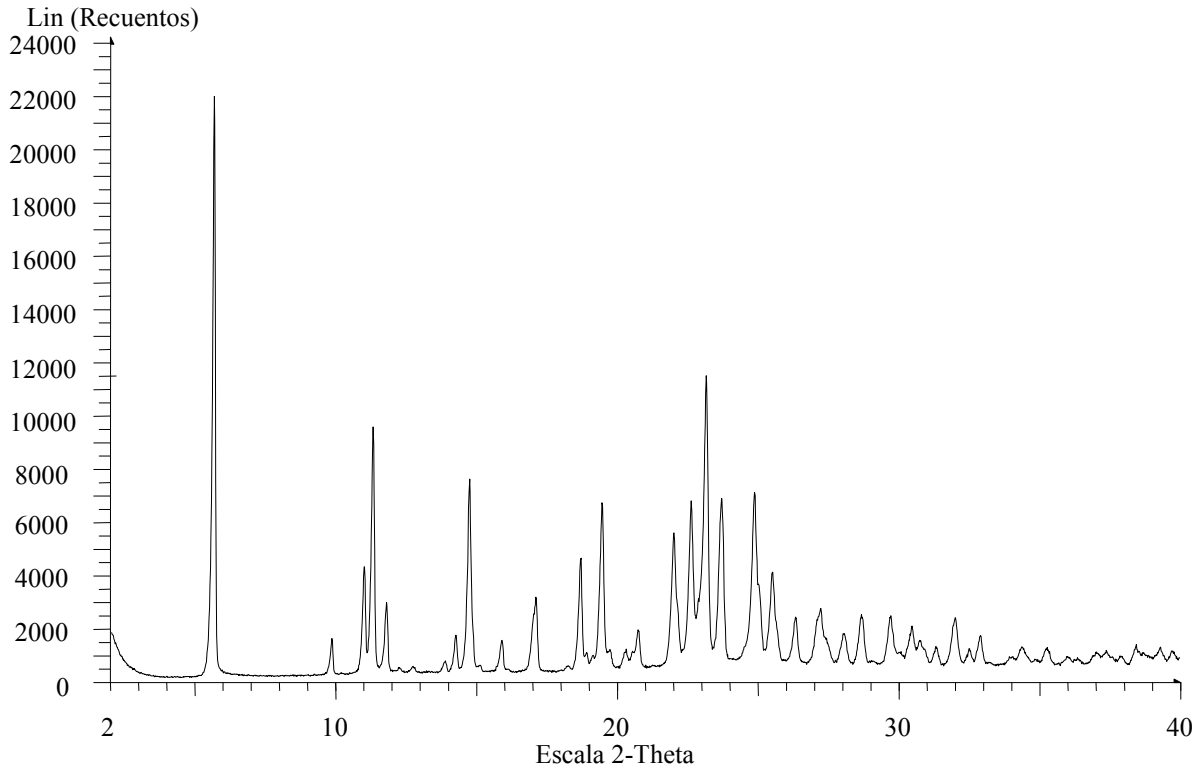

Lin (Recuentos)
24000
22000
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 6

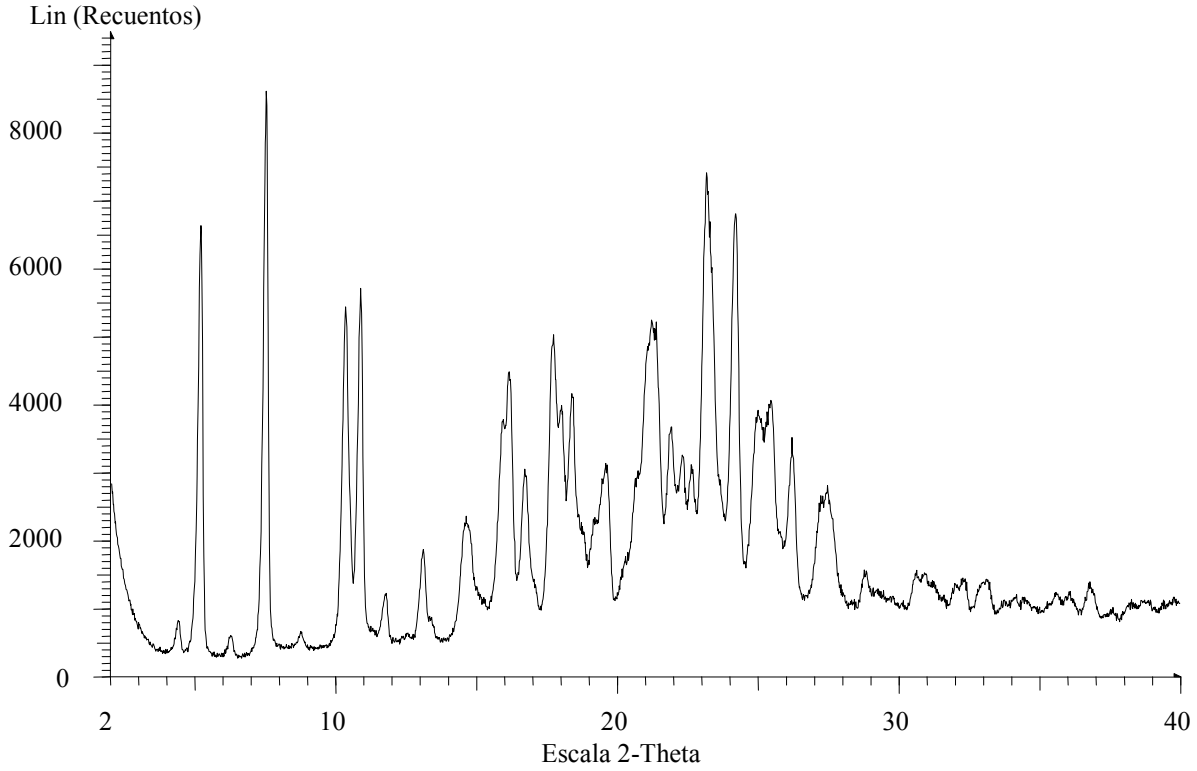

Lin (Recuentos)
8000
6000
4000
2000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 7

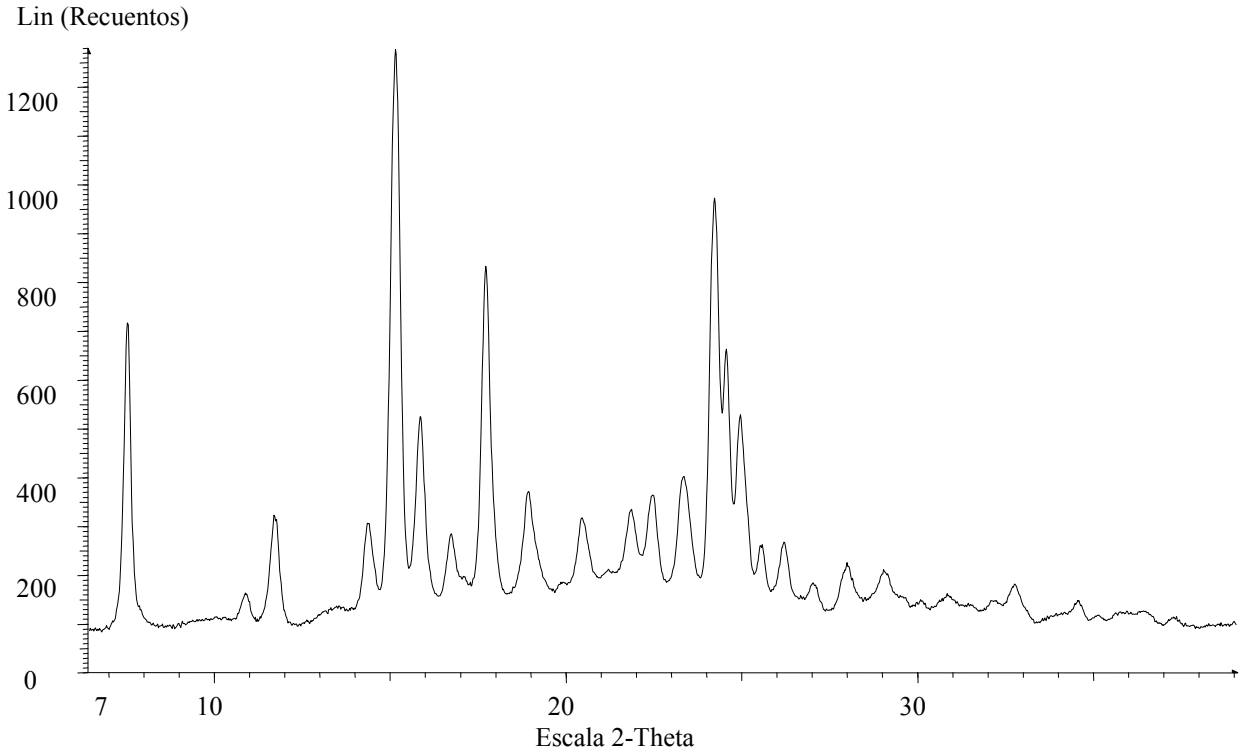

Lin (Recuentos)
1200
1000
800
600
400
200
0
7
10
20
30
Escala 2-Theta

FIG. 8

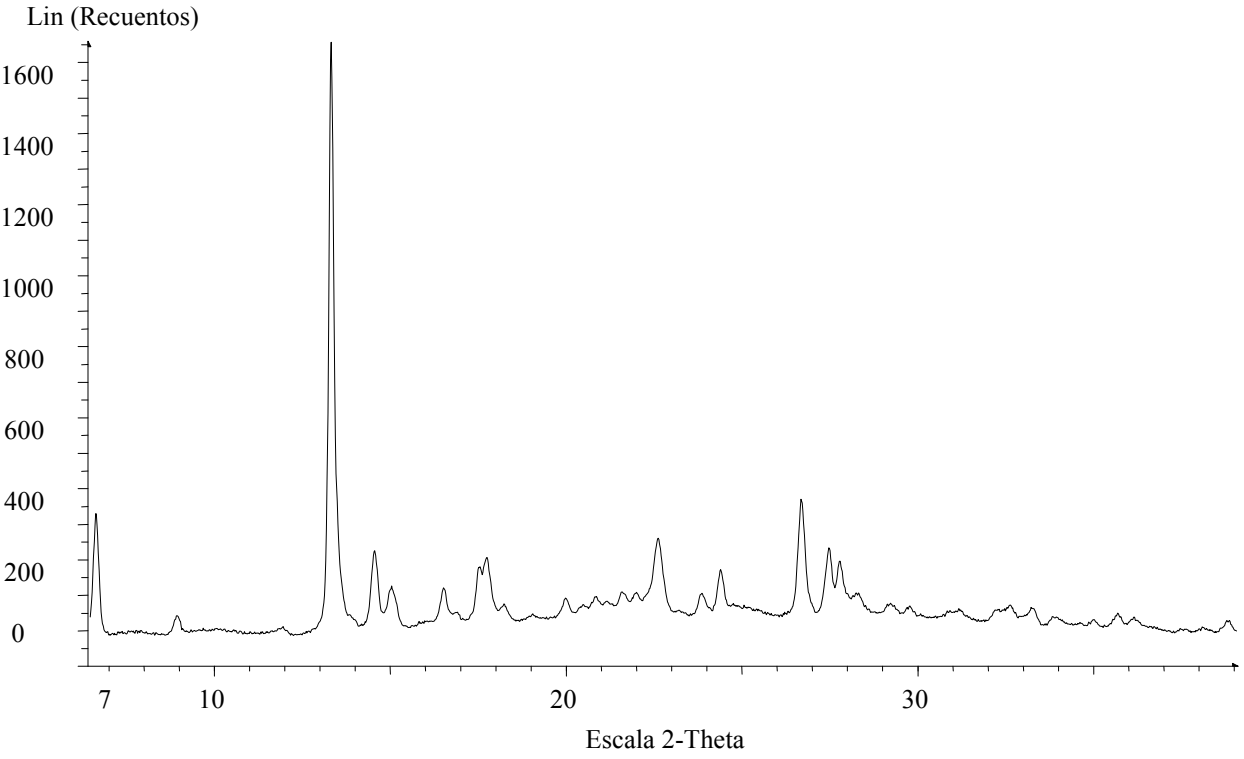
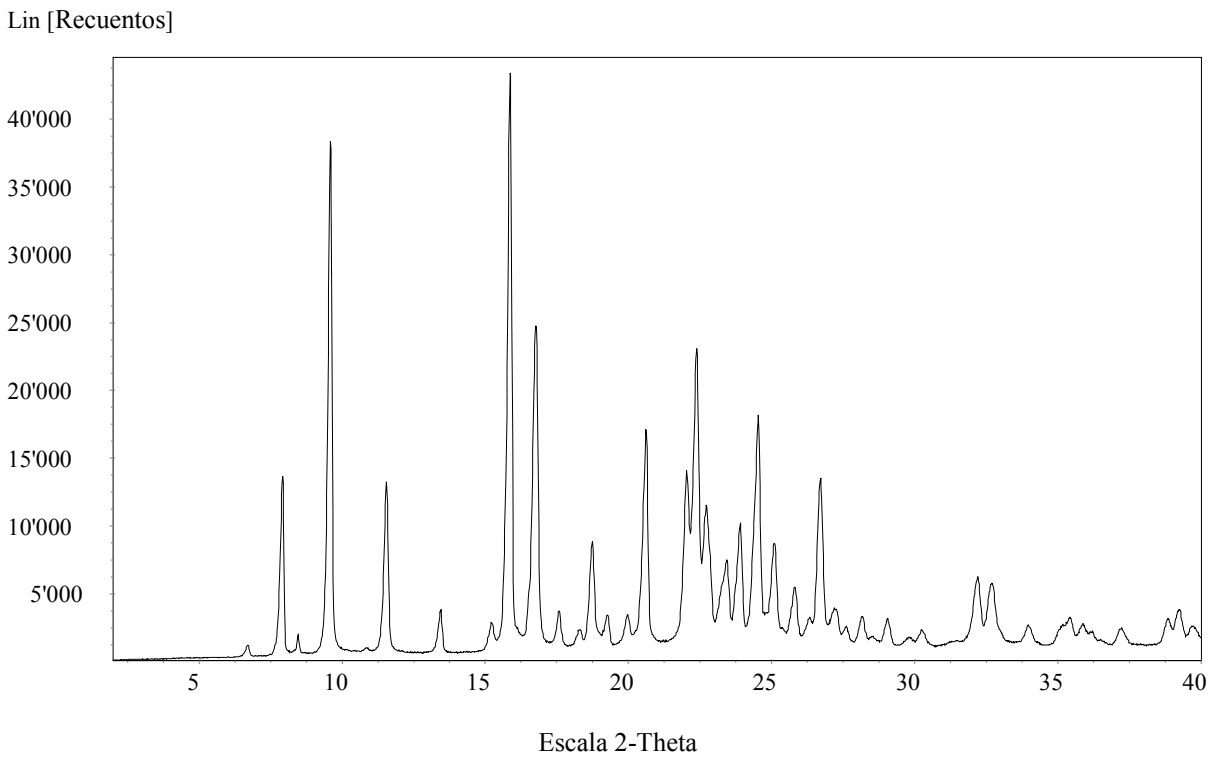

Lin (Recuentos)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
7
10
20
30
Escala 2-Theta

FIG. 9


Lin [Recuentos]
40'000
35'000
30'000
25'000
20'000
15'000
10'000
5'000
5
10
15
20
25
30
35
40
Escala 2-Theta

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> Tetrahydro-Pyrido-Pyrimidine Derivatives

<130> PAT054234P1

<160> 21

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 1
cgagaatatg atagattata tgaagaat 28

<210> 2
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 2
tggtttaatg ctgttcatac gtttgtcaat 30

<210> 3
<211> 76
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 3
gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat 60

agattatatg aagaat 76

<210> 4
<211> 66
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 4
taccataatt ccaccaccac caccggaaat tccccctggt ttaatgctgt tcatacgttt 60

gtcaat 66

<210> 5
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 5
ctagtggaat gtttactacc aaatgg 26

<210> 6
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 6
gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 26

<210> 7
<211> 63
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 7
gggggaattt ccggtggtgg tggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaaat 60

gga 63

<210> 8
<211> 56
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 8
agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 56

<210> 9
<211> 61
<212> DNA
<213> Artificial

<220>

<223> Primer

<400> 9
gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 10
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 10
gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42

<210> 11
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 11
gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 12
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 12
tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42

<210> 13
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 13
actgaagcat cctcctcctc ctcctcctgg tttaatgctg ttcatacgtt tgtc 54

<210> 14
<211> 57
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 14
agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg 57

<210> 15
<211> 61
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 15
gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 16
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 16
tcctcctcct cctcctcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 17
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 17
atgccccctg gggtggactg ccccat 26

<210> 18
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 18
ctactgcctg ttgtctttgg acacgt 26

<210> 19
<211> 53

<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 19
attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctggggtgg actgccccat gga 53

<210> 20
<211> 56
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 20
agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt 56

<210> 21
<211> 61
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Primer

<400> 21
gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

<120> Derivados de Tetrahidro-Pirido-Pirimidina

<130> PAT054234P1

<160> 21

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 28

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 1

cgagaatatg atagattata tgaagaat 28

<210> 2

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 2

tggtttaatg ctgttcatac gtttgtcaat 30

<210> 3

<211> 76

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 3

gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat 60

agattatatg aagaat 76

<210> 4

<211> 66

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 4

taccataatt ccaccaccac caccggaaat tccccctggt ttaatgctgt tcatacgttt 60

gtcaat 66

<210> 5

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 5

ctagtggaat gtttactacc aaatgg 26

<210> 6

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 6

gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 26

<210> 7

<211> 63

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 7

gggggaattt ccggtggtgg tggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaaat 60

gga 63

<210> 8

<211> 56

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 8

agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 56

<210> 9

<211> 61

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 9

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 10

<211> 42

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 10

gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42

<210> 11

<211> 45

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 11

gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 12

<211> 42

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 12

tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42

<210> 13

<211> 54

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 13

actgaagcat cctcctcctc ctcctcctgg tttaatgctg ttcatacgtt tgtc 54

<210> 14

<211> 57

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 14

agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg 57

<210> 15

<211> 61

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 15

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 16

<211> 45

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 16

tcctcctcct cctcctcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 17

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 17

atgccccctg gggtggactg ccccat 26

<210> 18

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 18

ctactgcctg ttgtctttgg acacgt 26

<210> 19

<211> 53

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 19

attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctggggtgg actgccccat gga 53

<210> 20

<211> 56

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 20

agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt 56

<210> 21

<211> 61

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 21

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54234-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2011/061393	International filing date *(day/month/year)* 06/07/2011	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 06/07/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/517 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/130481 A1 (RENOVIS INC [US]; WEI ZHI-LIANG [US]; DUNCTON MATTHEW ALEXANDER JAMES) 30 October 2008 (2008-10-30) page 97 - page 107; examples 1-96	1-18
A	WO 2006/119504 A2 (RENOVIS INC [US]; KELLY MICHAEL G [US]; KINCAID JOHN [US]; KAUB CARL J) 9 November 2006 (2006-11-09) claims 1-49 abstract	1-18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 2011	28/10/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Goss, Ilaria

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARONE ET AL: "Targeting phosphoinositide 3-kinase-Moving towards therapy", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, ELSEVIER, NETHERLANDS, vol. 1784, no. 1, 12 October 2007 (2007-10-12), pages 159-185, XP022425232, ISSN: 1570-9639, DOI: 10.1016/J.BBAPAP.2007.10.003 the whole document -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/061393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008130481 A1	30-10-2008	CA 2682692 A1	30-10-2008
		CN 101677569 A	24-03-2010
		EP 2139334 A1	06-01-2010
		JP 2010524930 A	22-07-2010
		US 2008275037 A1	06-11-2008
WO 2006119504 A2	09-11-2006	CA 2606760 A1	09-11-2006
		EP 1885369 A2	13-02-2008
		JP 2008546639 A	25-12-2008
		US 2006258689 A1	16-11-2006
		US 2010317676 A1	16-12-2010