



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2590974 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.21
(86)	Europeisk søknadsnr	11730637.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.07.06
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.05.15
(30)	Prioritet	2010.07.06, US, 361589 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	COOKE, Nigel Graham, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits FERNANDES GOMES DOS SANTOS, Paulo, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits GRAVELEAU, Nadege, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits HEBACH, Christina, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits HÖGENAUER, Klemens, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits HOLLINGWORTH, Gregory, Novartis Pharmaceuticals UK LimitedHorsham Research CentreWimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB, GB-Storbritannia SMITH, Alexander Baxter, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits SOLDERMANN, Nicolas, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits STOWASSER, Frank, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits STRANG, Ross, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits TUFILLI, Nicola, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits VON MATT, Anette, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits WOLF, Romain, Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits ZECRI, Frédéric, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100 Technology Square, CambridgeMassachusetts 02139, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Tetrahydro-pyrido-pyrimidin-derivater
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/130481, WO-A2-2006/119504 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

TETRAHYDRO-PYRIDO-PYRIMIDIN-DERIVATER**OPPFINNELSENS OMRÅDE**

5 Oppfinnelsen vedrører fremstilling og anvendelse av nye tetrahydro-pyrido-pyrimidin-derivater som legemiddelkandidater i fri form eller i farmasøytisk akseptabel saltform med verdifulle legemiddellignende egenskaper, slik som for eksempel metabolsk stabilitet og egnet farmakokinetikk, form for modulasjonen, særlig inhiberingen av aktiviteten eller funksjonen av fosfoinositid 3' OH-kinasefamilien (heretter kalt P13K).

10

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

15 Oppfinnelsen vedrører behandlingen, enten alene eller i kombinasjon, med én eller flere andre farmakologisk aktive forbindelser, av PI3K-relaterte sykdommer inkludert, men ikke begrenset til, autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS, transplantatavstøtning, cancere, f.eks. av hematopoietisk opprinnelse, eller faste tumorer. Oppfinnelsen vedrører også behandlingen, enten alene eller i

20 kombinasjon, med én eller flere andre farmakologisk aktive forbindelser, inkluderer fremgangsmåter for behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser i hvilke én eller flere av funksjonene av B-celler slik som antistoffproduksjon, antigenpresentasjon, cytokinproduksjon eller lymfoid organogenese er unormalt eller uønsket, inkludert revmatoid artritt, pemfigus vulgaris, idiopatisk trombocytopeni purpura, systemisk lupus erythematosus, multippel sklerose, myasteni gravis, Sjögrens syndrom, autoimmun hemolyttisk anemi, ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, trombotisk trombocytopeni purpura, kronisk autoimmun elveblest, allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, AMR (antistoffmediert

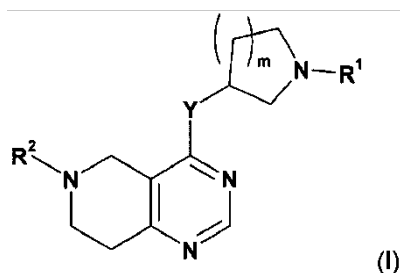
25 transplantatavstøtning), B-cellemediert hyperakutt, akutt og kronisk transplantatavstøtning og cancere av hematopoietisk opprinnelse, inkludert, men ikke begrenset til, multippelt myelom; akutt myelogen leukemi; kronisk myelogen leukemi; lymfocytisk leukemi; myeloidleukemi; ikke-Hodgkins lymfom; lymfomer; polycytemi vera; essensiell trombocytemi; myelofibrose med

30 myeloid metaplasti; og Waldenströms sykdom.

35

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

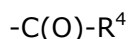
I et første aspekt vedrører oppfinnelsen tetrahydro-pyrido-pyrimidin-forbindelser med formelen (I) og/eller farmasøytisk akseptable salter og/eller solvater derav,



hvor

Y er valgt fra O eller NR³;

R¹ er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, eller



15

hvor

R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterosyklyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroksy, C₁-C₈-alkoksy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

20

hvor "C₁-C₈-alkyl" i N-C₁-C₈-alkyl-amino og N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy;

25

hvor 'C₃-C₁₂-sykloalkyl' i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" er valgt fra oksiranyl, aziridinyl, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, azepanyl, tiepanyl eller oksepanyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

hvor "heteroaryl" er valgt fra

furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazoly, pyrazoly, tiazoly, isotiazoly, oksazoly, isoksazoly, 1,2,5-oksadiazoly, 1,2,4-oksadiazoly, 1,2,3-oksadiazoly, 1,3,4-oksadiazoly, 1,2,5-tiadiazoly, 1,2,4-tiadiazoly, 1,2,3-tiadiazoly, 1,3,4-tiadiazoly, 1,2,3-triazoly, 1,2,4-triazoly, 1,2,5-triazoly, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

R² er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

R³ er valgt fra H, C₁-C₄-alkyl eller halo-C₁-C₄-alkyl; og m er valgt fra 0 eller 1.

BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

5 **Figur 1** beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 1, citratsalt

Figur 2 beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 1, fumaratsalt

Figur 3 beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 1, napadisylatsalt

10 **Figur 4** beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 67, fosfatsalt

Figur 5 beskriver: Røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 67 HCl salt

15 **Figur 6** beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 67, hippuratsalt

Figur 7 beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 1, vannfri form

Figur 8 beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 1, trihydrat

20 **Figur 9** beskriver røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 67, vannfri form

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

25 Hvilken som helst formel gitt heri er ment å representere hydrater, solvater og polymorfer av slike forbindelser, og blandinger derav.

30 Med mindre annet er spesifisert, betyr betegnelsen "forbindelser ifølge oppfinnelsen" forbindelser med formelen (I) og underformler derav, salter av forbindelsene, hydrater eller solvater av forbindelsene, salter av forbindelsene samt stereoisomerer (inkludert diastereoisomerer og enatiomerer), tautomerer og isotopt merkede forbindelser (inkludert deuteriumsubstitusjoner).

Betegnelsen "en", "et", "den", "det" og lignende uttrykk anvendt i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen, spesielt i sammenheng med kravene, skal som anvendt heri tolkes til å dekke både entall og flertall med mindre annet er angitt heri eller klart motsies av sammenhengen.

5

Alle fremgangsmåter beskrevet heri kan utøves i hvilken som helst egnet rekkefølge med mindre noe annet er angitt heri eller på annen måte klart motsies av sammenhengen. Anvendelsen av hvilke som helst eksempel, eller eksempelformuleringer, f.eks. "slik som" brukt heri er bare beregnet på å belyse oppfinnelsen bedre og utgjør ikke noen begrensning av oppfinnelsens omfang ifølge kravene.

10

Oppfinnelsen kan bedre forstås under henvisning til følgende beskrivelse, inkludert følgende ordforklaringer og de konkluderende eksemplene. Betegnelsene "inkludert", "inneholdende" og "omfattende" som anvendt heri anvendes heri i deres åpne, ikke-begrensende form. Hvor forbindelser med formelen I nevnes, skal dette også inkludere tautomerene og N-oksidene av forbindelsene med formelen I.

15

Tautomerer, slik som tautomerer mellom keto- og enolform, laktam- og laktimform, amidform og imidsyreform eller enaminform og iminform, kan være til stede for eksempel i R1- eller R2-porsjonen av forbindelser med formelen I. Nitrogenatomene av tetrahydro-pyridopyrimidinkjernen av forbindelsene med formel I samt nitrogen inneholdende heterosykl- og heteroarylrester kan danne N-oksider.

20

Hvor flertallsformen anvendes for forbindelser, salter og lignende, skal denne også bety en enkelt forbindelse, et enkelt salt eller lignende.

25

De generelle betegnelsene som tidligere er anvendt, og som skal anvendes senere heri, har i sammenheng med denne oppfinnelsen foretrukket følgende betydninger, med mindre annet er angitt:

30

Betegnelsen "alkyl" som anvendt heri betyr en fullt mettet forgrenet, inkludert enkelt eller multippel forgrening, eller uforgrenet hydrokarbonenhet som har opp til 20 karbonatomer. Med mindre noe annet er angitt, betyr alkyl hydrokarbonenheter som har 1 til 16 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer, 1 til 7 karbonatomer eller 1 til 4 karbonatomer. Representative eksempel på alkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl,

35

sek-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, 3-metylheksyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-dekyl og lignende. Alkylgrupper har typisk 1–7, mer foretrukket 1–4 karboner.

5 Betegnelsen "halo-alkyl" som anvendt heri betyr et alkyl som definert heri, hvilket er substituert med én eller flere halo-grupper som definert heri. Halo-alkylet kan være mono-halo-alkyl, di-halo-alkyl eller poly-halo-alkyl inkludert per-halo-alkyl. Et mono-halo-alkyl kan ha ett jod, brom, klor eller fluor i alkylgruppen. Di-halo-alky- og poly-halo-alkylgrupper kan ha to eller flere av de
10 samme haloatomene eller en kombinasjon av forskjellige halogrupper i alkylet. Poly-halo-alkylet inneholder typisk opp til 12, eller 10, eller 8, eller 6, eller 4, eller 3 eller 2 halogrupper. Ikke-begrensede eksempler på halo-alkyl inkluderer fluor-metyl, di-fluor-metyl, tri-fluormetyl, klor-metyl, di-klor-metyl, tri-klor-metyl, penta-fluor-etyl, hepta-fluoropropyl, di-fluor-klor-metyl, di-klor-fluor-metyl, di-
15 fluor-etyl, di-fluor-propyl, diklor-etyl og diklor-propyl. Et per-halo-alkyl betyr et alkyl som har alle hydrogenatomene erstattet med haloatomer.

Betegnelsen "heterosyklisk" eller "heterosyklisk" som anvendt heri betyr et 3 til 7-leddet monosyklisk eller 7 til 10-leddet mettet eller delvis mettet ring eller
20 ringsystem, som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O og S, hvor N og S også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringsbetingelser. "Heterosyklisk" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom. "Heterosyklisk" kan inkludere fusjonerte eller broede ringer samt spiroykliske ringer. Eksempler på heteroringer inkluderer oksiranyl, aziridinyl, oksetanyl,
25 tietanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl, morfolinyl, piperazinyl, azepanyl, tiepanyl og oksepanyl.

30 Betegnelsen "heteroaryl" som anvendt heri betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet monosyklisk, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- eller 12-leddet bisyklisk eller 10-, 11-, 12-, 13-, 14- eller 15-leddet trisyklisk umettet ring eller ringsystem – som bærer det høyest mulige antall av konjugerte dobbeltbindinger i ringene, som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O og S, hvor N og S også eventuelt kan være
35 oksidert til forskjellige oksideringsbetingelser. "Heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom. "Heteroaryl" kan inkludere fusjonerte eller broede ringer samt spiroykliske ringer. Eksempler på heteroaryl inkluderer

5 furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl og 1,3,5-triazinyl.

10 Betegnelsen "sykloalkyl" som anvendt heri betyr mettede eller delvis umettede monosykliske, bisykliske eller trisykliske hydrokarbongrupper av 3–12 karbonatomer. Med mindre noe annet er angitt, betyr sykloalkyl sykliske hydrokarbongrupper som har mellom 3 og 10 ringkarbonatomer eller mellom 3 og 7 ringkarbonatomer. Eksempel på bisykliske hydrokarbongrupper inkluderer oktahydroindyl, dekahydronafty. Eksempel på trisyklisk hydrokarbonbisyklo[2,1,1]heksyl, bisyklo[2,2,1]heptyl, bisyklo[2,2,1]heptenyl, 6,6-dimethylbisyklo[3,1,1]heptyl, 2,6,6-trimethylbisyklo[3,1,1]heptyl, 15 bisyklo[2,2,2]okty. Eksempel på tetrasykliske hydrokarbongrupper inkluderer adamantyl.

Betegnelsen "oksy" som anvendt heri betyr en -O--bindingsgruppe.

20 Betegnelsen "karboksy" eller "karboksyl" er som anvendt heri -COOH.

Som anvendt heri skrives alle substituenten på en måte som viser rekkefølgen av de funksjonelle gruppene de består av. De funksjonelle gruppene er definert ovenfor.

25

"Behandling" inkluderer profylaktisk (forebyggende) og terapeutisk behandling samt forsinkelse av progresjon av en sykdom eller lidelse.

30 "Kombinasjon" betyr enten en fast kombinasjon i én doseringsenhetsform, eller et kit av deler for den kombinerte administreringen hvor en forbindelse med formelen (I) og en kombinasjonspartner (f.eks. et annet legemiddel som forklart nedenfor, også betegnet "terapeutisk middel" eller "samtidig middel") kan administreres uavhengig på samme tidspunkt eller separat innenfor tidsintervaller, spesielt hvor disse tidsintervallene tillater at 35 kombinasjonspartnerne viser en samvirkende, f.eks. synergistisk, effekt. Betegnelsene "samtidig administrering" eller "kombinert administrering" eller lignende som anvendt heri er ment å omfatte administrering av den valgte

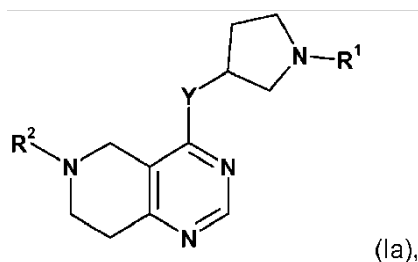
kombinasjonspartneren til et enkelt individ med behov for det, f.eks. en pasient, og er ment å inkludere behandlingsregimer i hvilke midlene ikke nødvendigvis administreres ved samme administreringsvei eller på samme tidspunkt. Betegnelsen "farmasøytisk kombinasjon" som anvendt heri betyr et produkt som kommer av blandingen eller kombinasjonen av mer enn én aktiv ingrediens, og inkluderer både faste og ikke-faste kombinasjoner av den aktive ingrediensene. Betegnelsen "fast kombinasjon" betyr at de aktive ingrediensene, f.eks. en forbindelse med formelen (I) og en kombinasjonspartner, begge administreres til en pasient samtidig i form av en enkelt enhet eller dosering. Betegnelsen "ikke-fast kombinasjon" betyr at begge de aktive ingrediensene, f.eks. en forbindelse med formel (I) og en kombinasjonspartner, administreres til en pasient som separate enheter enten samtidig eller suksessivt uten spesifikke tidsbegrensninger, hvori slik administrering tilveiebringer terapeutisk virkningsfulle nivåer av de to forbindelsene i pasientens kropp. Sistnevnte gjelder også for blandingsterapi, f.eks. administrering av tre eller flere aktive ingredienser.

Forskjellige utførelsesformer av oppfinnelsen beskrives heri. Det skal forstås at trekk spesifisert i hver utførelsesform kan kombineres med andre spesifiserte trekk for å tilveiebringe ytterligere utførelsesformer.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere farmasøytisk akseptable prolegemiddel av en forbindelse med formelen (I). Den foreliggende oppfinnelsen vedrører særlig også prolegemiddel av en forbindelse med formelen I som definert heri som konverteres *in vivo* til forbindelsen med formelen I som sådan. Hvilken som helst henvisning til en forbindelse med formelen I skal derfor forstås også å henvise til de tilsvarende prolegemidlene av forbindelsen med formelen I, avhengig av hva som er egnet og hensiktsmessig.

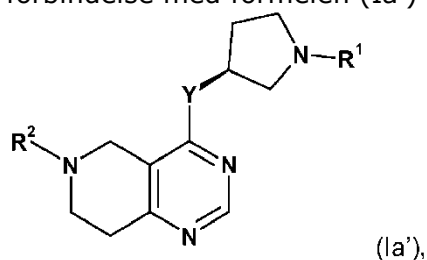
Oppfinnelsen vedrører ytterligere farmasøytisk akseptable metabolitter av en forbindelse med formelen (I).

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ia)



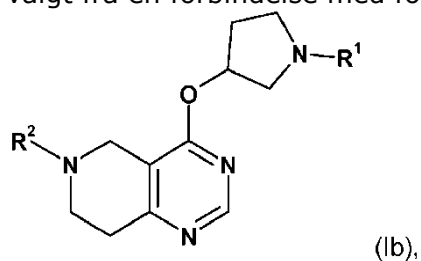
hvor R^1 , R^2 og Y er som definert ovenfor.

- 5 I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ia')



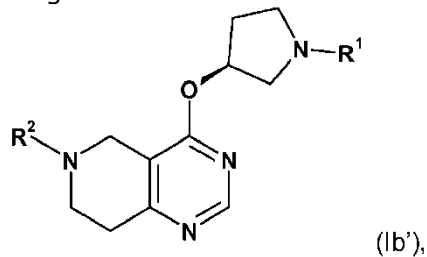
hvor R^1 , R^2 og Y er som definert ovenfor.

- 10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ib)



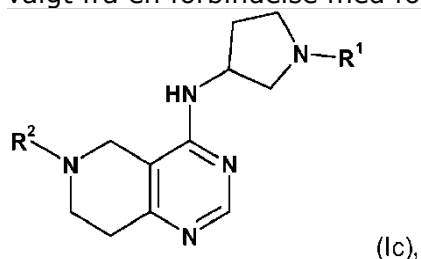
hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor.

- 15 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ib')



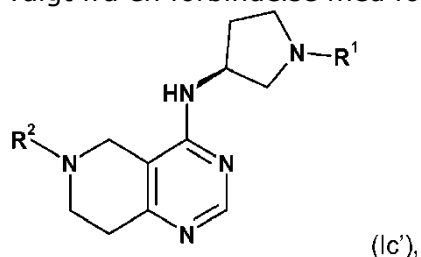
- 20 hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ic)



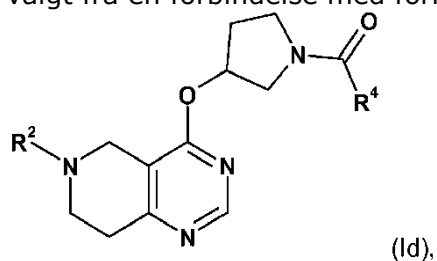
hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ic')



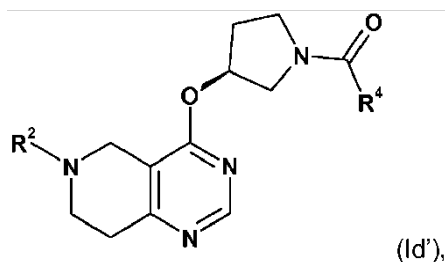
hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Id)



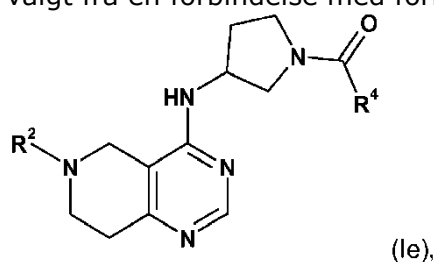
hvor R^4 og R^2 er som definert ovenfor.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Id')



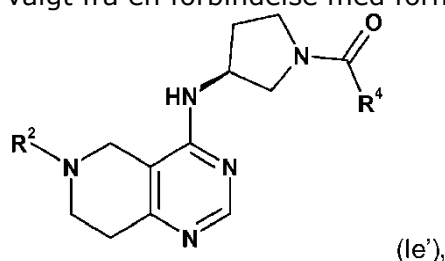
hvor R^4 og R^2 er som definert ovenfor.

- 5 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ie)



hvor R^4 og R^2 er som definert ovenfor.

- 10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, valgt fra en forbindelse med formelen (Ie')



hvor R^4 og R^2 er som definert ovenfor.

15

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvor R^2 er valgt fra naftyl, pyridyl eller pyrimidinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C_1 – C_8 -alkyl, halo- C_1 – C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 – C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1 – C_8 -alkoksy, C_1 – C_8 -alkoksy- 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-karbonyl, halo- C_1 – C_8 -alkyl-karbonyl, hydroksy- C_1 – C_8 -alkyl-karbonyl eller C_1 – C_8 -alkoksy- C_1 – C_8 -alkyl-karbonyl.

20

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^2 er valgt fra 3-pyridyl eller 5-pyrimidinyl; hvorav hver er substituert med 1–2 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_1 - C_8 -alkoksy- 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-karbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl eller C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl, hvori én substituent er lokalisert i para-posisjonen i forhold til forbindelsespunktet mellom R^2 og forbindelsens kjerne.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^2 er valgt fra 3-pyridyl eller 5-pyrimidinyl; hvorav hver er substituert med 1–2 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, C_1 - C_4 -alkyl, halo- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoksy eller amino, hvori én substituent er lokalisert i para-posisjonen i forhold til forbindelsespunktet mellom R^2 og forbindelsens kjerne.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^2 er valgt fra 3-pyridyl eller 5-pyrimidinyl; hvorav hver er substituert med 1–2 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, cyano, metyl, trifluormetyl, metoksy eller amino, hvori én substituent er lokalisert i para-posisjonen i forhold til forbindelsespunktet mellom R^2 og forbindelsens kjerne.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia) eller (Ia') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^3 er H.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^1 er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^1 er valgt fra pyridyl eller pyrimidinyl.

5

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^1 er $-C(O)-R^4$, hvori R^4 er som definert ovenfor.

10

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori R^1 er $-C(O)-R^4$, hvori R^4 er som definert ovenfor.

15

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvori R^1 er $-C(O)-R^4$; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori

20

R^4 er valgt fra C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_8 -alkoksy- C_1-C_8 -alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl- C_1-C_8 -alkyl, C_3-C_{12} -sykloalkyl, heteroaryl, C_1-C_8 -alkoksy eller N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino, hvori ' C_1-C_8 -alkyl' i N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C_1-C_4 -alkoksy;

25

hvori " C_3-C_{12} -sykloalkyl" i C_3-C_{12} -sykloalkyl kan være usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C_1-C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1-C_8 -alkoksy, C_1-C_8 -alkyl-karbonyl;

hvori "heterosyklyl" er valgt fra pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl eller piperazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C_1-C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1-C_8 -alkoksy, C_1-C_8 -alkyl-karbonyl;

30

hvori "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

35

hvori "heteroaryl" er valgt fra

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

- 5 hvori "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

- 10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvori R¹ -C(O)-R⁴; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori

R⁴ er valgt fra heterosyklyl, C₄-C₈-sykloalkyl eller heteroaryl;

- 15 hvori "C₃-C₁₂-sykloalkyl" kan være usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, C₁-C₄-alkyl, hydroksyl, C₁-C₄-alkoksy;

hvor "heterosyklyl" er valgt fra pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl eller piperazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₄-alkyl, hydroksyl, C₁-C₄-alkyl-karbonyl;

- 20 hvori "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

hvor "heteroaryl" er valgt fra

- 25 furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra C₁-C₄-alkyl, hydroksyl;

hvor "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

30

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvori R¹ -C(O)-R⁴; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvori

R^4 er valgt fra heterosyklyl;

hvor "heterosyklyl" er valgt fra pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl eller piperazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_4 -alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvor R^1 er $-C(O)-R^4$; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvor

R^4 er valgt fra C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoksy eller N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

hvor " C_1 - C_8 -alkyl" i N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C_1 - C_4 -alkoksy.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvor R^1 er $-C(O)-R^4$; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvor

R^4 er valgt fra C_1 - C_8 -alkyl.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvor R^1 er $-C(O)-R^4$; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvor

R^2 er valgt fra 3-pyridyl eller 5-pyrimidinyl; hvorav hver er substituert med 1-2 substituent uavhengig valgt fra fluor, klor, cyano, metyl, trifluormetyl, metoksy eller amino, hvor én substituent er lokalisert i para-posisjonen i forhold til forbindelsespunktet mellom R^2 og forbindelsens kjerne, og R^4 er valgt fra heterosyklyl;

hvor "heterosyklyl" er valgt fra pyrrolidiny, tetrahydropyrany, piperidiny, tetrahydrotiopyrany, morfoliny eller piperaziny; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-3 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₄-alkyl, hydroksyl, C₁-C₄-alkyl-karbonyl;

- 5 hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander.

- 10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formlene (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) eller (Ic') hvor R¹ er -C(O)-R⁴; eller en forbindelse med formlene (Id), (Id'), (Ie) eller (Ie') og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et solvat derav, hvor

- 15 R² er valgt fra 3-pyridyl eller 5-pyrimidiny; hvorav hver er substituert med 1-2 substituent uavhengig valgt fra fluor, klor, cyano, metyl, trifluormetyl, metoksy eller amino, hvor én substituent er lokalisert i para-posisjonen i forhold til forbindelsespunktet mellom R² og forbindelsens kjerne, og R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, hvor "C₁-C₈-alkyl" i N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy.

20

I en annen utførelsesform er individuelle forbindelser ifølge oppfinnelsen dem anført under Eksempel nedenfor.

- 25 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I), valgt fra

- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 30 {(S)-3-[6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

- 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 5 1-{((S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
- 1-{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
- 10 {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 2-amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 15 2-amino-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- (S)-(3-(6-(5-fluor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-((6-(5-fluor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 20 (S)-2-metoksy-5-(4-(1-(2-metoksyacetyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-(4-(1-(2-metoksyacetyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 25 (S)-5-(4-(1-(syklopentankarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-metoksynikotinonitril;
- 5-((4-(1-(syklopentankarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-metoksynikotinonitril;
- (2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 30 (2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

- furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- furan-3-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 5 furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- furan-3-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 10 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- 15 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- (3-metoksy-syklobutyl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (3-metoksy-syklobutyl)-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 20 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon;
- 25 1-((4-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- 1-((4-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- 30 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-oksazol-5-yl)-metanon;

- 5-{{{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-1H-pyridin-2-on;
- 5-{{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-1 H-pyridin-2-on;
- 5 {{{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
- {{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl-oksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
- 10 {{{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-oksazol-4-yl-metanon;
- {{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-oksazol-4-yl-metanon;
- {{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-oksazol-5-yl-metanon;
- 15 {{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-oksazol-5-yl-metanon;
- {{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- {{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- 20 {{{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 25 {{{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- {{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- 30 (4,4-difluor-sykloheksyl)-{{{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
- (4,4-difluor-sykloheksyl)-{{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-metanon;

- 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 5 5-{4-[(S)-1-(2,4-dimetyl-oksazol-5-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- 5-{4-[1-(2,4-dimetyl-oksazol-5-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- 10 5-{4-[(S)-1-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- 5-{4-[1-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- 15 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- 20 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- 25 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- 30 isoksazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- isoksazol-3-yl-(3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl)-metanon;

- isoksazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- isoksazol-5-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 5 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[1-(tiazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 10 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 15 2-metoksy-5-{4-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- (2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 20 (1,1-diokso-heksahydro-1 λ 6*-tiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (1,1-diokso-heksahydro-1 λ 6*-tiopyran-4-yl)-{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 25 (S)-(2,4-dimetyloksazol-5-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (2,4-dimetyloksazol-5-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 30 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tiazol-5-yl)metanon;

- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tiazol-5-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1-H-pyrazol-5-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1-H-pyrazol-5-yl)metanon;
- 4-(((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- 4-((3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon;
- (S)-(1H-imidazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (1 H-imidazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 5-(((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- 5-((3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;
- (S)-(1,3-dimetyl-1 H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (1,3-dimetyl-1 H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;

- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanon;
- 5 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metanon;
- 10 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;
- 15 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;
- 20 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;
- 25 {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-tiazol-4-yl-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-tiazol-4-yl-metanon;
- 30 {(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

- (S)-(3-(6-(6-amino-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-amino-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 5 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)azetidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- {(S)-3-[6-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 10 [(S)-3-(6-kinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- [3-((6-kinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 15 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 20 (S)-1-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
- 1-((3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
- 25 1-(((S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
- 1-{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
- 2-metoksy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nikotinonitril;
- 30 2-metoksy-5-[4-(1-propionyl-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nikotinonitril;

- (S)-6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 6-((6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 5 (S)-6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 6-((6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 10 (S)-1-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
- 1-((3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 15 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (S)-2-metoksy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-karbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 20 2-metoksy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-karbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- (S)-1-(4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-1-yl)etanon;
- 25 1-((4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-1-yl)etanon;
- (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 30 (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- 5 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- ((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-metoksysykloheksyl)metanon;
- 10 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-metoksysykloheksyl)metanon;
- ((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-metoksysykloheksyl)metanon;
- 15 (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-metoksysykloheksyl)metanon;
- ((1s,4R)-4-hidroksysykloheksyl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 20 ((1s,4R)-4-hidroksysykloheksyl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- ((1r,4S)-4-hidroksysykloheksyl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- ((1r,4S)-4-hidroksysykloheksyl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 25 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1-H-imidazol-4-yl)metanon;
- 30 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;

- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- 5 (2,2-dimetiltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (2,2-dimetiltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 10 (S)-1-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
- 1-((3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
- (S)-(3-(6-(5-klor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 15 (3-((6-(5-klor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 20 (tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
- (tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-(6-(5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
- 25 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
- 30 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(morfolin)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(morfolin)metanon;

- (S)-(4-hydroksypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 4-hydroksypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 5 (S)-N-(2-hidroksyetyl)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-N-metylpyrrolidin-1-karboksamid;
- N-(2-hidroksyetyl)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-N-metylpyrrolidin-1-karboksamid;
- 10 (S)-1-(4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)piperazin-1-yl)etanon;
- 1-((4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)piperazin-1-yl)etanon;
- 15 (S)-2-metoksy-5-(4-(1-(morfolin-4-karbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-(4-(1-(morfolin-4-karbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 20 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- 25 1-((4-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- 1-((4-{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
- 30 {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon;

{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon;

- 5 {(S)-3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon; eller
 {3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

- 10 Forbindelser med formelen (I) kan ha forskjellige isomere former. Betegnelsen "en optisk isomer" eller "en stereoisomer" som anvendt heri betyr hvilken som helst av de ulike stereoisomere konfigurasjonene som kan eksistere for en gitt forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og inkluderer geometriske isomerer. Det skal forstås at en substituent kan bindes ved et kiralt senter i et
- 15 karbonatom. Oppfinnelsen omfatter derfor enantiomerer, diastereomerer eller racemater av forbindelsen. "Enantiomerer" er et par stereoisomerer som er ulike speilbilder av hverandre. En 1 : 1-blanding av et par enantiomerer er en "racemisk" blanding. Betegnelsen anvendes eventuelt om en racemisk blanding. "Diastereoisomerer" er stereoisomerer som har minst to asymmetriske atomer,
- 20 men som ikke er speilbilder av hverandre. Den absolutte stereokjemien er spesifisert ifølge Cahn-Ingold-Prelog R-S-systemet. Når en forbindelse er en ren enantiomer, kan stereokjemien ved hvert kiralt karbon spesifiseres ved enten *R* eller *S*. Oppløste forbindelser hvis absolutte konfigurasjon er ukjent, kan angis med (+) eller (-) avhengig av den retning (dekstro- eller levorotatorisk) som de roterer planpolarisert lys i ved natrium D-linjens bølgelengde. Noen av
- 25 forbindelsene beskrevet heri inneholder en eller flere asymmetriske senter eller akser og kan således gi opphav til enantiomerer, diastereomerer og andre stereoisomere former som kan være definert på bakgrunn av absolutt stereokjemi, som (*R*)- eller (*S*)-. Den foreliggende oppfinnelsen er ment å
- 30 omfatte alle slike mulige isomerer, herunder racemiske blandinger, eventuelt rene former og mellomliggende blandinger. Optisk aktive (*R*)- og (*S*)-isomerer kan fremstilles ved hjelp av kirale syntoner eller kirale reagenser, eller løses opp ved hjelp av klassiske teknikker. Hvis forbindelsen inneholder en dobbeltbinding, kan substituenten være E- eller Z-konfigurasjon. Hvis forbindelsen inneholder et
- 35 disubstituert sykloalkyl, kan sykloalkylsubstituenten ha en cis- eller trans-konfigurasjon. Alle tautomere former anses også som omfattet.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" som anvendt heri betyr salter som beholder den biologiske effekten og de biologiske egenskapene til forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, og som typisk ikke er biologisk eller på annen måte uønsket. I mange tilfeller kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen danne syre- og/eller basesalter under nærvær av amino- og/eller karboksylgrupper eller lignende grupper.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan dannes med uorganiske syrer og organiske syrer, f.eks. acetat-, aspartat-, benzoat-, besylat-, bromid-/hydrobromid-, bikarbonat / karbonat-, bisulfat / sulfat-, kamfesulfomat-, klorid-/hydroklorid-, klorteofyllonat-, citrat-, etandisulfonat-, fumarat-, gluceptat-, glukonat-, glukuronat-, hippurat-, hydrojodid-/jodid-, isetionat-, laktat-, laktobionat-, laurylsulfat-, malat-, maleat-, malonat-, mandelat-, mesylat-, metylsulfat-, naftoat-, napsylat-, nikotinat-, nitrat-, oktadekanoat-, oleat-, oksalat-, palmitat-, pamoat-, fosfat-/hydrogenfosfat-/ dihydrogenfosfat-, polygalakturonat, propionat, stearat, suksinat, sulfosalicylat, tartrat, tosylat- og tosylattrifluoracetatsalter.

Uorganiske syrer fra hvilke salter kan avledes, omfatter for eksempel hydrokloridsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende.

Organiske syrer fra hvilke salter kan avledes, inkluderer for eksempel eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, oksalsyre, maleinsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, toluensulfonsyre, sulfosalicylsyre og lignende. Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter kan dannes med uorganiske og organiske baser.

Uorganiske baser fra hvilke salter kan avledes, inkluderer for eksempel ammoniumsalter og metaller fra kolonner 1 til 12 i den periodiske tabellen. I visse utførelsesformer er saltene avledet fra natrium, kalium, ammonium, kalsium, magnesium, jern, sølv, sink og kobber; særlig passende salter inkluderer ammonium-, kalium-, natrium-, kalsium- og magnesiumsalter.

Organiske baser fra hvilke salter kan avledes, inkluderer for eksempel primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer inkludert naturlig forekommende substituerte aminer, sykliske aminer, basiske ionebytteresiner og lignende. Visse organiske aminer inkluderer isopropylamin, benzatin, kolinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin og trometamin.

De farmasøytisk akseptable saltene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan syntetiseres fra en morforbindelse, en basisk eller sur enhet, ved konvensjonelle

kjemiske fremgangsmåter. Generelt kan slike salter fremstilles ved å reagere frie syreformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den passende basen (slik som Na, Ca, Mg eller K hydroksid, karbonat, bikarbonat eller lignende) eller ved å reagere frie baseformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den passende syren. Slike reaksjoner gjennomføres typisk i vann eller i et organisk løsemiddel, eller i en blanding av de to. Generelt er anvendelse av ikke-vandige medier som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril ønskelig der dette er praktisk. Lister over ytterligere passende salter finnes for eksempel i "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20. utg., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); og i "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" av Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Tyskland, 2002).

For isolerings- eller rensingsformål er det også mulig å anvende farmasøytisk uakseptable salter, f.eks. pikrater eller perklorater. For terapeutisk anvendelse benyttes bare farmasøytisk akseptable salter eller frie forbindelser.

I lys av det tette forholdet mellom de hittil ukjente forbindelsene med formelen (I) i fri form og dem i form av deres salter, inkludert de saltene som kan anvendes som mellomprodukter, f.eks. i rensingen eller identifiseringen av de hittil ukjente forbindelsene, skal en hvilken som helst henvisning til forbindelsene eller en forbindelse med formelen (I) heri forstås å henvise til forbindelsen i fri form og/eller også til ett eller flere salter derav, som egnet og hensiktsmessig, samt til ett eller flere solvater, f.eks. hydrater.

Hvilken som helst formel gitt heri er også ment å representere umerkede former samt isotopt merkede former av forbindelsene. Isotopt merkede forbindelser har strukturer illustrert ved formlene gitt heri bortsett fra at ett eller flere atomer erstattes av et atom som har en valgt atommasse eller massetall. Eksempel på isotoper som kan være inkorporert i forbindelser ifølge oppfinnelsen, inkluderer isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosforsyring, fluor og klor, slik som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Oppfinnelsen inkluderer forskjellige isotopt merkede forbindelser som definert heri, f.eks. dem i hvilke radioaktive isotoper, slik som ^3H og ^{14}C , eller dem i hvilke ikke-radioaktive isotoper, slik som ^2H og ^{13}C , er til stede. Slike isotopt merkede forbindelser er nyttige i metabolske studier (med ^{14}C), reaksjonskinetiske studier (med for eksempel ^2H eller ^3H), deteksjons- eller avbildningsteknikker, slik som positronemisjonstomografi (PET) eller enfotonstomografi (SPECT), inkludert legemiddel- eller substratvevsfordelingsassayer, eller i radioaktiv behandling av

pasienter. En ^{18}F eller merket forbindelse kan særlig være særlig ønskelig for PET- eller SPECT-studier. Isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene og/eller i eksemplene heri nedenfor, ved substitusjon av et isotopt merket reagens med et ikke-isotopt merket reagens.

Videre kan substitusjon med tyngre isotoper slik som deuterium (dvs. ^2H eller D) tilby visse terapeutiske fordeler på grunn av større metabolsk stabilitet, f.eks. økt halveringstid in vivo eller reduserte doseringskrav eller en forbedring i terapeutisk indeks. Det skal forstås at deuterium i denne sammenhengen regnes som en substituent av en forbindelse med formelen (I). Konsentrasjonen av en slik tyngre isotop, spesielt deuterium, kan defineres av den isotopiske anrikningsfaktoren. Betegnelsen "isotop anrikningsfaktor" som anvendt heri betyr forholdet mellom den isotope mengden og den naturlige mengden av et spesifisert isotop. Hvis en substituent i en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen betegnes deuterium, har en slik forbindelse en isotop anrikningsfaktor for hvert betegnede deuteriumatom på minst 3500 (52,5 % deuteriuminkorporering ved hvert betegnede deuteriumatom), minst 4000 (60 % deuteriuminkorporering), minst 4500 (67,5 % deuteriuminkorporering), minst 5000 (75 % deuteriuminkorporering), minst 5500 (82,5 % deuteriuminkorporering), minst 6000 (90 % deuteriuminkorporering), minst 6333,3 (95 % deuteriuminkorporering), minst 6466,7 (97 % deuteriuminkorporering), minst 6600 (99 % deuteriuminkorporering) eller minst 6633,3 (99,5 % deuteriuminkorporering).

Isotopt merkede forbindelser med formelen (I) kan generelt fremstilles ved hjelp av konvensjonelle teknikker som er kjent for fagmannen, eller ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med dem som er beskrevet under Eksempel, og fremstillinger ved hjelp av et egnet isotopt merket reagens i stedet for det ikke-merkede reagenset som tidligere ble benyttet.

Farmasøytisk akseptable solvater ifølge oppfinnelsen inkluderer dem hvori løsemiddelet for krystallisering kan være isotopt substituert, f.eks. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen, dvs. forbindelser med formelen (I) som inneholder grupper som kan fungere som donorer og/eller akseptorer for hydrogenbindinger, kan danne kokrystaller med passende kokrystalldannere. Disse kokrystallene kan fremstilles fra forbindelser med formelen (I) ved kjente

prosedyrer for kokrystalldannelse. Slike prosedyrer inkluderer maling, oppvarming, samtidig sublimering, samtidig smelting eller kontakt i løsning av forbindelser med formel (I) med kokrystalldanneren under krystalliseringsbetingelser og isolering av kokrystaller som derved dannes.

5 Passende kokrystalldannere inkluderer dem beskrevet i WO 2004/078163. Oppfinnelsen tilveiebringer således videre kokrystaller omfattende en forbindelse med formelen (I).

Hvilket som helst asymmetrisk atom (f.eks. karbon eller lignende) av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være til stede i racemisk eller enantiomert anriket konfigurasjon, f.eks. (*R*)-, (*S*)- eller (*R,S*)-konfigurasjon. I visse utførelsesformer har hvert asymmetrisk atom minst 50 % enantiomeroverskudd, minst 60 % enantiomeroverskudd, minst 70 % enantiomeroverskudd, minst 80 % enantiomeroverskudd, minst 90 %

10 enantiomeroverskudd, minst 95 % enantiomeroverskudd eller minst 99 % enantiomeroverskudd i (*R*)- eller (*S*)-konfigurasjonen. Substituenten ved atomer med umettede bindinger kan om mulig være til stede i *cis*- (*Z*)- eller *trans*- (*E*)-form.

Som anvendt heri kan følgelig en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen være i form av én av de mulige isomerene, rotamerene, atropisomerene, tautomerene eller blandinger derav, f.eks. som i det vesentlige rene geometriske (*cis* eller *trans*) isomerer, diastereomerer, optiske isomerer (antipoder), racemater eller blandinger derav.

20

Blandinger av isomerer som er oppnåelige ifølge oppfinnelsen, kan separeres på en måte som er kjent for fagmannen i de individuelle isomerene; diastereoisomerer kan for eksempel separeres ved deling mellom polyfasiske løsemiddelblandinger, rekrySTALLISERING og/eller kromatografisk separering, f.eks. over silikagel eller ved for eksempel mellomtrykksvæskeskromatografi over en kolonne med omvendt fase, og racemater kan separeres for eksempel ved

25 dannelsen av salter med optisk rene saltdannende reagenser og separering av de således oppnåelige blandingen av diastereoisomerer, f.eks. ved hjelp av fraksjonell krystallisering, eller ved kromatografi over optisk aktive kolonnematerialer.

30

Hvilke som helst resulterende racemater av sluttprodukter eller mellomprodukter kan løses opp til de optiske antipodene ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved separasjon av de diastereomeriske saltene derav, oppnådd med en optisk aktiv syre eller base, og frigjøring av den optisk aktive sure eller basiske forbindelsen.

35

En basisk enhet kan således særlig benyttes for å løse opp forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i deres optisk antipoder, f.eks. ved fraksjonell krystallisering av et salt dannet med en optisk aktiv syre, f.eks. vinsyre, dibenzoylvinsyre, diacetylvinsyre, di-*O,O'*-*p*-toluoylvinsyre, mandelsyre, eplesyre eller kamfer-10-sulfonsyre. Racemiske produkter kan også løses opp ved kiral kromatografi, f.eks. høytrykksvæskrokromatografi (HPLC) ved anvendelse av en kiral adsorbent. Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås enten i fri form, som et salt derav eller som prolegemiddelderivater derav.

Når både en basisk gruppe og en sur gruppe er til stede i det samme molekylet, kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen også danne interne salter, f.eks. zwitterioniske molekyler.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også prolegemiddel av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som konverteres *in vivo* til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Et prolegemiddel er en aktiv eller inaktiv forbindelse som modifiseres kjemisk gjennom *in vivo*-fysiologisk virkning, slik som hydrolyse, metabolisme og lignende, til en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen etter administrering av prolegemiddelet til et individ. Egnetheten og teknikker involvert i fremstilling og anvendelse av prolegemiddel er velkjente for fagmannen. Prolegemiddel kan begrepsmessig deles i to ikke-ekskluderende kategorier, bioforløper-prolegemiddel og bærer-prolegemiddel. Se The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31–32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generelt er bioforløper-prolegemiddel forbindelser som er inaktive eller har lav aktivitet sammenlignet med den tilsvarende aktive legemiddelforbindelsen, som inneholder en eller flere beskyttelsesgrupper og omdannes til en aktiv form ved metabolisme eller solvolyse. Både den aktive legemiddelformen og eventuelle frisatte metabolske produkter skal ha akseptabelt lav toksisitet.

Bærer-prolegemiddel er legemiddelforbindelser som inneholder en transportenhet, f.eks. som forbedrer opptak og/eller lokalisert levering til et virkested. Det er ønskelig for et slikt bærer-prolegemiddel at bindingen mellom legemiddelenheten og transportenheten er en kovalent binding, prolegemiddelet er inaktivt eller mindre aktivt enn legemiddelforbindelsen og hvilken som helst frisatt transportenhet er akseptabelt ikke-toksisk. For prolegemiddel hvor transportenheten er ment å forbedre opptak, skal frisettingen av transportenheten typisk være hurtig. I andre tilfeller er det ønskelig å benytte en gruppe som gir langsom frisetting, f.eks. visse polymerer eller andre enheter,

slik som syklodekstriner. Bærer-prolegemiddel kan for eksempel anvendes for å forbedre én eller flere av følgende egenskaper: økt lipofilisitet, økt varighet av farmakologiske effekter, økt stedsspesifisitet, redusert toksisitet og bivirkninger og/eller forbedring av legemiddelformulering (f.eks. stabilitet, vannløselighet, undertrykkelse av en uønsket organoleptisk eller fysiokjemisk egenskap). For eksempel kan lipofilisitet økes ved esterifisering av (a) hydroksylgrupper med lipofile karboksylsyrer (f.eks. en karboksylsyre som har minst én lipofil enhet) eller (b) karboksylsyregrupper med lipofile alkoholer (f.eks. en alkohol som har minst én lipofil enhet, f.eks. alifatiske alkoholer).

Eksempel på prolegemiddel er for eksempel estere av frie karboksylsyrer og S-acylderivater av tioler og O-acylderivater av alkoholer eller fenoler, hvori acyl har en betydning som definert heri. Passende prolegemiddel er ofte farmasøytisk akseptable esterderivater som kan omdannes ved solvolyse under fysiologiske betingelser til morkarboksylsyren, f.eks. lavere alkylestere, sykloalkylestere, lavere alkenylestere, benzylestere, mono- eller disubstituerte lavere alkylestere, slik som omega-(amino, mono- eller di-lavere alkylamino, karboksy, lavere alkoksykarbonyl)-lavere alkylestere, alfa-(lavere alkanoyloksy, lavere alkoksykarbonyl eller di-lavere alkylaminokarbonyl)-lavere alkylestere, slik som pivaloyloksymetylestere og lignende som konvensjonelt anvendes i teknikken. I tillegg er aminer blitt maskert som arylkarbonyloksymetylsubstituerte derivater, som er spaltede esteraser *in vivo* som frisetter det frie legemiddelet og formaldehyd (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Dessuten har legemiddel som inneholder en sur NH-gruppe, slik som imidazol, imid, indol og lignende, blitt maskert med N-acyloksymetylgrupper (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Hydroksygrupper er blitt maskert som estere og etere. EP 039,051 (Sloan og Little) beskriver Mannich-base hydroksamiske sure prolegemiddel, deres fremstilling og anvendelse.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, inkludert deres salter, kan videre også oppnås i form av deres hydrater eller inkludere andre løsemiddel anvendt for deres krystallisering. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan i seg selv eller ved design danne solvater med farmasøytisk akseptable løsemiddel (inkludert vann); derfor er det beregnet at oppfinnelsen omfatter både solverte og usolverte former. Betegnelsen "solvat" betyr et molekylært kompleks av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen (inkludert farmasøytisk akseptable salter derav) med ett eller flere løsemiddelmolekyler. Slike løsemiddelmolekyler er slike som vanligvis anvendes i farmasøytisk teknikk, hvilke er kjent for å være ufarlige for mottageren, f.eks.

vann, etanol og lignende. Betegnelsen "hydrat" betyr komplekset hvor løsemiddelmolekylet er vann.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, inkludert salter, hydrater og solvater derav, kan i seg selv eller ved design danne polymorfer.

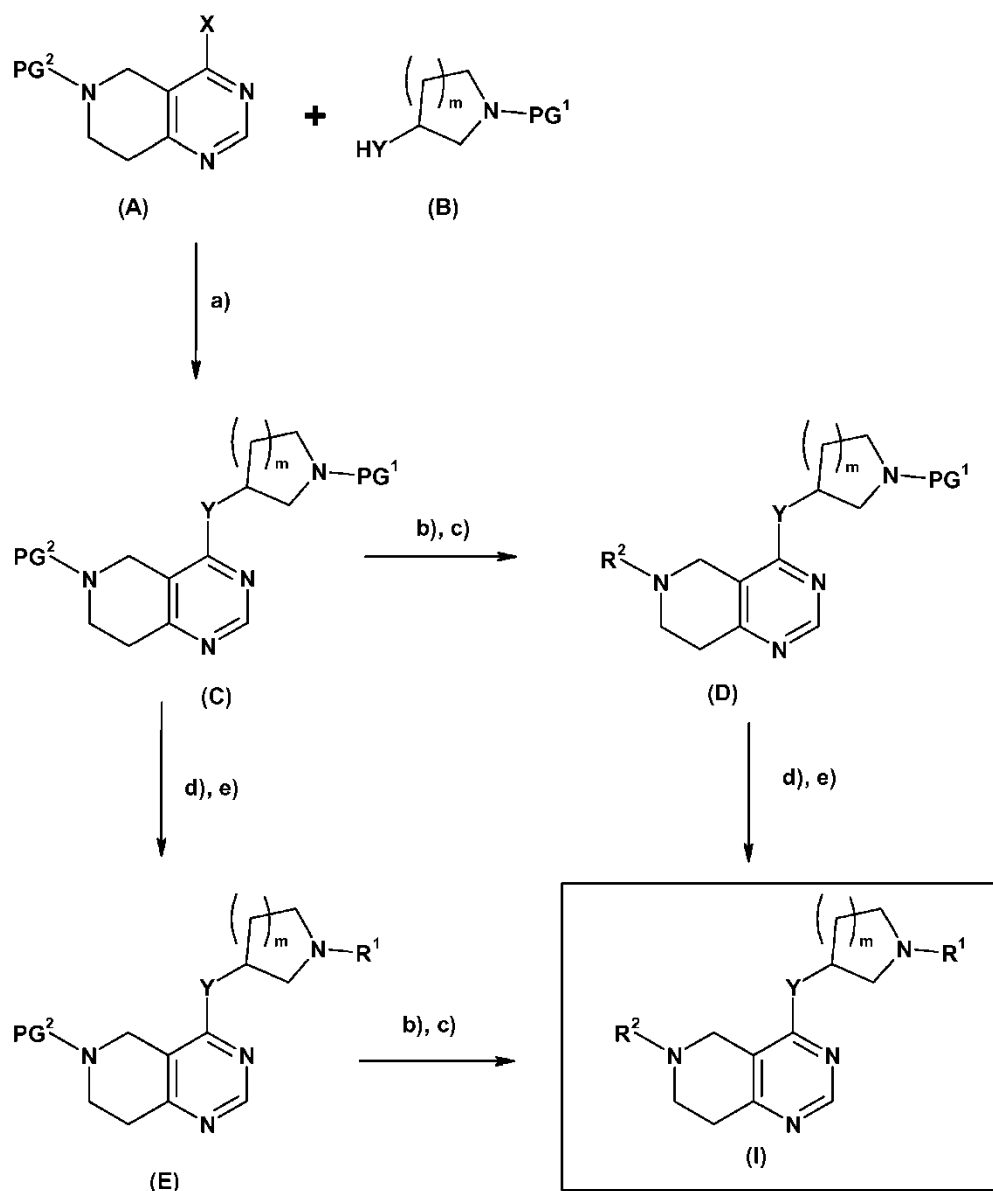
5

Oppfinnelsen vedrører i et andre aspekt produksjon av en forbindelse med formelen I. Forbindelsene med formelen I eller salter derav fremstilles ifølge prosesser kjent per se, men som ikke tidligere er beskrevet for produksjon av forbindelsene med formelen I.

10

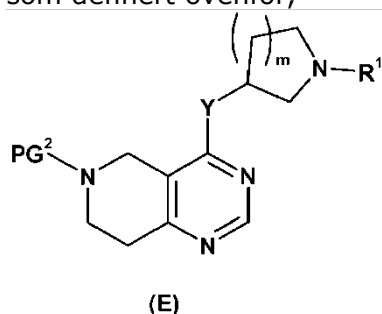
Generelle reaksjonsprosesser:

Skjema A

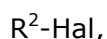


I én utførelsesform vedrører oppfinnelsen en prosess for å produsere en forbindelse med formelen I (fremgangsmåte A) omfattende trinn a,d,e,b og c.

Forbindelsen med formelen I oppnås via trinn b med å avbeskytte PG^2 fra forbindelsen med formelen (E), hvori PG^2 representerer en egnet beskyttelsesgruppe, foretrukket en benzylgruppe, og de andre substituentene er som definert ovenfor,

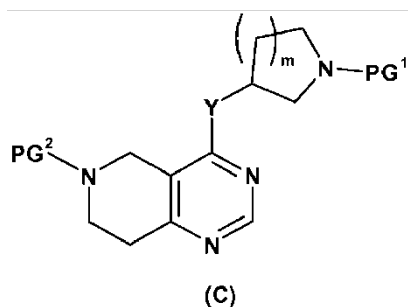


Etterfulgt av reaksjonstrinn c med



Hvori R^2 er definert ovenfor og Hal representerer halogen, særlig jod eller brom; under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en ligand slik som X-Phos, di-tert-butyl(2'-metylbifenyl-2-yl)fosfin eller 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl med en palladiumkatalysator slik som $Pd_2(dba)_3$ eller $Pd_2(dba)_3\text{-CHCl}_3$ eller $Pd(OAc)_2$, foretrukket $Pd_2(dba)_3$ med X-Phos, i nærvær av en base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller tert-BuONa i et organisk løsemiddel slik som en eter, foretrukket dioksan eller THF. Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–120 °C, foretrukket 120 °C. Reaksjonen utføres foretrukket under en inert gass slik som nitrogen eller argon.

Forbindelsen med formelen (E) fremstilles omfattende trinn d med å avbeskytte PG^1 fra forbindelsen med formelen (C), hvori PG^1 representerer en egnet beskyttelsesgruppe, f.eks. BOC, og de andre substituentene er som definert ovenfor,



etterfulgt av bindingsreaksjonstrinn e med

R^1 -Act,

5

trinn e1: hvor R^1 er $-C(O)-R^4$, hvori R^4 er definert ovenfor og Act representerer en aktiveringsgruppe eller en hydroksygruppe: Bindingsreaksjonen er en amid-, urea- eller karbamidesterformasjon. Det er mange kjente måter å fremstille amidurea eller karbamidester på. Bindingsreaksjonstrinnet kan utføres med Act som representerer en aktiveringsgruppe, foretrukket i en ett-trinns prosedyre eller med Act som representerer en hydroksygruppe som enten involverer en ett- eller to-trinns prosedyre. Eksempel på amidbindingsformasjoner finnes i Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61 (46), s. 10827–10852 og referanser anført deri. Eksempel på ureasyntese finnes i 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. Eksempel på karbamatsyntese finnes i Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65 (5), 567–602. Eksemplene tilveiebrakt heri er således ikke ment å være uttømmende, men simpelthen illustrerende;

10

15

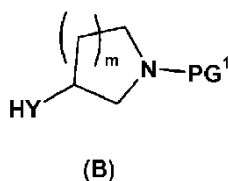
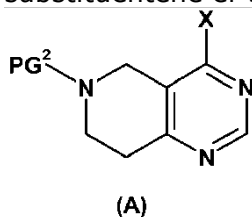
20

trinn e2: Hvor R^1 er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl og Act representerer halogen, særlig jod eller brom: Bindingsreaksjonen utføres i nærvær av en aminbase slik som N,N-diisopropyletylamin. Reaksjonen utføres i nærvær av et organisk løsemiddel eller foretrukket uten et løsemiddel under mikrobølgeoppvarming, f.eks. ved 160 °C i 20 min. Reaksjonen kan alternativt utføres under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en ligand slik som X-Phos eller 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl med en palladiumkatalysator slik som $Pd_2(dba)_3$ eller $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ eller $Pd(OAc)_2$, foretrukket $Pd_2(dba)_3$ med X-Phos i nærvær av en base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller *tert*-BuONa, i et organisk løsemiddel slik som en eter, foretrukket dioksan eller THF.

30

Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–120 °C, foretrukket 120 °C. Reaksjonen utføres foretrukket under en inert gass slik som nitrogen eller argon.

- 5 Forbindelsen med formelen (C) fremstilles omfattende trinn a med å binde en forbindelse med formelen (A), hvori PG^2 representerer en egnet beskyttelsesgruppe, f.eks. en benzylgruppe, og X representerer halogen, særlig klor, eller hydroksy; med en forbindelse med formelen (B) hvori PG^1 representerer en egnet beskyttelsesgruppe, f.eks. BOC, og de andre
- 10 substituentene er som definert ovenfor,



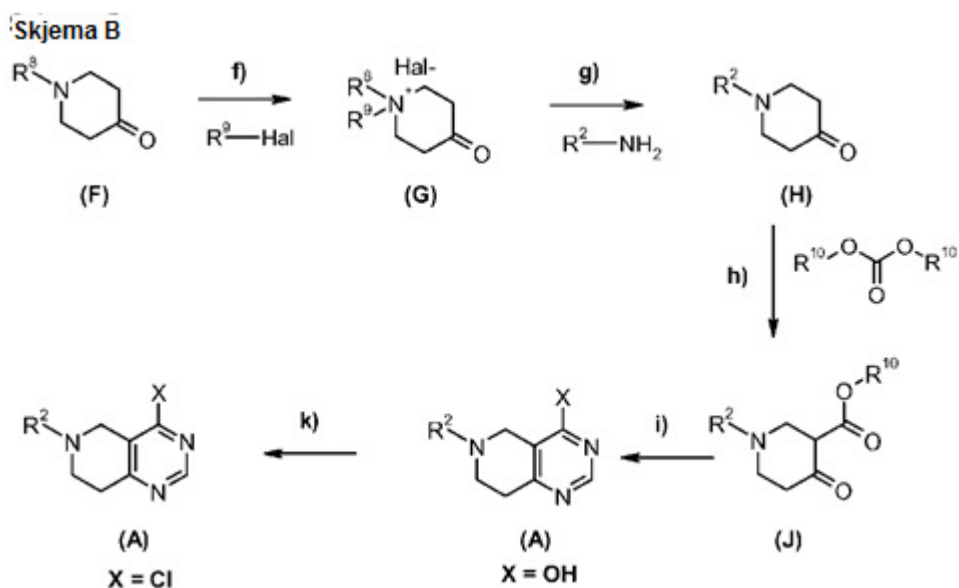
trinn a1: Hvor YH er OH og X representerer halogen: Reaksjonen skjer i nærvær av en egnet base slik som natriumhydroksid (NaH) eller kalium-t-butoksid (tBuOK) og polart organisk løsemiddel slik som THF, 2-metyltetrahydrofuran eller dioksan under inerte gassbetingelser ved romtemperatur.

trinn a2: Hvor YH er NR^3H og X representerer halogen: Reaksjonen skjer i nærvær av en egnet base slik som for eksempel kaliumkarbonat eller en egnet aminbase slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin ved forhøyet temperatur (f.eks. 120 °C) i 20–48 h. Typiske betingelser omfatter anvendelsen av 1,0 ekvivalent av en forbindelse med formelen (A), 1,0 ekvivalent av en forbindelse med formelen (B) og 1,5 ekvivalenter av basen ved 120 °C i 48 h.

trinn a3: Hvor YH er NR^3H og X representerer hydroksy: En basepromotert fosfoniumbindingsreaksjon benyttes, hvorved en forbindelse med formelen (A) i et egnet løsemiddel slik som acetonitril reageres med et fosfoniumsalt slik som benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat (BOP) i nærvær av en base slik som 1,8-diaza-7-bisyklo[5,4,0]undecen (DBU) etterfulgt av tilsetning av en forbindelse med formelen (B). Reaksjonsblandingen omrøres foretrukket ved en temperatur på 20 °C til 90 °C i 18–72 h. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass, f.eks. nitrogen eller argon. Typiske

betingelser omfatter 1 ekvivalent av en forbindelse med formelen (A), 1,0–1,5 ekvivalenter av BOP, 2,0–4,0 ekvivalenter av DBU og 2,0–3,0 ekvivalenter av en forbindelse med formelen (B) i acetonitril ved 65 °C i 72 timer under argon.

- 5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen en prosess for å produsere en forbindelse med formelen I, omfattende trinn a, d og e som definert ovenfor, med start fra en forbindelse med formelen (A) hvori PG^2 representerer R^2 (fremgangsmåte A-a).



10

Proessen for produksjon av en forbindelse med formelen (A) hvori PG^2 representerer R^2 , omfatter trinnene f, g, h, i og eventuelt k.

trinn f) Kvaternerisering av forbindelse med formelen (F), R^3 = alkyl, f.eks. benzyl, med forbindelse med generell formel R^9 -Hal, hvori R^9 representerer alkyl, særlig metyl, og Hal representerer halogen, særlig jod eller brom, under vanlig tilstand ved anvendelse av særlig aceton som organisk løsemiddel fører til dannelse av forbindelse med generell formel (G).

15

trinn g) Forbindelsen med formelen (H) fremstilles ved reaksjon av R^2 -NH₂ med forbindelsen med generell formel (G). Reaksjonen utføres ved anvendelse av en base, slik som særlig K_2CO_3 , i et organisk løsemiddel slik som særlig en 2/1-blanding av etanol og vann, og reaksjonsblandingen varmes opp ved 80–100 °C, særlig 80 °C.

20

trinn h) Forbindelsen med formelen (J) fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formelen (H) med base slik som særlig NaH og forbindelse med generell

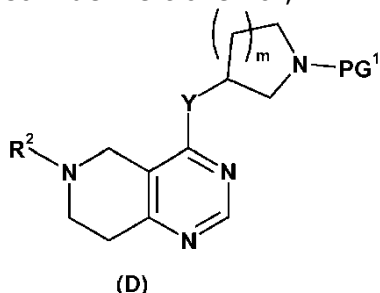
formel $(R^{10}O)_2CO$, hvori R^{10} representerer alkyl, særlig metyl. Reaksjonsblandingen omrøres under høy temperatur (90 °C).

trinn i) Forbindelsen med formelen (A), $X = OH$ fremstilles ved pyrimidinringdannelse, idet forbindelsen med formelen (J) reageres med formamidinacetat i nærvær av en base slik som natriummetoksid og i et organisk løsemiddel slik som metanol ved forhøyet temperatur slik som 90 °C i 2–18 h.

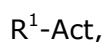
trinn k) Forbindelsen med formelen (A), $X = Cl$ fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formelen (A), $X = OH$ med fosforylchlorid i nærvær av en base slik som trietylamin i et organisk løsemiddel slik som toluen ved forhøyet temperatur slik som 100 °C i 12–18 h.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen en prosess for å produsere en forbindelse med formelen I (fremgangsmåte B) omfattende trinn a,b,c,d og e.

Forbindelsen med formelen I oppnås via trinn d med å avbeskytte PG^1 fra forbindelsen med formelen (D), hvori PG^1 representerer en egnet beskyttelsesgruppe, foretrukket en BOC-gruppe, og de andre substituentene er som definert ovenfor,



etterfulgt av reaksjonstrinn e med



trinn e1: hvor R^1 er $-C(O)-R^4$, hvori R^4 er definert ovenfor og Act representerer en aktiveringsgruppe eller en hydroksygruppe: Bindingsreaksjonen er en amid-, urea- eller karbamidesterformasjon. Det er mange kjente måter å fremstille amidurea eller karbamidester på. Bindingsreaksjonstrinnet kan utføres med Act som representerer en aktiveringsgruppe, foretrukket i en ett-trinns prosedyre eller med Act som representerer en hydroksygruppe som enten involverer en ett- eller to-trinns prosedyre. Eksempel på amidbindingsformasjoner finnes i Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61 (46), s. 10827–10852 og referanser anført deri.

Eksempel på ureasyntese finnes i 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. Eksempel på

5 karbamatsyntese finnes i Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65 (5), 567–602. Eksemplene tilveiebrakt heri er således ikke ment å være uttømmende, men simpelthen illustrerende;

trinn e2: Hvor R^1 er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl og Act representerer halogen,

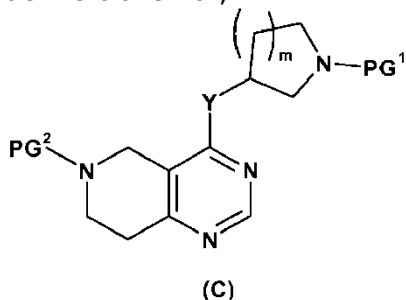
10 særlig jod eller brom: Bindingsreaksjonen utføres i nærvær av en aminbase slik som N,N-diisopropyletylamin. Reaksjonen utføres i nærvær av et organisk løsemiddel eller foretrukket uten et løsemiddel under mikrobølgeoppvarming, f.eks. ved 160 °C i 20 min. Reaksjonen kan alternativt utføres under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en slik ligand som X-Phos eller

15 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl med en palladiumkatalysator slik som $Pd_2(dba)_3$ eller $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ eller $Pd(OAc)_2$, foretrukket $Pd_2(dba)_3$ med X-Phos, i nærvær av en base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller *tert*-BuONa, i et organisk løsemiddel slik som en eter, foretrukket dioksan eller THF. Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–120 °C,

20 foretrukket 120 °C. Reaksjonen utføres foretrukket under en inert gass slik som nitrogen eller argon.

Forbindelsen med formelen (D) fremstilles omfattende trinn b med å avbeskytte PG^2 fra forbindelsen med formelen (C), hvori PG^2 representerer en egnet beskyttelsesgruppe, f.eks. en benzylgruppe, og de andre substituentene er som definert ovenfor,

25



Etterfulgt av reaksjonstrinn c med

Hvori R^2 er definert ovenfor og Hal representerer halogen, særlig jod eller brom; under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en slik ligand som X-Phos eller 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl med en palladiumkatalysator slik som $Pd_2(dba)_3$ eller $Pd_2(dba)_3-CHCl_3$ eller $Pd(OAc)_2$, foretrukket $Pd_2(dba)_3$ med X-Phos, i nærvær av en base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller tert-BuONa, i et organisk løsemiddel slik som en eter, foretrukket dioksan eller THF. Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–120 °C, foretrukket 120 °C. Reaksjonen utføres foretrukket under en inert gass slik som nitrogen eller argon.

Forbindelsen med formelen (C) fremstilles som beskrevet ovenfor for fremgangsmåte A.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen en prosess for å produsere en forbindelse med formelen I, omfattende trinn a, b og c som definert ovenfor, med start fra en forbindelse med formelen (B) hvori PG^1 representerer R^1 (fremgangsmåte B-a).

Betegnelsen "aktiveringsgruppe" som anvendt heri vedrører en gruppe som kan aktivere et karboksylsyre-, karbonsyre- eller karbamidsyrederivat, for binding med en aminenhet for å danne henholdsvis en amid-, urea- eller karbamidesterenhet. Slike grupper er klorider, eller grupper som skyldes reaksjonen av syrederivatet med et aktiveringsmiddel. Egnede aktiveringsmiddel er kjent for fagmannen. Eksempel på slike aktiveringsreagenser er karbodiimidderivater, pentafluorfenylesterderivater, triazolderivater, imidazolderivater.

"Beskyttelsesgruppe":

I fremgangsmåtene beskrevet ovenfor er funksjonelle grupper som er til stede i utgangsmaterialene, og som ikke skal delta i reaksjonen, til stede i beskyttet form om nødvendig, og beskyttelsesgrupper som er til stede, spaltes, hvorved utgangsforbindelsene også kan finnes i form av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er til stede og en reaksjon i saltform er mulig. I ytterligere eventuelt utførte prosessstrinn kan funksjonelle grupper av utgangsforbindelsene som ikke bør delta i reaksjonen, være til stede i ubeskyttet form eller kan

beskyttes for eksempel av én eller flere beskyttelsesgrupper. Beskyttelsesgruppene fjernes deretter fullstendig eller delvis ifølge én av de kjente fremgangsmåtene. Beskyttelsesgrupper og måten de introduseres og fjernes på, beskrives i for eksempel "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, og i "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. utgave, bd. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 og i Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. En karakteristikk for beskyttelsesgrupper er at de uten videre kan fjernes, dvs. uten forekomst av uønskede sekundære reaksjoner, f.eks. ved solvolyse, reduksjon, fotolyse eller alternativt under fysiologiske betingelser.

Oppfinnelsen omfatter videre hvilken som helst variant av de foreliggende fremgangsmåtene, hvor et mellomprodukt som kan oppnås i hvilken som helst fase derav, anvendes som utgangsmateriale, og de øvrige trinnene gjennomføres, eller hvor utgangsmaterialene dannes *in situ* under reaksjonsbetingelser, eller hvor reaksjonskomponentene anvendes i form av deres salter eller optisk rene antipoder.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen og mellomprodukter kan også konverteres til hverandre ifølge fremgangsmåter som er generelt kjent for fagmannen.

Mellomprodukter og sluttprodukter kan opparbeides og/eller renses ifølge standard fremgangsmåter, f.eks. ved anvendelse av kromatografiske fremgangsmåter, distribusjonsfremgangsmåter, (re-)krystallisering og lignende.

Følgende gjelder generelt alle prosesser nevnt heri. Alle prosesstrinnene nevnt ovenfor kan utføres under reaksjonsbetingelser som er kjent for fagmannen, inkludert dem nevnt spesifikt, i fravær eller, vanligvis i nærvær av løsemiddel eller fortynnere, inkludert for eksempel løsemiddel eller fortynnere som er inerte mot de anvendte reagensene og løser dem opp, i fravær eller nærvær av katalysatorer, kondenserings- eller nøytraliseringsmiddel, f.eks. ionebyttere, slik som kationebyttere, f.eks. i H⁺-form, avhengig av reaksjonsarten og/eller av reaktantene ved redusert, normal eller forhøyet temperatur, f.eks. i et temperaturområde fra ca. -100 °C til ca. 190 °C, inkludert for eksempel fra ca. -80 °C til ca. 150 °C, f.eks. fra -80 til -60 °C, ved romtemperatur, fra -20 til 40 °C eller under reflukstemperatur, under atmosfærisk trykk eller i en lukket beholder med egnet undertrykk, og/eller i en inert atmosfære, f.eks. under en argon- eller nitrogenatmosfære.

Ved alle reaksjonsstadiene kan blandinger av isomerer som dannes, separeres i de individuelle isomerene, f.eks. diastereoisomerer eller enatiomerer, eller i hvilke som helst ønskede blandinger av isomerer, f.eks. racemater eller blandinger av diastereoisomerer, f.eks. analogt med fremgangsmåtene beskrevet heri ovenfor.

5

Løsemidlene fra hvilke de løsemidlene som er egnet til hvilken som helst særlig reaksjon kan velges, inkluderer dem nevnt spesifikt eller for eksempel vann, estere, slik som lavere alkyl-lavere alkanoater, f.eks. etylacetat, etere, slik som alifatiske etere, f.eks. dietyleter, eller sykliske etere, f.eks. tetrahydrofuran eller dioksan, flytende aromatiske hydrokarboner, slik som benzen eller toluen, alkoholer, slik som metanol, etanol eller 1- eller 2-propanol, nitriler, slik som acetonitril, halogenerte hydrokarboner, slik som metylenklorid eller kloroform, syreamider, slik som dimetylformamid eller dimetylacetamid, baser, slik som heterosykliske nitrogenbaser, f.eks. pyridin eller *N*-metylpyrrolidin-2-on, karboksylsyreanhydrider, slik som lavere alkanoinisyreanhydrider, f.eks. eddikanhydrid, sykliske, lineære eller forgrenede hydrokarboner, slik som sykloheksan, heksan eller isopentan, metasykloheksan, eller blandinger av disse løsemidlene, f.eks. vandige løsninger, med mindre noe annet er angitt i beskrivelsen av prosessene. Slike løsemiddelblandinger kan også anvendes i opparbeiding, f.eks. ved kromatografi eller deling. Forbindelsene, inkludert deres salter, kan også oppnås i form av hydrater, eller deres krystaller kan for eksempel inkludere løsemiddelet som anvendes for krystallisering. Forskjellige krystallinske former kan være til stede.

10

15

20

25

Oppfinnelsen vedrører også de formene av prosessen i hvilke en forbindelse som er oppnåelig som et mellomprodukt ved hvilket som helst stadium av prosessen, anvendes som utgangsmateriale og det gjenværende prosessstrinnet utføres, eller i hvilke et utgangsmateriale dannes under reaksjonsbetingelsene eller anvendes i form av et derivat, f.eks. i en beskyttet form eller i form av et salt, eller en forbindelse som er oppnåelig ved prosessen ifølge oppfinnelsen, produseres under prosessbetingelsene og prosesseres ytterligere in situ.

30

Alle utgangsmaterialer, byggeblokker, reagenser, syrer, baser, dehydreringsmiddel, løsemiddel og katalysatorer benyttet for å syntetisere forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er enten kommersielt tilgjengelige eller kan produseres ved fremgangsmåter for organisk syntese som er kjent for fagmannen (Houben-Weyl 4. utg. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21).

35

Medlemmer av fosfoinositid-3 kinase (PI3K)-familien er involvert i cellevekst, differensiering, overlevelse, cytoskeletal remodellering og trafikken av intracellulære organeller i mange forskjellige typer av celler (Okkenhaug and Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003)).

5

Til dags dato er åtte mammalske PI3K-er identifisert, delt i tre hovedklasser (I, II og III) på grunnlag av deres genetiske sekvens, struktur, adaptermolekyler, ekspresjon, aktiveringsmåte og foretrukne substrat.

10

PI3K δ er en lipidkinase tilhørende klasse I i PI3K-familien (PI3K α , β , γ og δ) som genererer andre budbringersignaler nedstrøms av tyrosinkinasebundne reseptorer.

15

PI3K δ er en heterodimer sammensatt av et adaptorprotein og en p110 δ -katalytisk underenhet som konverterer fosfatidylinositol-4,5-bis-fosfat (PtdInsP2) til fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfat (PtdInsP3). Effektorproteiner interagerer med PtdInsP3 og utløser spesifikke signaleringsreaksjonsveier involvert i celleaktivering, differensiering, migrering og celleoverlevelse.

20

Ekspresjon av de katalytiske underenhetene p110 δ og p110 γ er foretrukket fremfor leukocytter. Ekspresjon er også observert i glatte muskelceller, myocytter og endotelceller. Til sammenligning uttrykkes p110 α og p110 β av alle celletyper (Marone et al. Biochimica et Biophysica Acta 1784:159 (2008)).

25

PI3K δ er assosiert med B-celleutvikling og -funksjon (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)).

B-celler spiller også en kritisk rolle i patogenesen av et antall autoimmune og allergiske sykdommer samt i prosessen med transplantatavstøtning (Martin and Chan, Annu. Rev. Immunol. 24:467 (2006)).

30

Kjemotakse er involvert i mange autoimmune eller inflammatoriske sykdommer, i angiogenese, invasjon/metastase, nevrodegenerering eller såroppvarming (Gerard et al. Nat. Immunol. 2:108 (2001)). Midlertidige distinktive hendelser i leukocyttmigrering som respons på kjemokiner er fullt avhengig av PI3K δ og PI3K γ (Liu et al. Blood 110:1191 (2007)).

35

PI3K α og PI3K β spiller en vesentlig rolle i opprettholdelsen av homeostase, og farmakologisk inhibering av disse molekylære målene er assosiert med cancerterapi (Maira et al. Expert Opin. Ther. Targets 12:223 (2008)).

5 PI3K α er involvert i insulinsignalering og cellulære vekstreaksjonsveier (Foukas et al. Nature 441:366 (2006)). PI3K δ -isoformselektiv inhibering forventes å unngå potensielle bivirkninger slik som hyperglykemi og metabolisme- eller vekstdysregulering.

10 Oppfinnelsen vedrører i et tredje aspekt anvendelsen av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som legemiddel. Forbindelsene med formelen I har særlig verdifulle farmakologiske egenskaper, som beskrevet heri. Oppfinnelsen tilveiebringer således:

- en forbindelse med formelen (I) som definert heri, som farmasøytisk middel / for anvendelse som farmasøytisk middel;
- 15 • en forbindelse med formelen (I) som definert heri, som medikament / for anvendelse som medikament;
- en forbindelse med formelen (I) som definert heri, for anvendelse i terapi;
- 20 • en forbindelse med formelen (I) som definert heri, for forebygging og/eller behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser som medieres av PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket ved PI3K δ -isoformens aktivitet;
- anvendelsen av en forbindelse med formelen (I) som definert heri, for produksjon av et medikament for forebygging og/eller behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser som medieres av PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket av PI3K δ -isoformens aktivitet;
- 25 • anvendelsen av en forbindelse med formelen (I) som definert heri, for forebygging og/eller behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser som medieres av PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket av PI3K δ -isoformens aktivitet;
- 30 • anvendelsen av en forbindelse med formelen I som definert heri for inhibering av PI3K-enzymene, foretrukket av PI3K δ -isoformen;
- anvendelsen av en forbindelse med formelen (I) som definert heri, for behandling av en lidelse eller sykdom valgt fra autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS, transplantatavstøtning, cancere, f.eks. av hematopoietisk opprinnelse eller faste tumorer.
- 35

- 5 • anvendelsen av en forbindelse med formelen (I) som definert heri for behandling av en lidelse eller sykdom valgt fra antistoffproduksjon, antigenpresentasjon, cytokinproduksjon eller lymfoid organgenese er unormal eller uønsket, inkludert revmatoid artritt, pemfigus vulgaris, idiopatisk trombocytopeni purpura, systemisk lupus erythematosus, multippel sklerose, myasteni gravis, Sjögrens syndrom, autoimmun hemolyttisk anemi, ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, trombotisk trombocytopeni purpura, kronisk autoimmun elveblest, allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures

10 syndrom, AMR (antistoffmediert transplantatavstøtning), B-cellemediert hyperakutt, akutt og kronisk transplantatavstøtning og cancere av hematopoietisk opprinnelse inkludert, men ikke begrenset til, multippelt myelom; akutt myelogen leukemi; kronisk myelogen leukemi; lymfocytisk leukemi; myeloidleukemi; ikke-Hodgkins lymfom; lymfomer;

15 polycytemi vera; essensiell trombocytemi; myelofibrose med myeloid metaplasi; og Waldenströms sykdom.
- 20 • anvendelsen av en forbindelse med formelen (I) som definert heri for behandling av en lidelse eller sykdom valgt fra revmatoid artritt (RA), pemfigus vulgaris (PV), idiopatisk trombocytopeni purpura (ITP), trombotisk trombocytopeni purpura (TTP), autoimmun hemolyttisk anemi (AIHA), ervervet hemofili type A (AHA), systemisk lupus erythematosus (SLE), multippel sklerose (MS), myasteni gravis (MG), Sjögrens syndrom (SS), ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, kronisk autoimmun

25 elveblest (CAU), allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, transplantatavstøtning og cancere av hematopoietisk opprinnelse.
- 30 • en fremgangsmåte for å modulere PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket PI3K δ -isoformen, hos et individ, omfattende trinnet med å administrere til et individ en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen I som definert heri;
- 35 • en fremgangsmåte for behandling av en lidelse eller sykdom mediert av PI3K-enzymene, foretrukket av PI3K δ -isoformen, omfattende trinnet med å administrere til et individ en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen (I) som definert heri;

- en fremgangsmåte for inhibering av PI3K-enzymene, foretrukket PI3K δ -isoformen, i en celle, omfattende å kontakte cellen med en virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen I som definert heri.

5 Betegnelsen "individ" som anvendt heri betyr et dyr. Dyret et typisk et pattedyr. Et individ betyr også for eksempel primater (f.eks. mennesker), kyr, sauer, geiter, hester, hunder, katter, kaniner, rotter, mus, fisk, fugler og lignende. I visse utførelsesformer er individet en primat. I enda andre utførelsesformer er individet et menneske.

10

Betegnelsen "inhibere" eller "inhibering" som anvendt heri betyr reduksjon eller suppresjon av en bestemt tilstand, et bestemt symptom eller en bestemt lidelse eller en bestemt sykdom, eller en vesentlig reduksjon i baselineaktiviteten av en biologisk aktivitet eller prosess.

15

Betegnelsen "behandle" eller "behandling" av en hvilken som helst sykdom eller lidelse i en utførelsesform som anvendt heri betyr lindring av sykdommen eller lidelsen (dvs. nedsette eller stoppe eller redusere utviklingen av sykdommen eller minst ett av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform betyr "behandle" eller "behandling" lindring eller forbedring av minst én fysisk parameter, inkludert dem som pasienten kanskje ikke merker. I enda en annen utførelsesform betyr "behandle" eller "behandling" modulering av sykdommen eller lidelsen, enten fysisk (f.eks. stabilisering av et merkbart symptom), fysiologisk (f.eks. stabilisering av en fysisk parameter) eller begge. I enda en annen utførelsesform betyr "behandle" eller "behandling" forebygging eller forsinkelse av sykdommens eller lidelsens debut eller utvikling eller progresjon.

20

25

Som anvendt heri har et individ "behov for" en behandling hvis dette individet biologisk, medisinsk eller med henblikk på livskvalitet ville hatt fordel av en slik behandling.

30

Betegnelsen "administrere" eller "administrering" av den foreliggende forbindelsen betyr tilveiebringelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og prolegemiddel derav til et individ med behov for behandling. Administrering "i kombinasjon med" ett eller flere ytterligere terapeutiske middel inkluderer samtidig (parallel) og sammenhengende administrering i hvilken som helst rekkefølge, og via hvilken som helst administreringsvei.

35

Oppfinnelsen vedrører anvendelsen av nye tetrahydro-pyrido-pyrimidinderivater for forebygging og/eller behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser som medieres av PI3K-enzymenes aktivitet.

5

Oppfinnelsen vedrører passende behandlingen, enten alene eller i kombinasjon, med én eller flere andre farmakologisk aktive forbindelser, av PI3K-relaterte sykdommer inkludert, men ikke begrenset til, autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergisk sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS, transplantatavstøtning, cancere, f.eks. av hematopoietisk opprinnelse eller faste tumorer.

10

Oppfinnelsen vedrører også behandlingen, enten alene eller i kombinasjon, med én eller flere andre farmakologisk aktive forbindelser, inkluderer fremgangsmåter for behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser i hvilke én eller flere av funksjonene av B-celler slik som antistoffproduksjon, antigenpresentasjon, cytokinproduksjon eller lymfoid organogenese er unormalt eller uønsket, inkludert revmatoid artritt, pemfigus vulgaris, idiopatisk trombocytopeni purpura, systemisk lupus erythematosus, multippel sklerose, myasteni gravis, Sjögrens syndrom, autoimmun hemolyttisk anemi, ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, trombotisk trombocytopeni purpura, kronisk autoimmun elveblest, allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, AMR (antistoffmediert transplantatavstøtning), B-cellemediert hyperakutt, akutt og kronisk transplantatavstøtning og cancere av hematopoietisk opprinnelse, inkludert, men ikke begrenset til, multippelt myelom; akutt myelogen leukemi; kronisk myelogen leukemi; lymfocytisk leukemi; myeloidleukemi; ikke-Hodgkins lymfom; lymfomer; polycytemi vera; essensiell trombocytemi; myelofibrose med myeloid metaplasia; og Waldenströms sykdom.

15

20

25

30

Oppfinnelsen inkluderer fremgangsmåter for behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser i hvilke én eller flere av funksjonene av nøytrofiler, slik som superoksid frisetting, stimulert eksocytose eller kjemoatraktiv migrering er unormalt eller uønsket, inkludert revmatoid artritt, sepsis, pulmonale eller respiratoriske lidelser slik som astma, inflammatoriske dermatoser slik som psoriasis og andre.

35

Oppfinnelsen inkluderer fremgangsmåter for behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser i hvilke én eller flere av funksjonene av basofil- og mastceller slik som kjemoatraktisk migrering eller allergen-IgE-mediert degranulering er unormal eller uønsket, inkludert allergiske sykdommer (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt) samt andre lidelser slik som KOLS, astma eller emdyssem.

Oppfinnelsen inkluderer fremgangsmåter for behandling av tilstander, sykdommer eller lidelser i hvilke én eller flere av funksjonene av T-celler slik som cytokinproduksjon eller cellemediert cytotoxiskitet er unormalt eller uønsket, inkludert revmatoid artritt, multippel sklerose, akutt eller kronisk avstøtning av cellevæv eller organtransplantater eller cancere av hematopoietisk opprinnelse.

Oppfinnelsen inkluderer videre fremgangsmåter for å behandle nevrodegenerative sykdommer, kardiovaskulære sykdommer og blodplateaggregering.

Oppfinnelsen inkluderer videre fremgangsmåter for å behandle hudsykdommer slik som porfyri cutanea tarda, polymorf lysutbrudd, dermatomyositt, solar elveblest, oral lichen planus, panniculitt, skleroderma, urtikarial vaskulitt.

Oppfinnelsen inkluderer videre fremgangsmåter for å behandle kroniske inflammatoriske sykdommer slik som sarkoidose, granuloma annulare.

I andre utførelsesformer er tilstanden eller lidelsen (f.eks. PI3K-mediert) valgt fra gruppen bestående av: polycytemi vera, essensiell trombocytemi, myelofibrose med myeloid metaplasia, astma, KOLS, ARDS, Lofflers syndrom, eosinofil lungebetennelse, parasittisk (særlig metazoan) infestasjon (inkludert tropisk eosinofili), bronkopulmonal aspergillose, polyarteritt nodosa (inkludert Churg-Strauss' syndrom), eosinofil granuloma, eosinofilrelaterte lidelser som påvirker luftveiene på grunn av legemiddelreaksjon, psoriasis, kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, alopecia areata, erythema multiforme, herpetiform dermatitt, skleroderma, vitiligo, hypersensitivitetsangiitt, elveblest, bulløs pemfigus, lupus erythematosus, pemfigus, ervervet epidermolysis bullosa, autoimmune tørrstoffer lidelser (f.eks. hemolyttisk anemi, aplastisk anemi, ren blodcelleanemi og idiopatisk trombocytopeni), systemisk lupus erythematosus, polykondritt, skleroderma, Wegeners granulomatose, dermatomyositt, kronisk aktiv hepatitt,

myasteni gravis, Steven-Johnsons syndrom, idiopatisk sprue, autoimmun inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. ulcerøs kolitt og Crohns sykdom), endokrin optalmopati, Graves sykdom, sarkoidose, alveolitt, kronisk hypersensitivitetspneumonitt, multippel sklerose, primær gallecirrhose, uveitt (anterior og posterior), interstitiell lungefibrose, psoriasisartritt, glomerulonefritt, kardiovaskulære sykdommer, aterosklerose, hypertensjon, dyp venøs trombose, slag, myokardialt infarkt, ustabil angina, tromboembolisme, pulmonal embolisme, trombolytiske sykdommer, akutt arteriell iskemi, perifere trombotiske okklusjoner og koronararteriesykdom, reperfusjonsskader, retinopati, slik som diabetisk retinopati eller hyperbar oksygenindusert retinopati og tilstander karakterisert ved forhøyet intraokulært trykk eller sekresjon av okulær vandig humor, slik som glaukom.

I en annen utførelsesform er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen nyttige i behandlingen, forebyggingen eller forbedringen av autoimmun sykdom og inflammatoriske tilstander, særlig inflammatoriske tilstander med en etiologi inkludert en autoimmun komponent slik som artritt (f.eks. revmatoid artritt, artritt chronica progrediente og artritt deformans) og revmatiske sykdommer, inkludert inflammatoriske tilstander og revmatiske sykdommer som involverer bentap, inflammatorisk smerte, spondyloarropatier inkludert ankolyserende spondylitt, Reiters syndrom, reaktiv artritt, psoriasisartritt og enterofatisk artritt, hypersensitivitet (inkludert både luftveishypersensitivitet og dermal hypersensitivitet) og allergier. Spesifikke autoimmune sykdommer for hvilke antistoffer ifølge oppfinnelsen kan anvendes, inkluderer autoimmune hematologiske lidelser (inkludert for eksempel hemolyttisk anemi, aplastisk anemi, ren blodcelleanemi og idiopatisk trombocytopeni), ervervet hemofili A, kald agglutinin sykdom, kryoglobulinemi, trombotisk trombocytopeni purpura, Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, inflammatoriske muskellidelser, polykondritt, sklerodoma, antinøyetrofil cytoplasmisk antistoffassosiert vaskulitt, IgM-mediert nevropati, opsoklonus myoklonus-syndrom, Wegeners granulomatose, dermatomyositt, kronisk aktiv hepatitt, myasteni gravis, psoriasis, Steven-Johnsons syndrom, pemfigus vulgaris, pemfigus foliacius, idiopatisk sprue, autoimmun inflammatorisk tarmsykdom (inkludert for eksempel ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og irritable tarmsyndrom), endokrin oftalmopati, Graves sykdom, sarkoidose, multippel sklerose, nevromyelitt optika, primær gallecirrose, juvenil diabetes (diabetes mellitus type I), uveitt (anterior, intermediær og posterior samt panuveitt),

keratokonjunktivitt sicca og vernal keratokonjunktivitt, interstitiell lungefibrose, psoriasisartritt og glomerulonefritt (med og uten nefrotisk syndrom, f.eks. inkludert idiopatisk nefrotisk syndrom eller nefropati med minimal endring),
 5 tumorer, inflammatorisk sykdom av hud og hornhinne, myositt, løsning av benimplantater, metabolske lidelser slik som aterosklerose, diabetes og dislipidemi.

I en annen utførelsesform er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen nyttige i behandlingen av tilstander eller lidelser valgt fra gruppen bestående av
 10 primært kutant B-cellelymfom, immunbulløs sykdom, pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, paraneoplastisk pemfigus, bulløs pemfigoid, mukøs membranpemfigoid, ervervet epidermolysis bullosa, kronisk transplantat-mot-vert-sykdom, dermatomyositt, systemisk lupus erythematosus, vaskulitt, småkarvaskulitt, hypokomplementemisk urtikarial vaskulitt, antineutrofil
 15 cytoplasmisk antistoffvaskulitt, kryoglobulinemi, Schnitzlers syndrom, Waldenströms makroglobulinemi, angioødem, vitiligo, systemisk lupus erythematosus, idiopatisk trombocytopeni purpura, multippel sklerose, kald agglutinin sykdom, autoimmun hemolyttisk anemi, antineutrofil cytoplasmisk antistoffassosiert vaskulitt, transplantat-mot-vert-sykdom, kryoglobulinemi og
 20 trombotisk trombocytopeni.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en prosess eller en fremgangsmåte for behandling av én av lidelsene eller sykdommene nevnt ovenfor, spesielt en sykdom som responderer på inhibering av PI3K-enzymene.
 25 Forbindelsene med formelen I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan administreres som sådan eller i form av farmasøytiske sammensetninger, profylaktisk eller terapeutisk, foretrukket i en mengde som er virkningsfull mot sykdommene, til et varmblodig dyr, f.eks. et menneske, som krever slik behandling, idet forbindelsene spesielt anvendes i form av farmasøytiske
 30 sammensetninger.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formelen I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som sådan eller i form av en farmasøytisk sammensetning med minst én
 35 farmasøytisk akseptabel bærer, for terapeutisk og også profylaktisk håndtering av én eller flere av sykdommene nevnt ovenfor, mediert av PI3K-enzymene.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med formelen I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt en forbindelse med formelen I som sies å være foretrukket, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for terapeutisk og også profylaktisk håndtering av én eller flere av sykdommene nevnt heri, spesielt en lidelse eller sykdom valgt fra autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS, transplantatavstøtning, cancere, f.eks. av hematopoietisk opprinnelse eller faste tumorer.

Oppfinnelsen vedrører i et fjerde aspekt farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Oppfinnelsen tilveiebringer således

- en farmasøytisk sammensetning omfattende (dvs. inneholdende eller bestående av) en forbindelse som definert heri og én eller flere bærere/eksipienter;
- en farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen I som definert heri, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere/eksipienter.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel bærer" som anvendt heri betyr alle løsemiddel, dispergeringsmiddel, overtrekk, surfaktanter, antioksidanter, konserveringsmiddel (f.eks. antibakterielle middel, antifungale middel), isotoniske middel, absorpsjonsforsinkelsesmiddel, salter, konserveringsmiddel, legemiddel, legemiddelstabilisatorer, bindere, eksipienter, desintegreringsmiddel, smøremiddel, søtningsmiddel, smakstilsetningsmiddel, fargemiddel og lignende samt kombinasjoner derav, som ville være kjent for fagmannen (se for eksempel Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utg. Mack Printing Company, 1990, s. 1289–1329). Unntatt så lenge hvilken som helst konvensjonell bærer er uforenlig med den aktive ingrediensen, er dens anvendelse i de terapeutiske eller farmasøytiske sammensetningene aktuell.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer. Den farmasøytiske sammensetningen kan formuleres for særlige administreringsveier slik som oral administrering,

parenteral administrering og rektal administrering osv. I tillegg kan de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles i en fast form (inkludert, uten begrensning, kapsler, tabletter, piller, granuler, pulvere eller stikkpiller) eller i en flytende form (inkludert, uten

5 begrensning, løsninger, suspensjoner eller emulsjoner). De farmasøytiske sammensetningene kan utsettes for konvensjonelle farmasøytiske operasjoner slik som sterilisering og/eller kan inneholde konvensjonelle inerte fortynnere, smøremiddel eller buffermiddel samt adjuvanser, slik som konserveringsmiddel, stabiliseringsmiddel, fuktemiddel, emulgeringsmiddel og buffere osv.

10 De farmasøytiske sammensetningene er typisk tabletter eller gelatinkapsler omfattende den aktive ingrediensen sammen med

a) fortynnere, f.eks. laktose, dekstrose, sukrose, mannitol, sorbitol, cellulose og/eller glysin;

15 b) smøremiddel, f.eks. silika, talk, stearinsyre, dets magnesium- eller kalsiumsalt og/eller polyetylenglykol; for tabletter også

c) bindemiddel, f.eks. magnesiumaluminiumsilikat, stivelsespasta, gelatin, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon; om ønsket

20 d) desintegreringsmiddel, f.eks. stivelser, agar, alginsyre eller dets natriumsalt, eller karbondioksidholdige blandinger, og/eller

e) absorpsjonsmiddel, fargemiddel, smakstilsetningsmiddel og søtningsmiddel.

Tabletter kan enten filmovertrekkes eller enterisk overtrekkes ifølge fremgangsmåter som er kjent i teknikken. Egnede sammensetninger for oral administrering inkluderer en virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge

25 oppfinnelsen i form av tabletter, sugetabletter, vandige eller oljeholdige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granulater, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger for oral anvendelse fremstilles ifølge hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent i teknikken for produksjon av farmasøytiske sammensetninger, og slike sammensetninger kan

30 inneholde ett eller flere middel valgt fra gruppen bestående av søtningsmiddel, smakstilsetningsmiddel, fargemiddel og konserveringsmiddel for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og velsmakende fremstillinger. Tabletter kan inneholde den aktive ingrediensen i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable eksipienter som er egnet til produksjon av tabletter. Disse eksipientene er for

35 eksempel inerte fortynnere, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmiddel, f.eks.

maisstivelse eller alginsyre; bindemiddel, f.eks. stivelse, gelatin eller akasiagummi; og smøremiddel, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene er ikke overtrukket eller overtrukket ved kjente teknikker for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i mage-tarm-kanalen og derved sikre en varig virkning over lengre tid. Et tidsforsinkelsesmateriale slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat kan for eksempel benyttes. Formuleringer for oral anvendelse kan presenteres som harde gelatinkapsler hvori den aktive ingrediensen er blandet med et inert fast fortynner, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvori den aktive ingrediensen er blandet med vann eller et oljemedium, f.eks. peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Visse injiserbare sammensetninger er vandige isotoniske løsninger eller suspensjoner, og stikkpiller fremstilles med fordel av fettholdige emulsjoner eller suspensjoner. Sammensetningene kan steriliseres og/eller inneholde adjuvanter, slik som konservering-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmiddel, løsningspromotere, salter for regulering av det osmotiske trykket og/eller buffere. De kan i tillegg også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer. Disse sammensetningene fremstilles i hvert tilfelle ifølge klassiske blandings-, granulerings- eller overtrekksmetoder og inneholder cirka 0,1–75 %, eller inneholder cirka 1–50 % av den aktive ingrediensen.

Egnede sammensetninger for transdermal administrering inkluderer en virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen med en egnet bærer. Passende bærere inkluderer absorberbare farmakologisk akseptable løsemiddel for å bistå i passering gjennom vertens hud. Transdermale innretninger er for eksempel i form av en bandasje omfattende en støttekomponent, et reservoar inneholdende forbindelsen eventuelt med bærere, eventuelt en hastighetsregulerende barriere for å administrere forbindelsen til vertens hud ved en regulert og forhåndsbestemt hastighet over en lengre periode, og middel for å feste innretningen til huden.

Egnede sammensetninger for topisk administrering, f.eks. til huden eller øynene, omfatter vandige løsninger, suspensjoner, salver, kremer, geler eller spraybare formuleringer, f.eks. for administrering ved aerosol eller lignende. Slike topiske administreringssystemer vil særlig være egnet til dermal administrering, f.eks. for behandling av hudkreft, f.eks. for forebyggende anvendelse i solkremer, lotioner, sprayer og lignende. De er således særlig egnet til anvendelse i topiske, inkludert kosmetiske, formuleringer som er velkjent i teknikken. Slike kan

inneholde løsemiddel, stabilisatorer, tonisitetsforsterkningsmiddel, buffere og konserveringsmiddel.

Som anvendt heri kan en topisk administrering også vedrøre en inhalering eller en intranasal administrering. De kan passende administreres i form av et tørt pulver (enten alene, som en blanding, f.eks. en tørr blanding med laktose, eller i en blandet komponentpartikkel, f.eks. med fosfolipider) fra en tørrpulverinhalator eller en aerosolspraypresentasjon fra en trykksatt beholder, pumpe, spray, forstøver eller nebulisator, med eller uten anvendelse av et egnet drivmiddel.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre vannfrie farmasøytiske sammensetninger og doseringsformer omfattende forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som aktive ingredienser, siden vann kan lette degradasjonen av visse forbindelser.

Vannfrie farmasøytiske sammensetninger og doseringsformer ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av vannfrie ingredienser eller ingredienser med lav fuktighet og forhold med lav fuktighet. En vannfri farmasøytisk sammensetning kan fremstilles og oppbevares slik at dens vannfrie karakter opprettholdes. Vannfrie sammensetninger emballeres følgelig ved hjelp av materialer som er kjent for å forebygge eksponering for vann slik at de kan inkluderes i egnede formuleringsanalysesett. Eksempel på egnet emballering omfatter blant annet hermetisk forseglede folier, plasttyper, enhetsdosebeholdere, f.eks. glass, gjennomtrykkspakninger og blisterpakninger.

Oppfinnelsen tilveiebringer videre farmasøytiske sammensetninger og doseringsformer som omfatter ett eller flere middel som reduserer raten ved hvilken forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som en aktiv ingrediens vil bli brutt ned. Slike middel, som heri betegnes "stabiliseringsmiddel", inkluderer, men er ikke begrenset til, antioksidanter slik som askorbinsyre, pH buffere eller saltbuffere osv.

Eksempel på fysiologisk akseptable bærere omfatter buffere slik som fosfat, citrat og andre organiske syrer, antioksidanter omfattende askorbinsyre, polypeptid med lav molekylvekt (mindre enn ca. 10 enheter), proteiner, slik som serumalbumin, gelatin eller immunglobuliner, hydrofile polymerer slik som polyvinylpyrrolidon, aminosyrer slik som glycin, glutamin, asparagin, arginin eller lysin, monosakkarider, disakkarider og andre karbohydrater omfattende glukose, mannose eller dekstriner, kelaterende middel slik som EDTA, sukkeralkoholer slik som mannitol eller sorbitol, saltdannende motioner slik som natrium og/eller

ikke-ioniske surfaktanter slik som TWEEN®, polyetylglykol (PEG) og PLURONICS®.

Egnede eksipienter/bærere kan være hvilket som helst fast, flytende, halvfast stoff eller, ved en aerosol sammensetning, gassholdig eksipient som generelt er tilgjengelig for fagmannen.

Faste farmasøytiske eksipienter inkluderer stivelse, cellulose, talkum, glukose, laktose, sukrose, gelatin, malt, ris, mel, kritt, silikagel, magnesiumstearat, natriumstearat, glyserolmonostearat, natriumklorid, skummet tørrmelk og lignende.

Flytende og halvfaste eksipienter kan velges fra glyserol, propylenglykol, vann, etanol og forskjellige oljer, inkludert dem av petroleumsopprinnelse, animalsk opprinnelse, vegetabilsk eller syntetisk opprinnelse, f.eks. peanøttolje, soyabønneolje, mineralolje, sesamolje osv. Foretrukne flytende bærere, særlig for injiserbare løsninger, inkluderer vann, saltløsning, vandig dekstrose og glykoler.

Komprimerte gasser kan anvendes for å dispergere en forbindelse med formelen (I) i aerosol form. Inerte gasser egnet til dette formålet er nitrogen, karbondioksid osv. Andre egnede farmasøytiske eksipienter og deres formuleringer beskrives i Remington's Pharmaceutical Sciences, redigert av E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18. utg., 1990).

Doseringen av den aktive ingrediensen avhenger av sykdommen som skal behandles, og arten, dens alder, vekt og individuelle tilstand, de individuelle farmakokinetiske data og administreringsmåten. Mengden av forbindelsen i en formulering kan variere innenfor det fulle området benyttet av fagmannen. Formuleringen vil typisk i vektprosent (vekt-%) inneholde fra ca. 0,01–99,99 vekt-% av en forbindelse med formelen (I) basert på den totale formuleringen, idet balansen er én eller flere egnede farmasøytiske eksipienter.

Farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse med formelen (I) som definert heri i forbindelse med minst én farmasøytisk akseptabel bærer (slik som eksipient a og/eller fortynner) kan produseres på konvensjonell måte, f.eks. ved hjelp av konvensjonell blanding, granulering, overtrekk, oppløsning eller lyofiliseringsprosesser.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for administrering til et varmblodig dyr, spesielt mennesker eller kommersielt nyttige pattedyr som lider av en sykdom, hvilke responderer på en inhibering av PI3K-enzymene, omfattende en virkningsfull kvantitet av en forbindelse med formelen I for inhibering av PI3K-enzymene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for profylaktisk eller spesielt terapeutisk håndtering av en lidelse eller sykdom valgt fra autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS, transplantatavstøtning, cancere, f.eks. av hematopoietisk opprinnelse eller faste tumorer; av et varmblodig dyr, spesielt et menneske eller et kommersielt nyttig pattedyr som krever slik behandling.

Oppfinnelsen vedrører i et femte aspekt kombinasjoner omfattende en forbindelse med formelen I og én eller flere ytterligere aktive ingredienser. Oppfinnelsen tilveiebringer således

- en kombinasjon, særlig en farmasøytisk kombinasjon, omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen I og ett eller flere terapeutisk aktive middel, f.eks. et immunsuppressivt, et immunmodulerende, antiinflammatorisk eller kjemoterapeutisk middel, f.eks. som indikert nedenfor;
- en kombinert farmasøytisk sammensetning, tilpasset for samtidig eller suksessiv administrering, omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen (I) som definert heri; terapeutisk virkningsfulle mengder av én eller flere kombinasjonspartnere, f.eks. et immunsuppressivt, immunmodulerende, antiinflammatorisk eller kjemoterapeutisk middel, f.eks. som indikert nedenfor; én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter;
- en kombinert farmasøytisk sammensetning som definert heri (i) som farmasøytisk middel, (ii) for anvendelse i behandlingen av en sykdom mediert av PI3K-enzymene, (iii) i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom mediert av PI3K-enzymene.

"Kombinasjon" betyr enten en fast kombinasjon i én doseringsenhetsform, eller et sett av deler for kombinert administrering hvor en forbindelse med formelen (I) og en kombinasjonspartner kan administreres uavhengig på samme tid eller separat innenfor tidsintervaller som spesielt tillater at kombinasjonspartnerne viser en samvirkende, f.eks. en synergistisk, effekt.

Betegnelsen "en terapeutisk virkningsfull mengde" av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen betyr en mengde av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som vil frembringe den biologiske eller medisinske responsen hos et individ, f.eks. reduksjon eller inhibering av en enzym- eller proteinaktivitet, eller forbedre symptomer, lindre tilstander, bremse eller forsinke sykdomsprogresjon, eller forebygge en sykdom osv. I én ikke-begrensende utførelsesform betyr betegnelsen "en terapeutisk virkningsfull mengde" mengden av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som, når den administreres til et individ, er virkningsfull for (1) minst delvis å lindre, inhibere, forebygge og/eller forbedre en tilstand, eller en lidelse eller en sykdom (i) mediert av dysreguleringen av PI3K delta, eller (ii) assosiert med dysreguleringen av PI3K delta, eller (iii) karakterisert ved dysregulering av PI3K delta; eller (2) reduksjon eller inhibering av aktiviteten av PI3K delta. I en annen ikke-begrensende utførelsesform betyr betegnelsen "en terapeutisk virkningsfull mengde" mengden av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som, når den administreres til en celle, et vev, et ikke-cellulært biologisk materiale eller et medium, er virkningsfull for i det minste delvis å redusere eller inhibere PI3K delta.

Forbindelsene med formelen I kan administreres som den eneste aktive ingrediensen eller i kombinasjon med, f.eks. som en adjuvans til, andre legemiddel, f.eks. immunsuppressive eller immunmodulerende middel eller andre antiflogistika, f.eks. for behandling eller forebygging av akutt eller kronisk allo- eller xenograftavstøtning eller inflammatoriske eller autoimmune lidelser, eller et kjemoterapeutisk middel, f.eks. et malign celleantiproliferativt middel. Forbindelsene med formelen I kan for eksempel anvendes i kombinasjon med en kalsineurininhibitor, f.eks. syklosporin A eller FK 506; en mTOR-inhibitor, f.eks. rapamycin, 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, biolimus-7 eller biolimus-9; en ascomycin som har immunsuppressive egenskaper, f.eks. ABT-281, ASM981 osv.; kortikosteroider; syklofosamid; azatiopren; metotreksat; leflunomid; mizoribin; mykofenolsyre eller salt; mykofenolatmofetil; 15-deoksyspergualin eller en immunsuppressiv homolog,

analog eller et derivat derav; en PKC-inhibitor, f.eks. som beskrevet i WO 02/38561 eller WO 03/82859, f.eks. forbindelsen ifølge eksempel 56 eller 70; en JAK3-kinaseinhibitor, f.eks. N-benzyl-3,4-dihydroksy-benzyliden-cyanoacetamid- α -cyano-(3,4-dihydroksy)-]N-benzylcinnamamid (tyrfostin AG 490), prodigiosin

5 25-C (PNU156804), [4-(4'-hydroksyfenyl)-amino-6,7-dimetoksykinazolin] (WHI-P131), [4-(3'-brom-4'-hydroksylfenyl)-amino-6,7-dimetoksykinazolin] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hydroksylfenyl)-amino-6,7-dimetoksykinazolin] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-metyl-3-[metyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-okso-propionitril, i fri form eller i en farmasøytisk

10 akseptabel saltform, f.eks. mono-citrat (også kalt CP-690,550), eller en forbindelse som beskrevet i WO 04/052359 eller WO 05/066156; immunsuppressive monoklonale antistoffer, f.eks., monoklonale antistoffer mot leukocyttreseptorer, f.eks. MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 eller deres ligander; andre immunmodulerende

15 forbindelser, f.eks. et rekombinant bindingsmolekyl som har minst en porsjon av det ekstracellulære domenet av CTLA4 eller en mutant derav, f.eks. en minst ekstracellulær porsjon av CTLA4 eller en mutant derav bundet til en ikke-CTLA4 proteinsekvens, f.eks. CTLA4Ig (f.eks. betegnet ATCC 68629) eller en mutant derav, f.eks. LEA29Y; adhesjonsmolekylinhibitorer, f.eks. LFA-1-antagonister, ICAM-1- eller -3-antagonister, VCAM-4-antagonister eller VLA-4-antagonister;

20 eller antihistaminer; eller antitussiva eller et bronkodilatormiddel; eller en angiotensinreseptorblokker; eller et anti-infeksiøst middel.

Hvor forbindelsene med formelen I administreres i kombinasjon med annen

25 immunsuppressiv/immunmodulerende, antiinflammatorisk, kjemoterapeutisk eller anti-infeksiøs terapi, doseringer av den samtidig administrerte immunsuppressive, immunmodulerende, antiinflammatoriske, kjemoterapeutiske eller anti-infeksiøse forbindelsen vil selvfølgelig variere avhengig av benyttet type samtidig legemiddel, f.eks. hvorvidt det er en steroid- eller en

30 kalsineurininhibitor, det spesifikke benyttede legemiddelet, tilstanden som behandles osv.

En forbindelse med formelen (I) kan også med fordel anvendes i kombinasjon med hverandre eller i kombinasjon med andre terapeutiske middel, spesielt

35 andre antiproliferative middel. Slike antiproliferative middel inkluderer, men er ikke begrenset til, aromataseinhibitorer; antiestrogener; topoisomerase I-inhibitorer; topoisomerase II-inhibitorer; mikrotubuli-aktive middel;

alkyleringsmiddel; histondeacetylaseinhibitorer; forbindelser som induserer celledifferensieringsprosesser; syklooksygenaseinhibitorer; MMP-inhibitorer; mTOR-inhibitorer; antineoplastiske antimetabolitter; platinforbindelser; forbindelser som målretter/reduserer en protein- eller lipidkinaseaktivitet og ytterligere anti-angiogene forbindelser; forbindelser som målretter, reduserer eller inhiberer aktiviteten av en protein- eller lipidfosfatase; gonadorelinagonister; antiandrogener; metioninaminopeptidaseinhibitorer; bisfosfonater; biologiske responsmodifikatorer; antiproliferative antistoffer; heparanaseinhibitorer; inhibitorer av Ras-onkogene isoformer; telomeraseinhibitorer; proteasomeinhibitorer; middel anvendt i behandlingen av hematologiske ondartetheter; forbindelser som målretter, reduserer eller inhiberer aktiviteten av Flt-3; Hsp90-inhibitorer; temozolomid (TEMODAL®); og leukovorin.

Betegnelsen "aromataseinhibitor" som anvendt heri betyr en forbindelse som inhiberer østrogenproduksjonen, dvs. konverteringen av substratene androstenedion og testosteron til henholdsvis østron og østradiol. Betegnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, steroider, spesielt atamestan, eksemestan og formestan og særlig ikke-steroider, spesielt aminoglutetimid, rogletimid, pyridoglutetimid, trilostan, testolakton, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol og letrozol. Eksemestan kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet AROMASIN. Formestan kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet LENTARON. Fadrozol kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet AFEMA. Anastrozol kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ARIMIDEX. Letrozol kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet FEMARA eller FEMAR. Aminoglutetimid kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ORIMETEN. En kombinasjon ifølge oppfinnelsen omfattende et kjemoterapeutisk middel som er en aromataseinhibitor, er særlig nyttig for behandling av hormonreseptorpositive tumorer, f.eks. brysttumorer.

Betegnelsen "antiøstrogen" som anvendt heri betyr en forbindelse som antagoniserer effekten av østrogener på østrogenreseptornivået. Betegnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, tamoksifen, fulvestrant, raloksifen og raloksifenhidroklorid. Tamoksifen kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet NOLVADEX.

Raloksifenhydroklorid kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet EVISTA. Fulvestrant kan formuleres som beskrevet i US-patentnr. 4,659,516 eller det kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet FASLODEX. En kombinasjon ifølge oppfinnelsen omfattende et kjemoterapeutisk middel som er et antiøstrogen, er særlig nyttig for behandling av østrogenreseptorpositive tumorer, f.eks. brysttumorer.

Betegnelsen "anti-androgen" som anvendt heri betyr et hvilket som helst stoff som kan inhibere de biologiske virkningene av androgene hormoner og inkluderer, men er ikke begrenset til, bicalutamid (CASODEX), som for eksempel kan formuleres som beskrevet i US-patentnr. 4,636,505.

Betegnelsen "gonadorelinagonist" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, abarelix, goserelin og goserelinacetat. Goserelin beskrives i US-patentnr. 4,100,274 og kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ZOLADEX. Abarelix kan for eksempel formuleres som beskrevet i US-patentnr. 5,843,901.

Betegnelsen "topoisomerase I-inhibitor" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, topotekan, gimatekan, irinotekan, kamptotekian og dens analoger, 9-nitrokamptotecin og det makromolekylære kamptotecinkonjugatet PNU-166148 (forbindelse A1 i WO 99/17804). Irinotekan kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet CAMPTOSAR. Topotekan kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet Hycamtin.

Betegnelsen "topoisomerase II-inhibitor" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, antrasyklinene, slik som doksorubicin, inkludert liposomal formulering, f.eks. CAELYX; daunorubicin; epirubicin; idarubicin; nemorubicin; antraknonene mitoksantron og losoksantron; og podofillotoksinene etoposid og teniposid. Etoposid kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ETOPOPHOS. Teniposid kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet VM 26-BRISTOL. Doksorubicin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ADRIBLASTIN eller ADRIAMYCIN. Epirubicin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet FARMORUBICIN. Idarubicin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ZAVEDOS. Mitoksantron kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet NOVANTRON.

Betegnelsen "mikrotubuli-aktivt middel" angår mikrotubuli-stabilisering, mikrotubuli-destabiliserende middel og mikrotubuli-polymeriseringsinhibitorer, inkludert, men ikke begrenset til, taksaner, f.eks. paklitaksel og docetaksel; vinkaalkaloider, f.eks. vinblastin, spesielt vinblastinsulfat, vinkristin, spesielt vinkristinsulfat; og vinorelbin; diskodermolider; kokisin; og epotiloner og derivater derav, f.eks. epotilon B eller D eller derivater derav. Paklitaksel kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. TAXOL. Docetaksel kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet TAXOTERE. Vinblastinsulfat kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet VINBLASTIN R.P. Vinkristinsulfat kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet FARMISTIN. Diskodermolid kan for eksempel oppnås som beskrevet i US-patentnr. 5,010,099. Det er også inkludert epotilonderivater som beskrives i WO 98/10121, US-patentnr. 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 og WO 00/31247. Spesielt foretrukket er epotilon A og/eller B.

Betegnelsen "alkylerende middel" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, syklofosamid, ifosamid, melfalan eller nitrosourea (BCNU eller Gliadel). Syklofosamid kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet CYCLOSTIN. Ifosamid kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet HOLOXAN.

Betegnelsen "histondeacetylaseinhibitorer" eller "HDAC-inhibitorer" betyr forbindelser som inhiberer histondeacetylase, og som har antiproliferativ aktivitet. Dette inkluderer forbindelser beskrevet i WO 02/22577, spesielt *N*-hydroksy-3-[4-[(2-hydroksyetyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)etyl]-amino]metyl]fenyl]-2*E*-2-propenamid, *N*-hydroksy-3-[4-[[[2-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-etyl]-amino]metyl]fenyl]-2*E*-2-propenamid og farmasøytisk akseptable salter derav. Det inkluderer videre spesielt suberoylanilidhydroksaminsyre (SAHA).

Betegnelsen "antineoplastisk antimetabolitt" inkluderer, men er ikke begrenset til, 5-fluoruracil eller 5-FU; kapecitabin; gemcitabin; DNA-demetylerende middel, slik som 5-azacytidin og decitabin; metotreksat og edatreksat; og folinsyreantagonister, slik som pemetreksed. Kapecitabin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet XELODA. Gemcitabin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet GEMZAR. Også inkludert er det

monoklonale antistoffet trastuzumab som kan administreres for eksempel i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet HERCEPTIN.

Betegnelsen "platinforbindelse" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, karboplatin, cisplatin, cisplatinum og oksaliplatin. Karboplatin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet CARBOPLAT. Oksaliplatin kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ELOXATIN.

Betegnelsen "forbindelser som retter seg mot / reduserer en protein- eller lipidkinaseaktivitet, eller en protein- eller lipidfosfataseaktivitet, eller ytterligere antiangiogene forbindelser" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, proteintyrosinkinase- og/eller serin- og/eller treoninkinaseinhibitorer eller lipidkinaseinhibitorer, f.eks.

a) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av de blodplateavlede vekstfaktorreseptorene (PDGFR), slik som forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av PDGFR, spesielt forbindelser som inhiberer PDGF-reseptoren, f.eks. et *N*-fenyl-2-pyrimidinaminderivat, f.eks. imatinib, SU101, SU6668 og GFB-111,

b) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av fibroblastvekstfaktorreseptorene (FGFR),

c) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av den insulinlignende vekstfaktorreseptoren I (IGF-IR), slik som forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av IGF-IR, spesielt forbindelser som inhiberer IGF-IR-reseptoren, slik som forbindelsene beskrevet i WO 02/092599;

d) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten til Trk-reseptortyrosinkinasefamilien;

e) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten til Axl-reseptortyrosinkinasefamilien,

f) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av c-Met-reseptoren;

g) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten til kitet/SCFR-reseptortyrosinkinasen;

h) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av C-kit-reseptortyrosinkinasene – (del av PDGFR-familien), slik som forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av c-kit-

reseptortyrosinkinasefamilien, spesielt forbindelser som inhiberer c-kit-reseptoren, f.eks. imatinib,

5 i) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av medlemmer av c-Abl-familien og deres genfusjonsprodukter, f.eks. BCR-Abl-kinase, slik som forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av c-Abl-familiemedlemmer og deres genfusjonsprodukter, f.eks. et *N*-fenyl-2-pyrimidin-aminderivat, f.eks. imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 eller PD173955 fra ParkeDavis;

10 j) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av medlemmer av PKC- og Raf-familien av serin-/treoninkinaser, medlemmer av MEK-, SRC-, JAK-, FAK-, PDK- og Ras/MAPK-familiemedlemmer, eller PI(3)-kinasefamilien, eller av den PI(3)-kinaserelaterte kinasefamilien, og/eller medlemmer av den syklinavhengige kinasefamilien (CDK) og er spesielt staurosporinderivatene beskrevet i US-patentnr. 5,093,330, f.eks. midostaurin;
15 eksempel på ytterligere forbindelser inkluderer for eksempel UCN-01; safingol; BAY 43-9006; bryostatin 1; perifosin; ilmofofin; RO 318220 og RO 320432; GO 6976; isis 3521; LY333531/LY379196; isokinolinforbindelser, slik som dem beskrevet i WO 00/09495; FTIs; PD184352; eller QAN697 (en P13K-inhibitor);

20 k) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av proteintyrosinkinaseinhibitorer, slik som forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av proteintyrosinkinaseinhibitorer, inkluderer imatinibmesylat (GLEEVEC) eller tyrfostin. Et tyrfostin er foretrukket en forbindelse med lav molekylvekt ($M_r < 1500$), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt en forbindelse valgt fra benzylidenmalonitrilklassen eller *S*-arylbenzenmaloniril- eller bisubstratkinolinklassen av forbindelser, mer spesielt
25 hvilken som helst forbindelse valgt fra gruppen bestående av tyrfostin A23/RG-50810, AG 99, tyrfostin AG 213, tyrfostin AG 1748, tyrfostin AG 490, tyrfostin B44, tyrfostin B44 (+)-enantiomer, tyrfostin AG 555, AG 494, tyrfostin AG 556, AG957 og adafostin (4-{{(2,5-dihydroksyfenyl)metyl}amino}-
30 benzosyreadamantylester, NSC 680410, adafostin; og

l) forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av den epidermale vekstfaktorfamilien av reseptortyrosinkinaser (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 som homo- eller heterodimerer), slik som forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av den epidermale vekstfaktorreseptorfamilien, er spesielt forbindelser, proteiner eller antistoffer
35 som inhiberer medlemmer av EGF-reseptortyrosinkinasefamilien, f.eks. EGF-

reseptor, ErbB2, ErbB3 og ErbB4 eller binder til EGF- eller EGF-relaterte ligander, og er særlig forbindelsene, proteinene eller de monoklonale antistoffene generisk og spesifikt beskrevet i WO 97/02266, f.eks. forbindelsen ifølge eksempel 39, eller i EP 0 564 409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0 566 226; EP 0 787 722; EP 0 837 063; US-patentnr. 5,747,498; WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 og spesielt WO 96/30347, f.eks. forbindelse kjent som CP 358774; WO 96/33980, f.eks. forbindelse ZD 1839; og WO 95/03283, f.eks. forbindelse ZM105180, f.eks. trastuzumab (HERCEPTIN), cetuksimab, iressa, tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 eller E7.6,3; og 7 HH-pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidinderivater som beskrives i WO 03/013541.

Ytterligere antiangiogene forbindelser inkluderer forbindelser med en annen mekanisme for deres aktivitet, f.eks. ikke relatert til protein- eller lipidkinaseinhibering, f.eks. talidomid (THALOMID) og TNP-470.

Forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av en protein- eller lipidfosfatase, er for eksempel inhibitorer av fosfatase 1, fosfatase 2A, PTEN eller CDC25, f.eks. okadainsyre eller et derivat derav.

Forbindelser som induserer celledifferensieringsprosesser, er for eksempel retinoinsyre, α -, γ - eller δ - tokoferol eller α -, γ - eller δ -tokotrienol.

Betegnelsen syklooksxygenaseinhibitor som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, f.eks. Coks-2-inhibitorer, 5-alkylsubstituert 2-arylamino-fenylacetinsyre og derivater, slik som celekoksib (CELEBREX), rofekoksib (VIOXX), etorikoksib, valdecoksib eller en 5-alkyl-2-arylamino-fenylacetinsyre, f.eks. 5-metyl-2-(2'-klor-6'-fluoroanilino)fenyl eddiksyre eller lumiracoksib.

Betegnelsen "bisfosfonater" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, etridon-, klodron-, tiludron-, pamidron-, alendron-, ibandron-, risedron- og zoledronsyre. "Etridonsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet DIDRONEL. "Klodronsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet BONEFOS. "Tiludronsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet SKELID. "Pamidronsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet AREDIA™. "Alendronsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet FOSAMAX. "Ibandronsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet BONDRANAT. "Risedronsyre" kan for

eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ACTONEL. "Zoledronsyre" kan for eksempel administreres i samme form som det markedsføres, f.eks. under merkenavnet ZOMETA. Betegnelsen "mTOR-inhibitorer" betyr forbindelser som inhiberer pattedyrmålet til rapamycin (mTOR), og som har antiproliferativ aktivitet, slik som sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 og ABT578.

5

Betegnelsen "heparanaseinhibitor" som anvendt heri betyr forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer heparinsulfatdegradasjon. Betegnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, PI-88.

10

Betegnelsen "biologisk responsmodifikator" som anvendt heri betyr et lymfokin eller interferoner, f.eks. interferon γ .

Betegnelsen "inhibitor av Ras-onkogene isoformer", f.eks. H-Ras, K-Ras eller N-Ras, som anvendt heri betyr forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer den onkogene aktiviteten av Ras, f.eks. en "farnesyltransferaseinhibitor", f.eks. L-744832, DK8G557 eller R115777 (Zarnestra).

15

Betegnelsen "telomeraseinhibitor" som anvendt heri betyr forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av telomerase. Forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av telomerase, er spesielt forbindelser som inhiberer telomerasereseptoren, f.eks. telomestatin.

20

Betegnelsen "metioninaminopeptidaseinhibitor" som anvendt heri betyr forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av metioninaminopeptidase. Forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av metioninaminopeptidase, er for eksempel bengamid eller et derivat derav.

25

Betegnelsen "proteasominhibitor" som anvendt heri betyr forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av proteasom. Forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av proteasomet, inkluderer for eksempel PS-341 og MLN 341.

30

Betegnelsen "matrisemetalloproteinaseinhibitor" eller "MMP-inhibitor" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, kollagenpeptidomimetiske og ikke-peptidomimetiske inhibitorer, tetrasyklinderivater, f.eks. den hydroksamatpeptidomimetiske inhibatoren batimastat og dens oralt biotilgjengelige analog marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B eller AAJ996.

35

Betegnelsen "middel anvendt i behandlingen av hematologiske ondartetheter" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, FMS-aktige

tyrosinkinaseinhibitorer, f.eks. forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av FMS-lignende tyrosinkinasereseptorer (Flt-3R), interferon, 1-b-D-arabinofuransylcytosin (ara-c) og bisulfan, og ALK-inhibitorer, f.eks. forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer anaplastisk lymfomkinase.

Forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer aktiviteten av FMS-lignende tyrosinkinasereseptorer (Flt-3R), er spesielt forbindelser, proteiner eller antistoffer som inhiberer medlemmer av Flt-3R-reseptorkinasefamilien, f.eks. PKC412, midostaurin, et staurosporinderivat, SU11248 og MLN518.

Betegnelsen "HSP90-inhibitorer" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer den iboende ATPase-aktiviteten av HSP90, degraderer, retter seg mot, reduserer eller inhiberer HSP90-klientproteinene via ubikitinproteasomreaksjonsveien. Forbindelser som retter seg mot, reduserer eller inhiberer den iboende ATPase-aktiviteten av HSP90, er spesielt forbindelser, proteiner eller antistoffer som inhiberer ATPase-aktiviteten av HSP90, f.eks. 17-allylamino,17-demetoksygeldanamycin (17AAG), et geldanamycinderivat, andre geldanamycinrelaterte forbindelser, radikol- og HDAC-inhibitorer.

Betegnelsen "antiproliferative antistoffer" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituksimab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) og 2C4-antistoff. Antistoffer betyr for eksempel intakte monoklonale antistoffer, polyklonale antistoffer, multispesifikke antistoffer dannet fra minst to intakte antistoffer og antistoffragmenter så lenge de viser ønsket biologisk aktivitet.

For behandling av akutt myeloidleukemi (AML) kan forbindelser med formelen (I) anvendes i kombinasjon med standard leukemiterapier, spesielt i kombinasjon med terapier anvendt for behandling av AML. Forbindelser med formelen (I) kan særlig administreres i kombinasjon med for eksempel farnesyltransferaseinhibitorer og/eller andre legemiddel som er nyttige for behandling av AML, slik som daunorubicin, adriamycin, Ara-C, VP-16, teniposid, mitoksantron, idarubicin, karboplatinum og PKC412.

Strukturen til de aktive ingrediensene identifisert av kodennummer, generisk navn eller handelsnavn kan tas fra den aktuelle utgaven av standardkompendiet "The Merck Index" eller fra databaser, f.eks. Patents International, f.eks. IMS World Publications.

Forbindelsene ovenfor, som kan anvendes i kombinasjon med en forbindelse med formelen (I), kan fremstilles og administreres som beskrevet i teknikken, slik som i dokumentene nevnt ovenfor.

5 En forbindelse med formelen (I) kan også med fordel anvendes i kombinasjon med kjente terapeutiske prosesser, f.eks. administrering av hormoner eller spesielt stråling.

En forbindelse med formelen (I) kan særlig anvendes som et radiosensibiliserende middel, spesielt for behandling av tumorer som viser dårlig sensitivitet for radioterapi.

10 "Kombinasjon" betyr enten en fast kombinasjon i én doseringsenhetsform, eller et sett av deler for kombinert administrering hvor en forbindelse med formelen (I) og en kombinasjonspartner kan administreres uavhengig på samme tid eller separat innenfor tidsintervaller som spesielt tillater at kombinasjonspartnerne viser en samvirkende, f.eks. en synergistisk, effekt eller

15 hvilken som helst kombinasjon derav. Betegnelsene "samtidig administrering" eller "kombinert administrering" eller lignende som anvendt heri er ment å omfatte administrering av den valgte kombinasjonspartneren til et enkelt individ med behov for det (f.eks. en pasient), og er ment å inkludere behandlingsregimer i hvilke midlene ikke nødvendigvis administreres ved samme

20 administreringsvei eller på samme tidspunkt. Betegnelsen "farmasøytisk kombinasjon" som anvendt heri betyr et produkt som kommer av blandingen eller kombinasjonen av mer enn én aktiv ingrediens, og inkluderer både faste og ikke-faste kombinasjoner av den aktive ingrediensen. Betegnelsen "fast kombinasjon" betyr at de aktive ingrediensene, f.eks. en forbindelse med

25 formelen I og en kombinasjonspartner, begge administreres til en pasient samtidig i form av en enkelt enhet eller dosering. Betegnelsen "ikke-fast kombinasjon" betyr at begge de aktive ingrediensene, f.eks. en forbindelse med formel (I) og en kombinasjonspartner, administreres til en pasient som separate enheter enten samtidig eller suksessivt uten spesifikke tidsbegrensninger, hvori

30 slik administrering tilveiebringer terapeutisk virkningsfulle nivåer av de to forbindelsene i pasientens kropp. Sistnevnte gjelder også for blandingsterapi, f.eks. administrering av tre eller flere aktive ingredienser.

Forsøksdetaljer:

Så lenge produksjonen av utgangsmaterialene ikke er særlig beskrevet, er forbindelsene kjent eller kan fremstilles analogt med fremgangsmåter som er kjent i teknikken eller som beskrevet nedenfor.

- 5 Følgende eksempel er ment å illustrere oppfinnelsen uten noen som helst begrensning.

Forkortelser:

- | | |
|----|--|
| 10 | AcOH eddiksyre
aq vandig
Ar aryl
BOC <i>tert</i> -butyl-karbonat
BOP benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat |
| 15 | br.s. bred singlett
CDCl ₃ kloroform-d
CDI 1,1'-karbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂ diklormetan
CH ₃ CN acetonitril |
| 20 | Cs ₂ CO ₃ cesiumkarbonat
d doblett
dd dublett av dubletter
DIPEA <i>N</i> -etyldiisopropylamin
DME 1,4-dimetoksyetan |
| 25 | DMF <i>N,N</i> -dimetylformamid
DBU 1,8-diaza-7-bisyklo[5,4,0]undecen
DMSO dimetylsulfoksid
dt dublett av tripletter
EDC 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid |
| 30 | ekv. ekvivalent
EtOAc etylacetat
FCC flashkolonnekromatografi
h time
HBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumheksafluorfosfat |
| 35 | HCl saltsyre
HOBT benzotriazol-1-ol |

	HPLC høytrykksvæskerkromatografi
	HT høy gjennomstrømning
	H ₂ O vann
	Hyflo Hyflo-supercellemedium
5	Isolute® SCX-2-polymerstøttet makroporøst sulfonsyrepolystyren
	K kelvin
	K ₂ CO ₃ kaliumkarbonat
	LC væskerkromatografi
	M molar
10	MeCN acetonitril
	MeOD metanol-d ₄
	MeOH metanol
	2-me-THF 2-metyltetrahydrofuran
	MgSO ₄ magnesiumsulfat
15	MHz megahertz
	MS massespektroskopi
	m multiplott
	mBar millibar
	ml milliliter
20	mm millimeter
	mM millimolar
	min. minutt
	mw mikrobølge
	NaOH natriumhydroksid
25	Na ₂ SO ₄ natriumsulfat
	NaHCO ₃ natriumhydrogenkarbonat
	NaO ^t Bu natrium- <i>tert</i> -butoksid
	NEt ₃ trietylamin
	NH ₃ ammoniakk
30	NH ₄ OH-konsentrert løsning av ammoniakk i vann som har en egenvekt på 0,88
	NMP N-metylpyrrolidinon
	NMR nukleærmagnetisk resonans
	OBD optimal sjiktdensitet
	Pd(OAc) ₂ palladiumacetat
35	Pd(OH) ₂ /C palladiumhydroksid på karbon
	Pd ₂ (dba) ₃ tris(dibenzylidenacetone)dipalladium
	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ tris(dibenzylidenacetone)dipalladiumkloroformkompleks

PL-HCO₃ MP-polymerstøttet makroporøst hydrogenkarbonatpolystyren

PL-SO₃H MP-polymerstøttet makroporøst sulfonsyrepolystyren

rt romtemperatur

Rt retensjonstid

5 s singulett

SCX-2 polymerstøttet makroporøst sulfonsyrepolystyren

t triplett

TBME *tert*-butylmetyleter

tBuOK kalium-*tert*-butoksid

10 *tert*-BuONa natrium-*tert*-butoksid

TFA trifluoreddiksyre

TH F tetrahydrofuran

UPLC ultraytelsevæskeskromatografi

X-Phos disykloheksyl(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin

15

Anvendt mikrobølgeutstyr er en Biotage Initiator[®]

Alle forbindelser gis navn ved anvendelse av anvendte AutoNom.

20 **LCMS-fremgangsmåter:**

25 LC-fremgangsmåte 1 (Rt ⁽¹⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Agilent HPLC-system med en Ascentis[®] Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + 0,05 % maursyre + 3,75 mM ammoniumacetat) / (CH₃CN + 0,04 % maursyre) 90/10 til 5/95 over 3,7 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

30 LC-fremgangsmåte 2 (Rt ⁽²⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Agilent HPLC-system med en Ascentis[®] Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + 0,05 % maursyre + 3,75 mM ammoniumacetat) / (CH₃CN + 0,04 % maursyre) 95/5 til 5/95 over 3,7 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

35

LC-fremgangsmåte 3 (Rt ⁽³⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Agilent HPLC-system med en Ascentis® Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + 0,05 % maursyre + 3,75 mM ammoniumacetat) / (CH₃CN + 0,04 % maursyre) 99/1 over 0,5 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning, deretter 99/1 til 5/95 over 1,7 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

LC-fremgangsmåte 4 (Rt ⁽⁴⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Agilent HPLC-system med en Ascentis® Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + 0,05 % maursyre + 3,75 mM ammoniumacetat) / (CH₃CN + 0,04 % maursyre) 90/10 til 5/95 over 1,7 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

LC-fremgangsmåte 5 (Rt ⁽⁵⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Agilent HPLC-system med en Ascentis® Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + 0,05 % TFA) / (CH₃CN + 0,04 % TFA) 95/5 til 5/95 over 3,7 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

LC-fremgangsmåte 6 (Rt ⁽⁶⁾): Reaksjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Agilent HPLC-system med en Ascentis® Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + TFA) / (CH₃CN+0,04 % TFA) 99/1 over 0,5 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 99/1 til 5/95 over 1,7 min og 1,2 ml/min som løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

LC-fremgangsmåte 7 (Rt ⁽⁷⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Waters Agilent HPLC-system med en Ascentis® Express-kolonne C18 30 x 2,1 mm, 2,7 µm (Supelco) som påførte en gradient (H₂O + 0,05 % TFA) / (CH₃CN + 0,04 % TFA) 90/10 til 5/95 over 1,7 min og 1,2 ml/min som

løsemiddelstrømning og deretter 5/95 over 0,7 min med 1,4 ml/min som løsemiddelstrømning og 40 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

- 5 LC-fremgangsmåte 8 (Rt ⁽⁸⁾): Retensjonstidene (Rt) ble oppnådd på et Waters HPLC alliance-HT-system med en XTerra-kolonne MS C18, 50 x 4,6 mm ,5 µm, omvendt fase, som påførte en gradient (H₂O+0,1 % TFA) / (CH₃CN + 0,1 % TFA) 95/5 til 0/100 over 8,0 min og 2,0 ml/min som løsemiddelstrømning og 45 °C for ovnstemperatur. Detekteringsfremgangsmåte UV 220–400 nm – MS.

10

Rensingsfremgangsmåte:

Forberedende Gilson HPLC med omvendt fase

15

- Fremgangsmåte A: Kolonne SunFire prep. C18 OBD 5 µm, 30 x 100 mm fra Waters, med H₂O + 0,1 % TFA og acetonitril + 0,1 % TFA som mobil fase. Detekteringfremgangsmåte UV 220–400 nm
- Fremgangsmåte B: Kolonne Atlantis prep. T3 OBD 5 µm, 30 x 150 mm fra Waters, med H₂O + 0,1 % TFA og acetonitril + 0,1 % TFA som mobil fase. Detekteringfremgangsmåte UV 220–400 nm
- Fremgangsmåte C: Kolonne XTerra RP18 OBD 5 µm, 19 x 50 mm fra Waters, med H₂O + 0,1 % TFA og acetonitril + 0,1 % TFA som mobil fase. Detekteringfremgangsmåte UV 220–400 nm

20

25

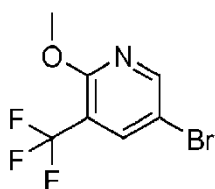
Røntgenpulverdiffraksjon

Instrumentering:

Fremgangsmåte X1	
Instrument	Bruker AXS, D8 Advance
Stråling	CuKα (30 kV, 40 mA)
Detektor	PSD (Vantec)-detektor

Fremgangsmåte X1	
Skanningsområde:	2°–40° (2 teta-verdi)
Fremgangsmåte X2	
Instrument	Bruker D8 GADDS Discover
Stråling	CuK α (40 kV, 40 mA)
Detektor	HI-STAR områdedetektor
Skanningsområde:	6°–40° (2 teta-verdi)

Fremstilling av mellomliggende forbindelser



5

Mellomprodukt 1: 5-brom-2-metoksy-3-trifluormetyl-pyridin

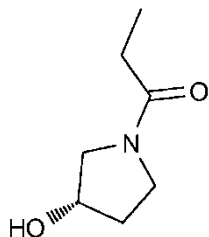
I 2-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin (20,0 g, 113,0 mmol) og 1,3-dibrom-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (43,6 g, 152,0 mmol) ble det tilsatt TFA (80 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h under argon. TFA ble fjernet *in vacuo* (50 mbar, 45 °C), og resten ble suspendert i tert-butylmetyleter (200 ml). Det resulterende fargeløse tørrstoffet ble fjernet ved filtrering og vasket med tert-butylmetyleter (50 ml). Filtratet ble konsentrert *in vacuo* og suspendert i EtOAc (50 ml). Det uløselige fargeløse tørrstoffet ble fjernet ved filtrering og vasket med EtOAc (50 ml). Filtratet ble konsentrert *in vacuo* og fortynnet med heptan / tert-butylmetyleter (5/1, 20 ml), og det uløselige fargeløse tørrstoffet ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel med heptan / EtOAc, 100/0 til 90/10. Det ubearbeidede produktet ble filtrert gjennom en plugg av NaHCO₃ (20 g), og filtratet ble fordampet *in vacuo* for å gi en gylden olje (27,9 g). Oljen ble løst opp i heptaner (20 ml) og renset ved filtrering gjennom en plugg av silikagel (80 g) og eluering med heptan for å gi 5-brom-2-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin som

10

15

20

en fargeløs olje (22,5 g, 74 % utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ ppm 4,03 (s, 3 H) 7,95 (d, 1 H) 8,4 (d, 1 H).



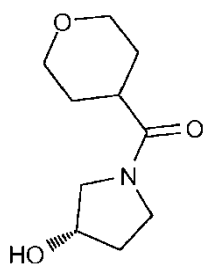
Mellomprodukt 2: 1-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on

5

(S)-pyrrolidin-3-ol (10,0 g, 81,0 mmol), trietylamin (23,6 ml, 170,0 mmol) og CH_2Cl_2 (150 ml) ble kombinert i en pæreformet kolbe for å gi en beige suspensjon. Blandingen ble kjølt til $-10\text{ }^\circ\text{C}$, og propionylklorid (7,06 ml, 81,0 mmol) ble dryppet inn over 15 min ved opprettholdelse av temperaturen på mellom -10 til $0\text{ }^\circ\text{C}$. Den resulterende beige suspensjonen ble omrørt i 2 h ved $0\text{ }^\circ\text{C}$. MeOH (9,8 ml) ble tilsatt, og blandingen ble varmet opp til romtemperatur og deretter omrørt i 1 h for å gi en brun løsning. Blandingen ble fordampet *in vacuo* for å gi en beige rest som ble omrørt i dietyleter (200 ml) og filtrert. Filtratet ble fordampet *in vacuo* for å gi 1-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on som en gul olje (11,23 g, 95 % utbytte) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ ppm 0,92–1,02 m, 3 H) 1,67–1,97 (m, 2 H) 2,13–2,28 (m, 2 H) 3,18–3,52 (m, 4 H) 4,17–4,32 (m, 1 H) 4,85–4,97 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=144,0$

10

15



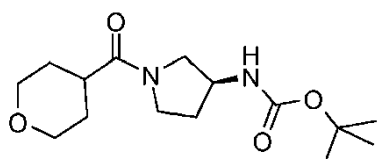
20

Mellomprodukt 3: ((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

(S)-pyrrolidin-3-olhydrokloridet (3,69 g, 29,9 mmol) og trietylaminet (6,65 g, 9,16 ml, 65,7 mmol) ble tilsatt til CH_2Cl_2 (15 ml). Suspensjonen ble kjølt ved $\sim 3\text{ }^\circ\text{C}$. I denne blandingen ble en løsning av tetrahydro-pyran-4-karbonylklorid

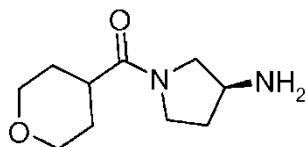
25

(4,67 g, 29,9 mmol) i CH_2Cl_2 (15 ml) tilsatt langsomt. Den resulterende reaksjonsblanding ble deretter omrørt i 1,5 h ved 3–10 °C. Reaksjonsblanding ble deretter konsentrert for å gi et pulver. I dette pulveret ble det tilsatt EtOAc (100 ml). Tørrstoffet ble filtrert og vasket med EtOAc. Det gjenvunne filtratet ble deretter konsentrert for å gi ((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon som et beige pulver. (6,77 g, 98 % utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4 , 298 K): δ ppm 1,59–2,15 (m, 6 H) 2,69–2,86 (m, 1 H) 3,43–3,75 (m, 6 H) 3,94–4,00 (m, 2 H) 4,37–4,48 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 199,9$, $\text{Rt}^{(6)} = 0,86$ min



Mellomprodukt 4: [(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre-tert-butylester

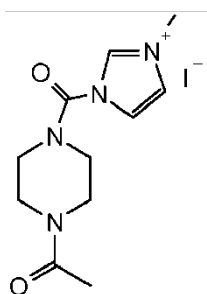
I en kraftig omrøringsløsning av tetrahydro-2H-pyran-4-karbonylklorid (0,455 g, 3,06 mmol) i CH_2Cl_2 (10 ml) ble det samtidig porsjonsvis tilsatt mettet NaHCO_3 (aq) (10 ml) og en løsning av (S)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre-tert-butylesteren (570 mg, 3,06 mmol) ved romtemperatur. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 3 h. Det organiske sjiktet ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør, konsentrert *in vacuo* og rensset ved flashkromatografi på silikagel med CH_2Cl_2 / MeOH for å gi [(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre-tert-butylester som en fargeløs gummi (0,623 g, 68 % utbytte) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,6$, $\text{Rt}^{(7)} = 0,73$ min.



Mellomprodukt 5: (S)-3-amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

I (S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 4**) (0,623 g, 2,09 mmol) i CH_2Cl_2 (2,0 ml) ble det

tilsatt TFA (2,0 ml), og den resulterende blandingen sto ved romtemperatur i 8 h. Fordampet *in vacuo* og eluert gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluert med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi [(S)-3-amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon som et fargeløst tørrstoff (0,34 g, 82 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 199,0, Rt ⁽³⁾ = 0,1 min.

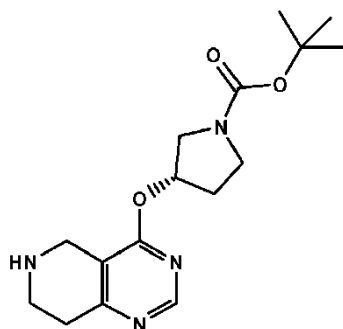


Mellomprodukt 6: 3-(4-acetyl-piperazin-1-karbonyl)-1-metyl-3H-imidazol-3-iumjodid

10

1-(piperazin-1-yl)etanon (143 mg, 1,12 mmol) og CDI (199 mg, 1,23 mmol) ble reflukset i THF (10 ml) under argon over natten. Kjølt til romtemperatur, fortynnet med CH₂Cl₂ (20 ml) og vann (5 ml), og det organiske sjiktet ble filtrert gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Løst opp i acetonitril (5 ml) i et hetteglass, og metyljodid (0,279 ml, 4,46 mmol) ble tilsatt. Hetteglasset ble kapslet og satt ved romtemperatur i 24 h. Løsemiddelet ble fordampet *in vacuo*, og resten ble tritureret med heptan / EtOAc, 10/1 (10 ml) for å gi 3-(4-acetyl-piperazin-1-karbonyl)-1-metyl-3H-imidazol-3-iumjodid som en fargeløs gummi (400 mg), hvilket ble anvendt uten ytterligere rensing.

15



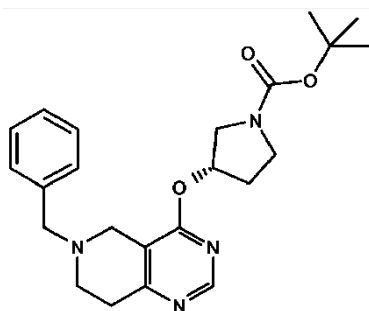
20

Mellomprodukt 7: (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylyse-tert-butylester

$\text{Pd}(\text{OH})_2 / \text{C}$ (1,2 g, 1,71 mmol) ble skyllet med argon, (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (10,95 g, 26,7 mmol) løst opp i metanol (25 ml) ble tilsatt etterfulgt av tilsetning av ammoniumformat (1,68 g, 26,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble
 5 reflukset i 1 h, kjølt til romtemperatur, filtrert gjennom en Celite-pute og konsentrert under vakuum. Rensing ved flashkromatografi på silikagel (CH_2Cl_2 deretter TBME deretter TBME/MeOH 100/0 til 90/10 deretter TBME/MeOH/ NH_4OH 85/15/5) ga (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (7,39 g, 87 % utbytte) som en gul
 10 klebrig olje. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , 298 K) 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: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321,2$, $\text{Rt}^{(2)} = 0,87$ min

15 **Alternativ syntese for mellomprodukt 7:**

$\text{Pd}(\text{OH})_2 / \text{C}$ (1,54 g, 2,2 mmol) ble skylt med nitrogen, (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (8,5 g, 20,67 mmol) løst opp i metanol (50 ml) ble tilsatt etterfulgt av
 20 tilsetning av trietylammmoniumformat (7,9 g, 53,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble reflukset i 1 h, kjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en Celite-pute, og filtratet ble delt mellom 2-Me-THF (50 ml) og vann (20 ml). Den øvre organiske fasen ble samlet, og den nedre vandige fasen ble reekstrahert med 2-Me-THF (10 ml). Alle de organiske sjiktene ble kombinert og konsentrert under vakuum
 25 for å tilveiebringe (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (6,2 g, 94 % utbytte) som en gul gummi.

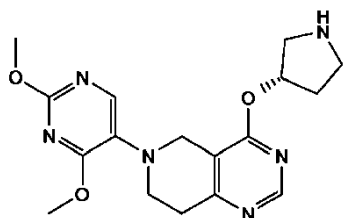


***(S)*-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester**

I en løsning av (*S*)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,94 g, 5,01 mmol) i THF (20 ml) ble det under argon tilsatt NaH (0,23 g, 5,78 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 25 min, og deretter ble 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (1 g, 3,85 mmol) tilsatt, og omrøringen fortsatt ved romtemperatur i 4 h. Blandingen ble bråkjølt med H₂O og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske sjiktet ble filtrert og fordampet til tørrhet. Rensing ved flashkromatografi på silikagel (heptaner / etylacetat, 1/1) ga (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylesteret (1,35 g, 85 % utbytte) som en gul gummi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) 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, 5 H) 8,56 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 411,6, Rt ⁽⁷⁾ = 1,00 min

Alternativ syntese for (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

I en løsning av (*S*)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (6,21 g, 33,16 mmol) og 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (9 g, 34,65 mmol) i 2-Me-THF (100 ml) ble det under nitrogen tilsatt tBuOK (8,17 g, 72,95 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 25 min. Blandingen ble bråkjølt med H₂O. Det organiske sjiktet ble vasket med saltlake. Den resulterende organiske løsningen ble konsentrert in vacuo for å gi (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (12,6 g, 89 % utbytte) som en gul gummi.



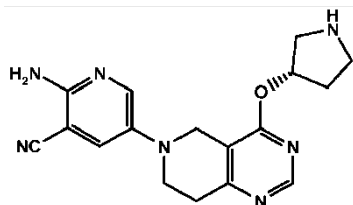
Mellomprodukt 8: 6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

5-brom-2,4-dimetoksy-pyrimidin (89 mg, 0,41 mmol), X-Phos (46 mg, 0,09 mmol) bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (29 mg, 0,03 mmol), cesiumkarbonat (203 mg, 0,62 mmol) ble kombinert og skylt 10 min med argon.

5 I denne blandingen ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (100 mg, 0,31 mmol) i dioksan (4 ml), hetteglasset ble kopslet, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 120 °C i 4,5 h. Blanding ble kjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en Celite-pute. Filtratet ble fortynnet med EtOAc (20 ml) og vasket med mettet NaHCO₃ (aq) (10 ml), saltlake (10 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vacuo*. Løst opp i dioksan (4 ml) og tilsatt i et hetteglass inneholdende 5-brom-2,4-dimetoksy-pyrimidin (89 mg, 0,41 mmol), X-Phos (46 mg, 0,09 mmol) tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (29 mg, 0,03 mmol), cesiumkarbonat (203 mg, 0,62 mmol). Hetteglasset ble kopslet, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 120 °C i 4,5 h. Blanding ble kjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en Celite-pute. Filtratet ble fortynnet med EtOAc (20 ml) og vasket med mettet NaHCO₃ (aq) (10 ml) deretter saltlake (10 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vacuo* for å gi (S)- 3-(6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester, hvilket ble anvendt uten ytterligere rensing. (S)- 3-(6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester ble løst opp i CH₂Cl₂ (2,0 ml), og TFA ble tilsatt (1 ml). Den resulterende blanding ble omrørt i 30 min ved romtemperatur.

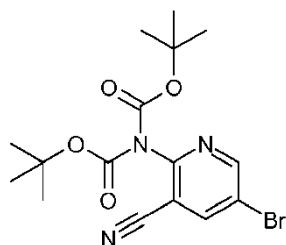
25 Reaksjonsblanding ble konsentrert *in vacuo*. Rensing ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved PL-HCO₃-patron og lyofilisering ga 6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin som et gult pulver (11 mg, 10 % utbytte over 2 trinn). LCMS: [M+H]⁺= 359,1, Rt⁽²⁾= 0,79 min

30



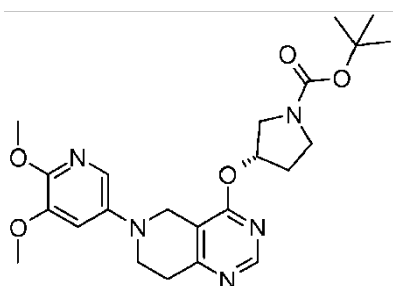
Mellomprodukt 9: 2-amino-5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]nikotinonitril

(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (84 mg, 0,263 mmol), imidodikarbonsyre, 2-[5-brom-3-(cyano)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimetyletyl)ester (115 mg, 0,289 mmol), X-Phos (376 mg, 0,079 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (24 mg, 0,026 mmol), cesiumkarbonat (171 mg, 0,526 mmol) ble kombinert i et hetteglass og skylt 10 min med argon. I denne blandingen ble det tilsatt dioksan (4,0 ml), hetteglasset ble kapslet, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 120 °C i 1,5 h. Reaksjonen ble kjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en Celite-pute, og filtratet ble fortynnet med EtOAc (20 ml) og vasket med mettet NaHCO₃ (aq) (10 ml) og saltlake (10 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vacuo* for å gi (S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-(cyano)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karboksylat, hvilket ble anvendt uten ytterligere rensing. (S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-(cyano)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karboksylat ble løst opp i CH₂Cl₂ (2,0 ml), og TFA ble tilsatt (1 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble konsentrert *in vacuo*. Rensing ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved PL-HCO₃-patron og lyofilisering ga 2-amino-5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]nikotinonitril som et gult pulver (17 mg, 19 % utbytte over 2 trinn). LCMS: [M+H]⁺ = 338,3, Rt⁽³⁾ = 1,16 min.



Imidodikarbonsyre, 2-[5-brom-3-(cyano)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimetyletyl)ester

I 2-amino-5-bromnikotinonitril (0,785 g, 3,96 mmol), trietylamin (0,553 ml, 3,96 mmol) og 4-dimetylaminoyridin (20 mg, 0,164 mmol) i CH₂Cl₂ (25 ml) ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (2,16 g, 9,91 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fordampet til tørrhet *in vacuo* og trituret i heptan (25 ml) i 72 h. Det resulterende presipitatet ble filtrert og vasket med heptan (10 ml) for å gi imidodikarbonylsyre, 2-[5-brom-3-(cyano)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimetyletyl)ester som et beige tørrstoff (1,1 g, 70 % utbytte). ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃, 298 K) 1,51 (s, 18 H) 8,16 (d, 1 H) 8,77 (d, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 398/400,1, Rt⁽⁴⁾ = 1,43 min.

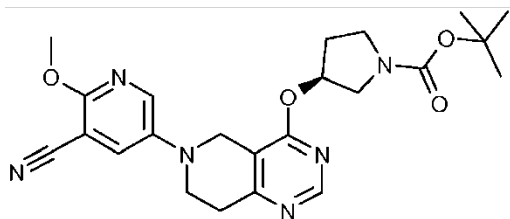


Mellomprodukt 10: (S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

15

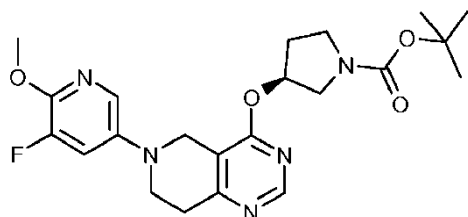
I et hetteglass ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (1,00 g, 3,12 mmol), 5-brom-2,3-dimetoksy-pyridin (0,82 g, 3,75 mmol), natrium-tert-butoksid (0,46 g, 4,68 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,11 g, 0,13 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylaminobifenyl (0,06 g, 0,18 mmol) og vannfritt toluen (10 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp med omrøring i 18 h ved 80 °C. Blandingen ble kjølt og filtrert gjennom en Celite-pute. Filtratet ble fortynnet med EtOAc (50 ml) og vasket med saltlake (20 ml). Det organiske sjiktet ble separert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vacuo*. Renset ved flashkolonnekromatografi på silikagel med EtOAc / MeOH, 98/2 til 92/18 for å gi (S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester som et lysegult skum (1,05 g, 74 % utbytte). LCMS: [M+H]⁺ = 458,1, Rt⁽⁴⁾ = 1,02 min.

25



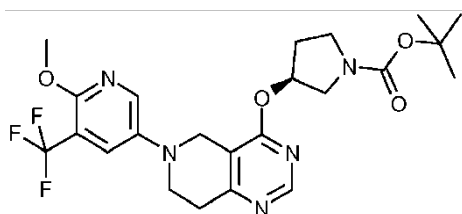
Mellomprodukt 11: (S)-3-[6-(5-cyano-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

I et hetteglass ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (630 mg, 1,97 mmol), 5-brom-2-metoksynikotinonitril (419 mg, 1,97 mmol), cesiumkarbonat (1281,0 mg, 3,93 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (180 mg, 0,20 mmol), X-Phos (319 mg, 0,67 mmol) og vannfri dioksan (10,0 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp ved omrøring i 1 h ved 110 °C og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (100 ml) og vann (30 ml) og filtrert gjennom en Celite-pute. Den organiske fasen ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Renset ved flashkromatografi på silikagel med heptaner / EtOAc, 80/20 til 0/100 for å gi (S)-3-[6-(5-cyano-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som en brun gummi (350 mg, 39 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 453,6, Rt⁽⁷⁾ = 1,29 min.



Mellomprodukt 12: (S)-3-[6-(5-fluor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

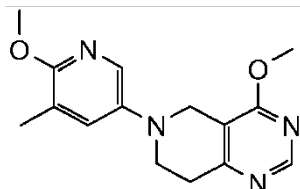
I et hetteglass ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (150 mg, 0,47 mmol), 5-brom-3-fluor-2-metoksy-pyridin (96 mg, 0,47 mmol), cesiumkarbonat (305 mg, 0,94 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (43 mg, 0,05 mmol), X-Phos (76 mg, 0,16 mmol) og vannfri dioksan (2,0 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp ved omrøring i 1,5 h ved 110 °C og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (25 ml), filtrert gjennom en Celite-pute og konsentrert *in vacuo*. Renset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) for å gi (S)-3-[6-(5-fluor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylestertrifluoracetat som en brun gummi (45 mg, 17 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 446,4, Rt ⁽⁴⁾ = 1,41 min.



Mellomprodukt 13: (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

I et hetteglass ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (150 mg, 0,47 mmol) 5-brom-2-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin (**mellomprodukt 1**) (120 mg, 0,47 mmol), cesiumkarbonat (305 mg, 0,94 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (43 mg, 0,05 mmol), X-Phos (76 mg, 0,16 mmol) og vannfritt dioksan (2,0 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp ved omrøring i 1 h ved 110 °C og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vann (2 ml), filtrert gjennom en Celite-pute. Den organiske fasen ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Renset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) for å gi (S)-tert-butyl 3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-

karboksylattrifluoracetat(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylestertrifluoracetat som en brun gummi (90 mg, 32 % utbytte) LCMS: $[M+H]^+ = 496,5$, $R_t^{(7)} = 1,43$ min.



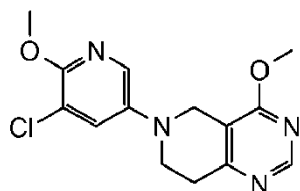
5

Mellomprodukt 14: 4-metoksy-6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

10 I et hetteglass ble det tilsatt 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (WO 2008/130481, s. 47) (0,570 g, 3,45 mmol), 5-brom-2-metoksy-3-metylpyridin (0,697 g, 3,45 mmol), cesiumkarbonat (2,25 g, 6,90 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,316 g, 0,345 mmol), X-Phos (0,493 g, 1,04 mmol) og vannfri dioksan (5 ml). Hetteglasset ble skylt med

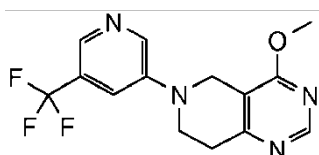
15 en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp ved omrøring i 1 h 45 min ved 110 °C og deretter kjølt til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en Celitepute og konsentrert *in vacuo*. Renset ved flashkromatografi på silikagel med heptan / EtOAc, 100/0 til 0/100 deretter EtOAc / MeOH, 90/10 for å gi 4-

20 metoksy-6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin som en brun gummi (0,36 g, 36 % utbytte) LCMS: $[M+H]^+ = 287,0$, $R_t^{(7)} = 0,80$ min.



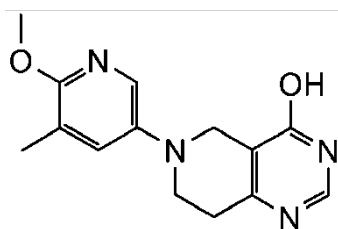
25 **Mellomprodukt 15: 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin**

I et hetteglass ble det tilsatt 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (WO 2008/130481, s. 47) (0,273 g, 1,65 mmol), 5-brom-3-klor-2-metoksy-pyridin (0,368 g, 1,65 mmol), natrium-tert-butoksid (318 mg, 3,31 mmol), diacetoksy-palladium (0,037 g, 0,17 mmol), X-Phos (0,079 g, 0,17 mmol) og vannfri toluen / *tert*-butanol, 5/1 (6 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp med omrøring i 2 h ved 110 °C og ble deretter kjølt til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vann (2 ml), filtrert gjennom en Celite-pute. Den organiske fasen ble separert ved filtrering gjennom et fase-separeringsrør og konsentrert *in vacuo*. Renset ved flashkromatografi på silikagel med heptan / EtOAc 100/0 til 0/100 for å gi 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin som et gult tørrstoff (95 mg, 19 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 307,0 / 308,9, Rt ⁽³⁾ = 1,62 min.



Mellomprodukt 16: 4-metoksy-6-(5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

I et hetteglass ble det tilsatt 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (0,273 g, 1,65 mmol), 3-brom-5-(trifluormetyl)pyridin (0,373 g, 1,65 mmol), cesiumkarbonat (1,08 g, 3,31 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,076 g, 0,083 mmol), X-Phos (0,079 g, 0,165 mmol) og vannfri dioksan (5 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp under omrøring i 1,5 h ved 110 °C, filtrert gjennom en Celite-pute, konsentrert *in vacuo* og renses ved flashkromatografi på silikagel med heptan / EtOAc, 100/0 til 0/100 for å gi 4-metoksy-6-(5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin som en oransje gummi (195 mg, 34 % utbytte) ¹H NMR (DMSO-d₆, 298 K) 2,95 (t, 2 H) 3,77 (t, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 7,67–7,71 (m, 1 H) 8,30–8,34 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,67–8,71 (1 H, m) LCMS: [M+H]⁺ = 311,2, Rt ⁽⁴⁾ = 0,94 min.



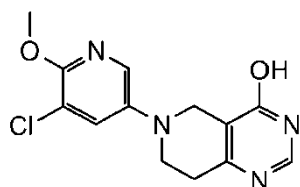
Mellomprodukt 17: 6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

5

I 4-metoksy-6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (**mellomprodukt 14**) (360 mg, 1,26 mmol) i MeOH (2,0 ml) i et hetteglass ble det tilsatt 2 M NaOH (aq) (2,0 ml). Hetteglasset ble kapslet og varmetopp ved 90 °C i 24 h. Surgjort med iskald AcOH til pH 6, fordampet *in vacuo* og resten ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Med hver ekstraksjon ble CH₂Cl₂-sjiktet dekantert fra den faste resten. CH₂Cl₂-sjiktet ble kombinert og eluert gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluert med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol som en brun gummi (260 mg, 76 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 273,1, Rt ⁽³⁾ = 1,33 min.

10

15



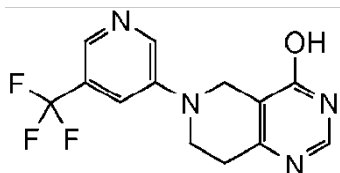
Mellomprodukt 18: 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

20

I 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (**mellomprodukt 15**) (95 mg, 0,31 mmol) i MeOH (5,0 ml) i et hetteglass ble det tilsatt 2M NaOH (aq) (3,0 ml). Hetteglasset ble kapslet og varmetopp ved 90 °C i 24 h. Surgjort med iskald AcOH til pH 6, fordampet *in vacuo* og resten ekstrahert med CH₂Cl₂ (1 x 50 ml med omrøring). Med hver ekstraksjon ble CH₂Cl₂-sjiktet dekantert fra den faste resten. CH₂Cl₂-sjiktene ble

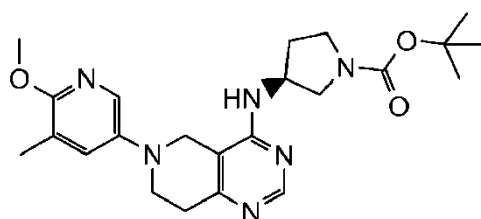
25

kombinert. Den faste resten ble deretter vasket med vann (10 ml) og filtrert. Dette filtrerte tørrstoffet ble kombinert med CH₂Cl₂-sjiktene og fordampet *in vacuo* for å gi 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol som et gult tørrstoff (90 mg, 107 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺= 293,0/294,8, Rt ⁽³⁾= 1,38 min.



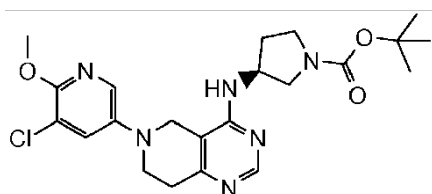
Mellomprodukt 19: 6-(5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

I 4-metoksy-6-(5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (**mellomprodukt 16**) (190 mg, 0,612 mmol) i MeOH (2,0 ml) i et hetteglass ble det tilsatt 2 M NaOH (aq) (2,0 ml). Hetteglasset ble kapslet og varmetopp ved 90 °C i 24 h. Surgjort med iskald AcOH til pH 6, fordampet *in vacuo* og resten ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 30 ml med sonifisering). Med hver ekstraksjon ble CH₂Cl₂-sjiktet dekantert fra den faste resten. CH₂Cl₂-sjiktet ble kombinert og eluert gjennom en Isolute[®] SCX-2-patron, eluert med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi 6-(5-(trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol som et gult tørrstoff (167 mg) LCMS: [M+H]⁺= 297,2, Rt ⁽⁴⁾= 0,69 min.



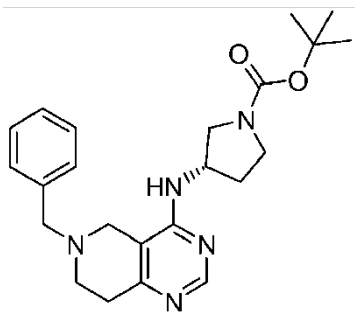
Mellomprodukt 20: (S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester

I 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (**mellomprodukt 17**) (178 mg, 0,654 mmol) i acetonitril (2,0 ml) ble det tilsatt BOP (376 mg, 0,854 mmol) og DBU (0,197 ml, 1,31 mmol). Den resulterende løsningen fikk stå ved romtemperatur i 2 min og ble deretter tilsatt (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-karboksylat (365 mg, 1,96 mmol) i acetonitril (2,0 ml), og blandingen ble varmet opp ved 75 °C i 72 h. Reaksjonsblandingen ble fordampet *in vacuo* og rensset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) for å gi (S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylestertrifluoracetat (60 mg, 17 % utbytte) som en brun gummi. LCMS: [M+H]⁺ = 441,2, Rt ⁽³⁾ = 1,50 min



Mellomprodukt 21: (S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

I 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (**mellomprodukt 18**) (90 mg, 0,31 mmol) i acetonitril (3,0 ml) ble det tilsatt BOP (177 mg, 0,40 mmol) og DBU (0,15 ml, 0,99 mmol). Den resulterende løsningen fikk stå ved romtemperatur i 2 min og ble deretter tilsatt (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-karboksylat (0,17, 0,93 mmol), og blandingen ble varmet opp ved 70 °C i 96 h. Reaksjonsblandingen ble fordampet *in vacuo* og rensset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) for å gi (S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylestertrifluoracetat (50 mg, 35 % utbytte) som en brun gummi. LCMS: [M+H]⁺ = 461,1/ 463,0, Rt ⁽⁴⁾ = 0,93 min.

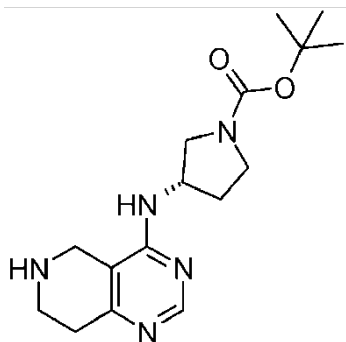


Mellomprodukt 22: (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester

5 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (5,0 g, 19,06 mmol),
(S)-tert-butyl-3-aminopyrrolidin-1-karboksylat (4,11 g, 20,96 g) og trietylamin
(3,98 ml, 28,6 mmol) ble varmet opp i et forseglet hetteglass ved 120 °C i 42 h.
Blandingen ble kjølt og fortynnet med tert-butylmetyleter (100 ml), og den
10 resulterende suspensjonen ble omrørt i 10 min. Blandingen ble fortynnet med
vann (50 ml), og det organiske sjiktet ble separert. Det organiske sjiktet ble
vasket med saltlake (20 ml), tørket (Na_2S_4) og fordampet *in vacuo* for å gi en
brun gummi. Resten ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel med
EtOAc / MeOH, 98/2 til 82/18 for å gi (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester
15 som et lysegult skum (7,36 g, 93 % utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):
 δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,10–2,31 (m, 2 H) 2,80–2,96 (m, 4 H) 3,15–3,87 (m, 8 H)
4,44–4,77 (m, 1 H) 5,62–5,73 (m, 1 H) 7,29–7,45 (m, 5 H) 8,50 (s, 1 H).
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,0$, $\text{Rt}^{(6)} = 1,39$ min.

20 **Alternativ syntese for mellomprodukt 22:**

(S)-tert-butyl-3-aminopyrrolidin-1-karboksylat (50 g, 192,5 mmol) ble tilsatt til
6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (39,440 g,
211,8 mmol) i NMP (200 ml)-løsning etterfulgt av tilsetning av K_2CO_3 (39,9 g,
25 288,8 mmol). Blandingen ble varmet opp til 120 °C i 20 h. Blandingen ble kjølt
og delt mellom vann (300 ml) og etylacetat (500 ml). Den nedre vandige fasen
ble forkastet, og den øvre organiske fasen ble vasket med saltlake (150 ml) og
konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe råprodukt (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-
tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-
30 butylester som et lysegult skum (76,44 g, 97 % utbytte).



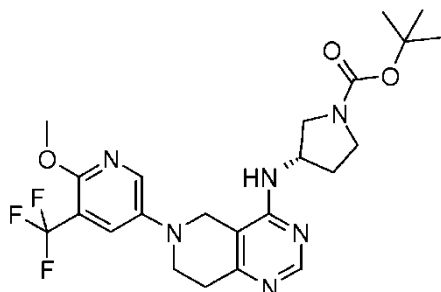
Mellomprodukt 23: (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

- 5 I en løsning av (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 22**) (30,1 g, 73,5 mmol) i MeOH (100 ml) ble det tilsatt 20 % palladiumhydroksid på karbon (3,3 g) deretter ammoniumformat (4,63 g, 73,5 mmol), og blandingen ble varmet opp under reflux i 1 h. Tilsatt ammoniumformat (0,38 g, 6,02 mmol)
- 10 og fortsatt oppvarming under reflux i 30 min. Reaksjonsblandingen ble kjølt og filtrert gjennom en Celite-pute, vasket med MeOH (50 ml) og deretter CH₂Cl₂ (50 ml). Filtratet ble fordampet *in vacuo* for å gi en brun olje. Løst opp i CH₂Cl₂ (100 ml), tilsatt fast NaHCO₃ (10 g) og filtrert gjennom en Celite-pute. Filtratet ble fordampet *in vacuo* for å gi en brun olje. Løst opp i EtOAc (50 ml) og et fast presipitat som ble filtrert for å gi (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester som et beige
- 15 tørrstoff (15,55 g, 66 % utbytte). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,81–1,98 (m, 1 H) 2,05–2,17 (m, 1 H) 2,92 (t, 2 H) 3,10–3,46 (m, 5 H) 3,49–3,63 (m, 3 H) 4,47–4,63 (m, 1 H) 6,46 (d, 1 H, N-H) 8,25 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 320,0, Rt ⁽⁶⁾ = 1,29 min.
- 20

Alternativ syntese for mellomprodukt 23:

- 25 Pd(OH)₂ / C (6,60 g, 5,3 mmol) ble skylt med nitrogen, (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 22**) løst opp i metanol (164 ml) ble tilsatt etterfulgt av tilsetning av trietylammoniumformat (28,4 g, 188,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble reflukset i 1 h, kjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en Celite-pute, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble

rekrySTALLISERT med metyl-tert-butyleter (200 ml) og heptaner (50 ml) for å tilveiebringe (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester som et beige tørrstoff (25,7 g, 85 % utbytte).



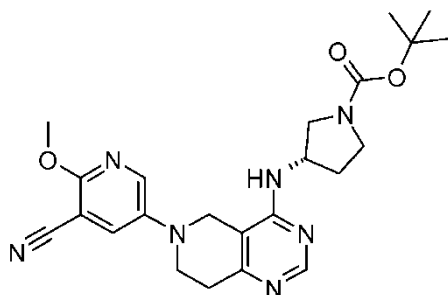
5

Mellomprodukt 24: (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester

- 10 I et hetteglass ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester (**mellomprodukt 23**) (3,5 g, 10,96 mmol), 5-brom-2-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin (**mellomprodukt 1**) (3,09 g, 12,05 mmol), natrium-tert-butoksid (1,58 g, 16,44 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,502 g, 0,548 mmol), 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl (0,225 g, 0,657 mmol) og vannfritt *tert*-butanol (6 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp med omrøring i 5 h ved 100 °C. Blandingen ble kjølt og delt mellom EtOAc (100 ml) og vann (20 ml), og den bifasiske blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute. Det organiske sjiktet ble
- 15 separert, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Renset ved flashkolonnekromatografi gjennom Biotage® aminosilikageleluering med heptan / EtOAc, 100/0 til 0/100 deretter EtOAc/MeOH (90/10) for å gi (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester som et gult
- 20 skum (4,00 g, 74 % utbytte). LCMS: [M+H]⁺ = 495,2, Rt ⁽³⁾ = 1,59 min.
- 25

Alternativ syntese for mellomprodukt 24:

I en glasskolbe ble det tilsatt (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 23**) (6,331 g, 15,86 mmol), 5-brom-2-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin (**mellomprodukt 1**) (4,465 g, 17,442 mmol), natrium-tert-butoksid (2,29 g, 23,78 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,726 g, 0,793 mmol), di-tert-butyl(2'-metylbifenyl-2-yl)fosfin (0,297 g, 0,951 mmol) og vannfritt *tert*-butanol (30 ml). Kolben ble skylt med en strøm av nitrogen i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp med omrøring i 4 h under reflux. Blandingen ble kjølt til romtemperatur og delt mellom EtOAc (100 ml) og vann (20 ml). Den bifasiske blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute. Det organiske sjiktet ble separert og konsentrert *in vacuo* for å gi rå (*S*)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som et gult skum (7,46 g, 95 % utbytte).



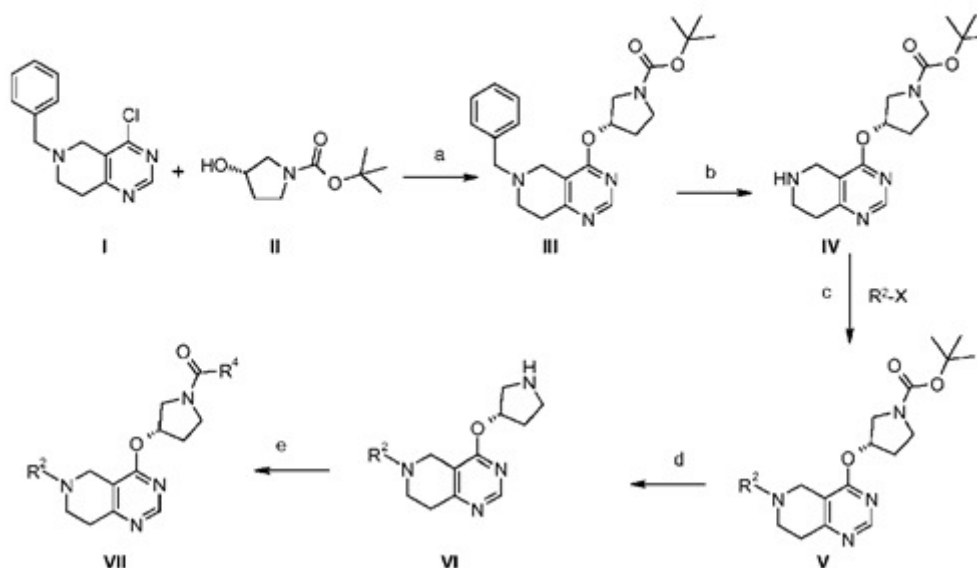
Mellomprodukt 25: (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

I et hetteglass ble det tilsatt (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 23**) (566 mg, 1,77 mmol), 5-brom-2-metoksynikotinonitril (453 mg, 2,13 mmol), cesiumkarbonat (1155 mg, 3,54 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (162 mg, 0,18 mmol), X-Phos (287 mg, 0,60 mmol) og vannfritt *tert*-butanol (5 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp med omrøring i 18 h ved 110 °C. Blandingen ble kjølt og delt mellom CH₂Cl₂ (20 ml) og vann (10 ml), og den bifasiske blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute. Det organiske sjiktet ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Renset ved flashkolonnekromatografi på silikagel med heptan / EtOAc, 100/0 til 0/100 deretter EtOAc / MeOH (90/10) for å gi (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-metoksy-pyridin-3-

yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester som en brun gummi (234 mg, 29 % utbytte). LCMS: $[M+H]^+ = 452,1$, $R_t^{(4)} = 0,90$ min.

5 Klargjøring av eksempel

Skjema 1



a) (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester **III** fremstilles først ved reaksjon av 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin med (S)-3-hydrokso-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester i nærvær av en egnet base slik som natriumhydrid (NaH) og polart organisk løsemiddel slik som THF eller dioksan under inerte gasstilstander ved romtemperatur. b) N-debensylering utføres under vanlige overføringshydrogeneringsbetingelser, ved anvendelse blant de mulige palladiumkatalysatorene, foretrukket palladiumhydroksid på karbon $Pd(OH)_2 / C$ og blant det mulige formatsaltet foretrukket ammoniumformat og organisk løsemiddel slik som foretrukket metanol. Reaksjonen utføres foretrukket under refluxbetingelser. c) Buchwald-Hartwig-kryssbinding mellom (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-karboksyisyre-tert-butylester **IV** og arylbromid med generell formel R^2-X hvor X = brom eller jod utføres under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en slik ligand som X-Phos eller 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-

dimetylamino)bifenyl med en palladiumkatalysator slik som $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ eller $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ eller $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, foretrukket $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ med X-Phos, base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller foretrukket *tert*-BuONa, og organisk løsemiddel slik som foretrukket dioksan eller foretrukket THF. Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–120 °C, foretrukket 120 °C. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. d) N-BOC-avbeskyttelse utføres under vanlige BOC-avbeskyttelsesbetingelser ved anvendelse blant den mulige syren foretrukket trifluoreddiksyre eller HCl og egnet organisk løsemiddel slik som CH_2Cl_2 eller dietyleter. Reaksjonen utføres foretrukket ved romtemperatur. e) Reaksjon av forbindelser med generell formel **VI** med et syreklorid med formelen $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ eller karboksylsyre med formelen $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$. Fagmannen vil forstå at det er mange kjente måter å fremstille amider på. Se for eksempel Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61 (46), s. 10827–10852 og referanser anført deri. Eksemplene tilveiebrakt heri er således ikke ment å være uttømmende, men simpelthen illustrerende.

Følgende generelle fremgangsmåter i–v er anvendt.

i. I en kraftig omrøringsløsning av syrekloridet (1,3 ekv.) i CH_2Cl_2 ble det samtidig porsjonsvis tilsatt overskytende mettet NaHCO_3 (aq) og en løsning av aminet med generell formel **VI** (1,0 ekv.) i CH_2Cl_2 ved romtemperatur. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 2 h. Det organiske sjiktet ble separert, tørket (MgSO_4), konsentrert *in vacuo* og renset ved enten kromatografi med omvendt fase, normalfasekromatografi eller krystallisering.

ii. I aminet med generell formel **VI** (1,0 ekv.) i CH_2Cl_2 ble det tilsatt syrekloridet (1,1 ekv.) og trietylamin (3,0 ekv.) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og deretter delt mellom vann og et egnet organisk løsemiddel og renset ved enten kromatografi med omvendt fase, normalfasekromatografi eller krystallisering.

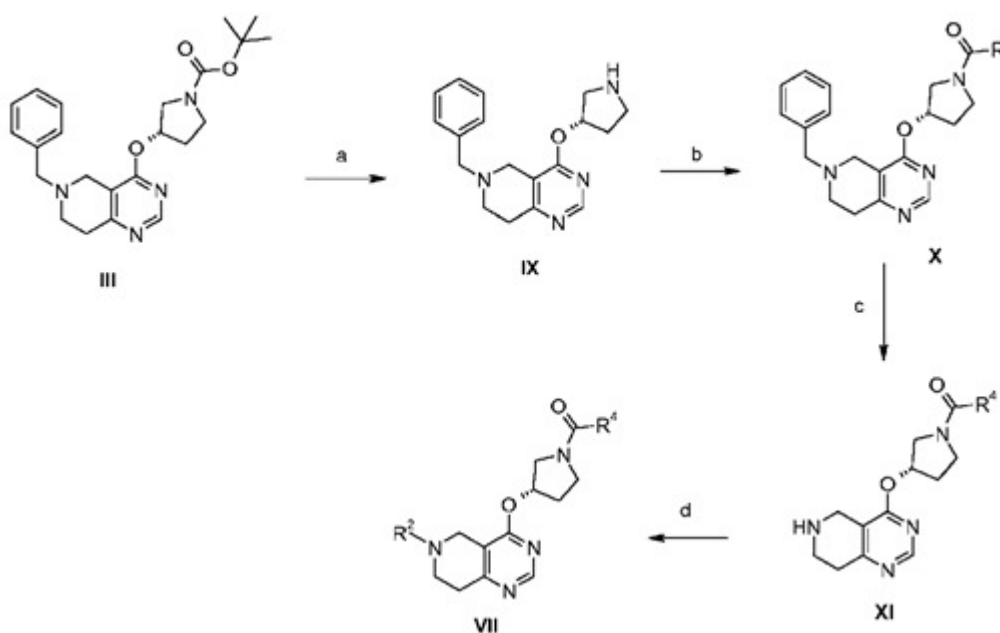
iii. I karboksylsyren (1,0 ekv.) og HBTU (1,2 ekv.) i DMF ble det tilsatt trietylamin (4,0 ekv.). Blandingen ble omrørt i 20 min, og deretter ble aminet med generell formel **VI** (1,0 ekv.) i DMF tilsatt. Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter delt mellom vann og et egnet organisk løsemiddel. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), konsentrert *in*

vacuo og renses ved enten kromatografi med omvendt fase, normalfasekromatografi eller krystallisering.

iv. I karboksylsyren (1,0 ekv.) og aminet med generell formel **VI** (1,0 ekv.) i DMF ble det tilsatt DCC (1,2 ekv.) i DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h, konsentrert *in vacuo* og renses ved enten kromatografi med omvendt fase, normalfasekromatografi eller krystallisering.

v. I karboksylsyren (1,1 ekv.) og aminet med generell formel **VI** (1,0 ekv.) i CH_2Cl_2 ble det tilsatt benzotriazol-1-ol (1,1 ekv.) og EDC (1,6 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h og deretter delt mellom vann og et egnet organisk løsemiddel. Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4), konsentrert *in vacuo* og renses ved enten kromatografi med omvendt fase, normalfasekromatografi eller krystallisering.

Skjema 2

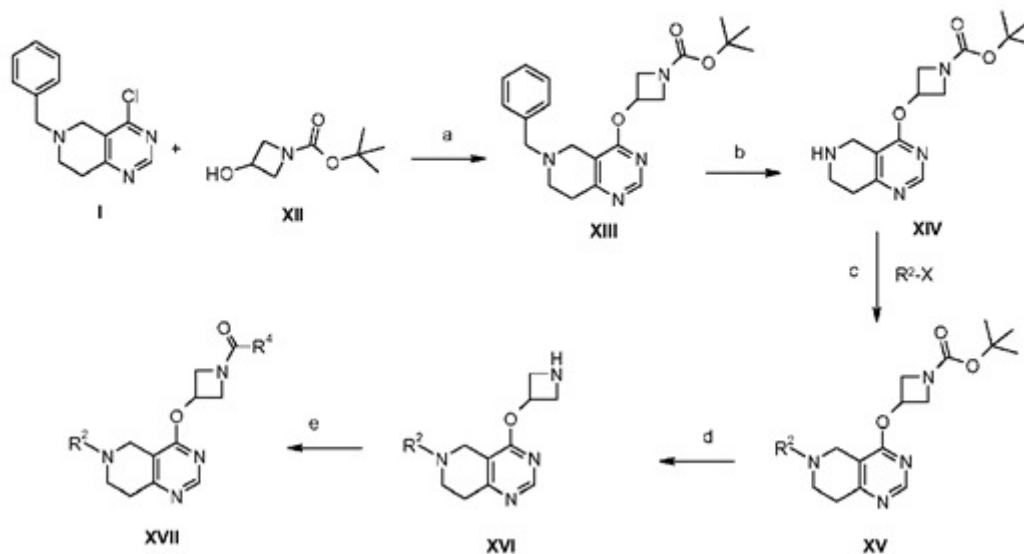


a) N-BOC-avbeskyttelse utføres under vanlige BOC-avbeskyttelsesbetingelser ved anvendelse blant den mulige syren foretrukket trifluor-eddiksyre og organisk løsemiddel, foretrukket CH_2Cl_2 . Reaksjonen utføres foretrukket ved romtemperatur. b) Reaksjon av forbindelse med generell formel **IX** med et syreklorid med formelen $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ eller karboksylsyre med formelen $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ved anvendelse av generelle fremgangsmåter i-v som beskrevet i skjema 1, trinn e. Fagmannen vil forstå at det er mange kjente måter å fremstille amider på. Se for eksempel Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61 (46), s. 10827–10852 og

referanser anført deri. Eksemplene tilveiebrakt heri er således ikke ment å være uttømmende, men simpelthen illustrerende.

c) Fjerning av benzylbeskyttelsesgruppen utføres ved anvendelse av standardmetode som beskrevet i "Protecting groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz, 3. utgave, 1999, John Wiley and Sons. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av forbindelse med generell formel **X** (8,0 ekv. av ammoniumformat og 20 vekt-% palladiumhydroksid $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (katalysator) varmet opp under reflux i metanol. d) Buchwald-Hartwig-kryssbinding mellom forbindelse med generell formel **XI** og forbindelser med generell formel $\text{R}^2\text{-X}$ hvor X = brom eller jod utføres under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en slik ligand som X-Phos eller 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyyl med en palladiumkatalysator slik som $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ eller $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ eller $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, foretrukket $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ med X-Phos, base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller foretrukket *tert*-BuONa og organisk løsemiddel slik som foretrukket dioksan eller foretrukket THF. Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–150 °C, foretrukket 120 °C. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon.

Skjema 3

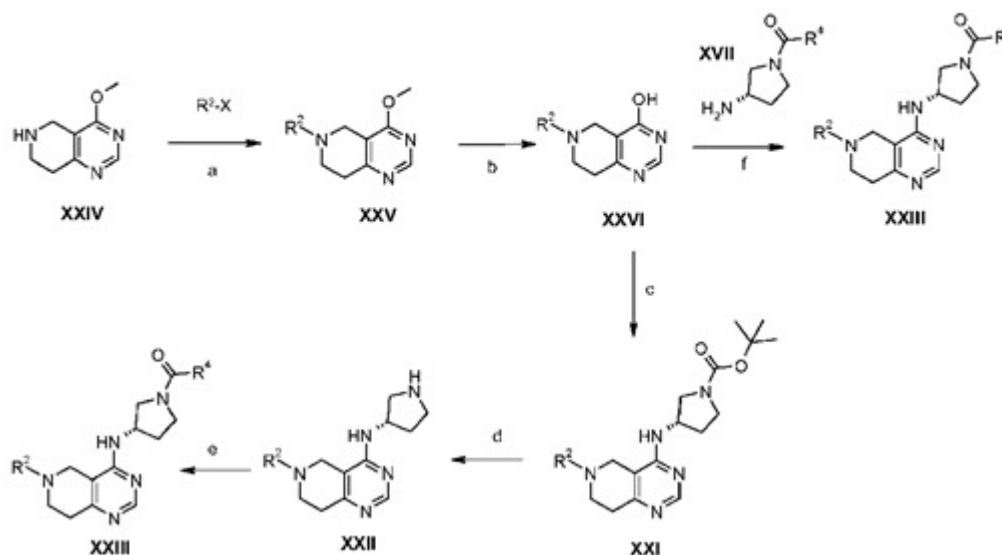


Forbindelser med generell formel XVII kan fremstilles på en lignende måte som beskrevet for trinn a–e i skjema 1, med start fra 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (I) og tert-butyl-3-hydroksyazetidin-1-karboksylat (XII).

- a) (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester **XIX** fremstilles først ved reaksjon av 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin med (S)-3-amino-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester i nærvær av en egnet base slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin ved forhøyet temperatur (f.eks. 120 °C) i 24–48 h. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin, 1,0 ekv. av (S)-3-amino-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester og 1,5 ekv. av trietylamin ved 120 °C i 48 h. b) Fjerning av benzylbeskyttelsesgruppen utføres ved anvendelse av standardmetode som beskrevet i "Protecting groups in Organic Synthesis" av T.W. Greene and P. Wutz, 3. utgave, 1999, John Wiley and Sons. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester **XIX**, 1,1–8,0 ekv. ammoniumformat og 20 vekt-% palladiumhydroksid Pd(OH)₂/C (katalysator) varmet opp under reflux i metanol. c) (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester **XX** reageres med halid R²-X (hvor R² er definert ovenfor og X er halo og foretrukket brom eller jod) i nærvær av en egnet base slik som natrium-tert-butoksid eller cesiumkarbonat og et egnet katalysatorsystem slik som Pd₂(dba)₃ med 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl eller Pd₂(dba)₃ med X-Phos i et egnet løsemiddel slik som vannfri *tert*-butanol eller vannfri dioksan, varmet opp ved forhøyet temperatur (f.eks. 100 °C). Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1 ekv. av (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester **XX**. 1–1,5 ekv. av R²-X, 1,5–2,0 ekv. av natrium-tert-butoksid, 5–10 mol-% Pd₂(dba)₃ og 5–10 mol-% 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl i vannfri *tert*-butanol ved 100 °C i 5–24 timer under en atmosfære av argon. d) N-boc-avbeskyttelse utføres under vanlig boc-avbeskyttelsesbetingelser med en egnet syre slik som trifluoreddiksyre i et egnet løsemiddel slik som CH₂Cl₂ ved romtemperatur. Typiske betingelser omfatter 1 ekv. av forbindelse med generell formel **XII** i overskytende trifluoreddiksyre i CH₂Cl₂ ved romtemperatur i 1–3 h. e) Reaksjon av forbindelser med generell formel **XXII** med en syreklorid med formelen R⁴C(O)Cl eller karboksytsyre med formelen R⁴C(O)OH ved anvendelse av generelle fremgangsmåter i–v som beskrevet i skjema 1, trinn e. Fagmannen vil forstå at det er mange kjente måter å fremstille amider på. Se for eksempel Mantalbetti, C.A.G.N and Falque,

V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61 (46), s. 10827–10852 og referanser anført deri. Eksemplene tilveiebrakt heri er således ikke ment å være uttømmende, men simpelthen illustrerende.

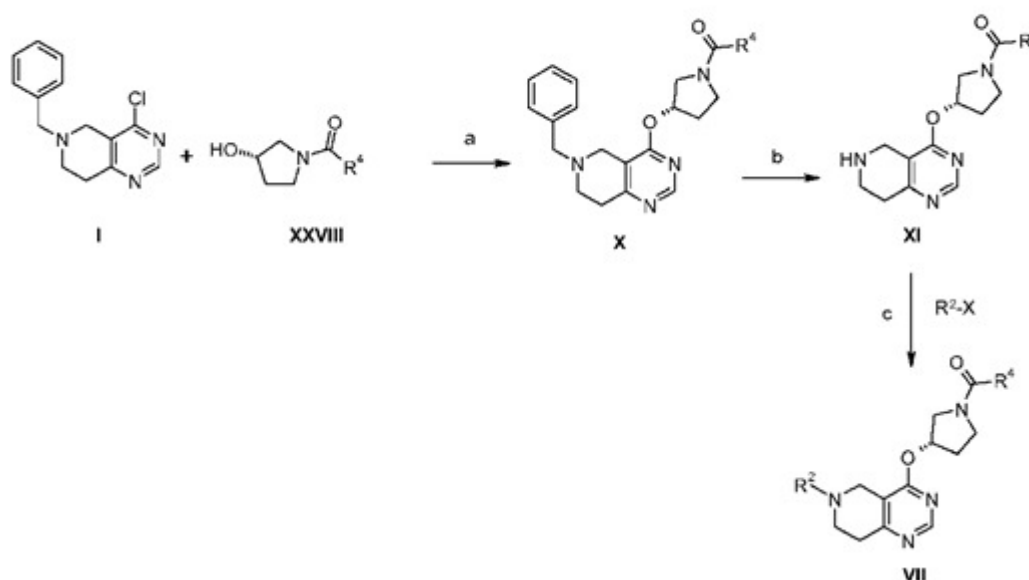
Skjema 5



a) 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (WO 2008/130481, s 47) reageres med halid R^2-X (hvor R^2 er definert ovenfor og X er halo og foretrukket brom eller jod) i nærvær av en egnet base slik som cesiumkarbonat eller natrium-*tert*-butoksid og et egnet katalysatorsystem slik som $Pd_2(dba)_3$ med X-Phos eller $Pd(OAc)_2$ med X-Phos i et egnet løsemiddel slik som dioksan eller THF, varmet opp ved forhøyet temperatur (f.eks. 110 °C). Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1 ekv. av 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin, 1–1,5 ekv. av R^2-X , 1,5–2,0 ekv. av cesiumkarbonat, 5–10 mol-% $Pd_2(dba)_3$ og 5–10 mol-% X-Phos i dioksan ved 110 °C i 5–24 timer under en atmosfære av argon. b) Forbindelser med generell formel **XXV** reageres med vandig natriumhydroksid i et egnet løsemiddel slik som metanol eller dioksan ved forhøyet temperatur (f.eks. 100 °C) i 18–24 h. Typiske betingelser omfatter 1 ekv. av forbindelser med generell formel **XXV** i overskytende 2N natriumhydroksid (aq) i metanol ved 100 °C i 18 h. c) Forbindelser med generell formel **XXI** kan fremstilles ved anvendelse av en basepromotert fosoniumbindingsreaksjon hvorved forbindelser med generell formel **XXVI** i et egnet løsemiddel slik som acetonitril reageres med et fosoniumsalt slik som benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorofosfat (BOP) i nærvær av en base slik som 1,8-diaza-7-bisylklo[5,4,0]undecen (DBU) etterfulgt

av tilsetning av (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-karboksylat. Reaksjonsblandingen omrøres foretrukket ved en temperatur på 20 °C til 90 °C i 18–72 h. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass, f.eks. nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1 ekvivalent av forbindelser med generell formel **XXVI**, 1,0–1,5 ekv. av BOP, 2,0–4,0 ekv. av DBU og 2,0–3,0 ekv. av (S)-tert-butyl-3-aminopyrrolidin-1-karboksylat i acetonitril ved 65 °C i 72 timer under argon. Trinn d) og e) kan utføres på en lignende måte som beskrevet for trinn d) og e) i skjema 1. trinn f) kan utføres ved anvendelse av en basepromotert fosfoniumbindingsreaksjon på en lignende måte som trinn c) i skjema 5. Typiske betingelser omfatter 1 ekv. av forbindelser med generell formel **XXVI**, 1,0–1,5 ekv. av BOP, 2,0–4,0 ekv. av DBU og 2,0–3,0 ekv. av amin med generell formel **XVII** i acetonitril ved 90 °C i 24 timer under argon.

Skjema 6



a) Alkohol med generell formel **XXVIII** reageres med 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin under vanlige betingelser ved deprotonering av den sekundære alkoholen ved anvendelse av natriumhydrid (NaH) og organisk løsemiddel THF under inerte gassbetingelser ved romtemperatur. b) N-debensylering utføres under vanlige overføringshydrogeneringsbetingelser, ved anvendelse blant de mulige palladiumkatalysatorene, foretrukket palladiumhydroksid Pd(OH)₂ og blant det mulige formatsaltet foretrukket ammoniumformat og organisk løsemiddel slik som foretrukket metanol. Reaksjonen utføres foretrukket under reflukserende betingelser. c) Buchwald-Hartwig-kryssbinding mellom forbindelse med generell formel XI og forbindelser

med generell formel R^2-X utføres under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en slik ligand som X-Phos eller 2-di-t-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl med en palladiumkatalysator slik som $Pd_2(dba)_3$ eller $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ eller $Pd(OAc)_2$, foretrukket $Pd_2(dba)_3$ med X-Phos, base slik som foretrukket Cs_2CO_3 eller foretrukket *tert*-BuONa og organisk løsemiddel slik som foretrukket dioksan eller foretrukket THF. Reaksjonen omrøres foretrukket ved en temperatur på ca. 80–150 °C, foretrukket 120 °C. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon.

10

a) Forbindelser med generell formel **VI** reageres med fosgen i et egnet løsemiddel slik som CH_2Cl_2 i nærvær av en egnet base slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin ved en temperatur på 0 °C til 25 °C i 1–2 timer. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av forbindelse med generell

15

formel **VI**, 1,0–5,0 ekv. av fosgen, 3,0–4,0 ekv. av trietylamin i CH_2Cl_2 under argon i 1 time. b) Forbindelse med generell formel **XXIX** reageres med amin R^5R^6NH i nærvær av en egnet base slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin i et egnet løsemiddel slik som CH_2Cl_2 eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur på 10 °C til 30 °C i 1–18 h. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av forbindelse med generell formel **XXIX**, 1,0–1,2 ekv. av R^5R^6NH , 3,0–4,0 ekv. av trietylamin i CH_2Cl_2 under argon i 2 timer.

20

c) Forbindelser med generell formel **VI** reageres med karbamoylchlorid R^5R^6NCOCl i nærvær av en egnet base slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin i et egnet løsemiddel slik som CH_2Cl_2 eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur på 0 °C til 25 °C i 1–18 timer. Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av forbindelse med generell formel **VI**, 1,0–

25

1,2 ekv. av R^5R^6NCOCl , 3,0–4,0 ekv. av trietylamin i CH_2Cl_2 under argon i 18 timer. d) Forbindelser med generell formel **VI** reageres med forbindelser med generell formel **XXXI** i nærvær av en egnet base slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin i et egnet løsemiddel slik som CH_2Cl_2 eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur på 0 °C til 25 °C i 1–18 timer. Reaksjonen

30

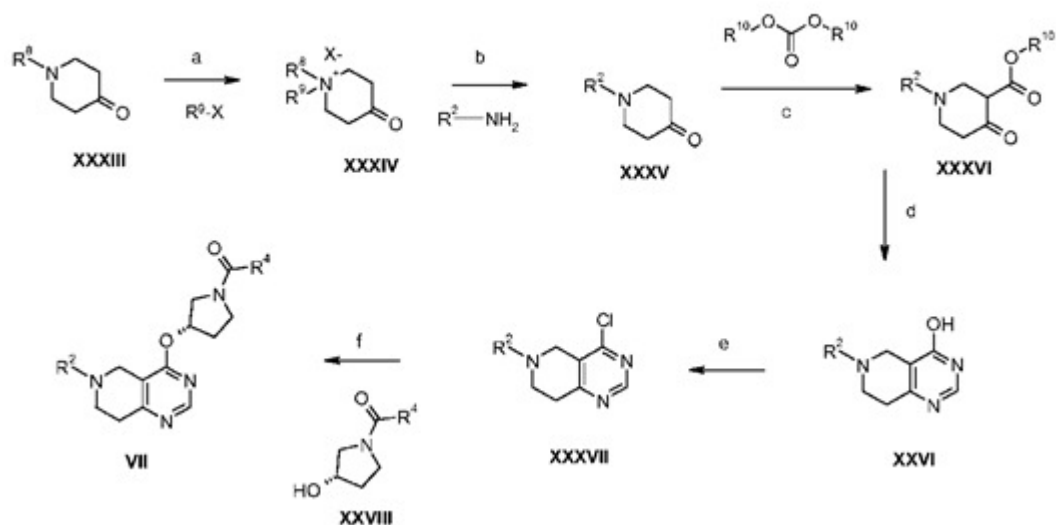
kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av forbindelse med generell formel **VI**, 1,0–1,2 ekv. av forbindelse med generell formel **XXXI**, 1,0–2,0 ekv. av trietylamin i

35

CH₂Cl₂ under argon i 18 timer. e) Forbindelser med generell formel **VI** reageres med forbindelser med formelen R⁷OCOCl i nærvær av en egnet base slik som trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin i et egnet løsemiddel slik som CH₂Cl₂ eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur på 0 °C til 25 °C i 1–18 timer.

Reaksjonen kan foretrukket utføres under en inert gass slik som nitrogen eller argon. Typiske betingelser omfatter 1,0 ekv. av forbindelse med generell formel VI, 1,0–1,2 ekv. av forbindelser med generell formel R⁷OCOCl, 3,0–4,0 ekv. av trietylamin i CH₂Cl₂ under argon i 18 timer.

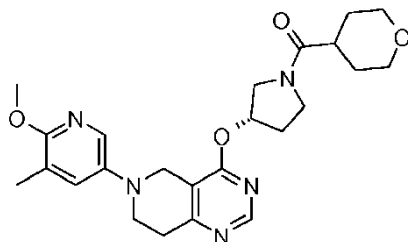
Skjema 8



a) Kvaternerisering av det tertiære aminet med generell formel **XXXIII** (hvor R⁸ = alkyl, f.eks. benzyl) med forbindelse med generell formel R⁹-X (hvor R⁹ = alkyl, f.eks. metyl og X = brom eller jod) under vanlige betingelser ved anvendelse av særlig aceton som organisk løsemiddel. b) Alkylering av amin med generell formel R²-NH₂ med kvaternært amin **XXXIV** ble utført ved anvendelse av en base slik som særlig K₂CO₃ og organisk løsemiddel slik som særlig en 2/1-blanding av etanol og vann og oppvarming av reaksjonsblandingen ved 80–100 °C, særlig 80 °C. c) Forbindelse med generell formel **XXXV** ble reagert med base slik som særlig NaH og forbindelse med generell formel (R¹⁰O)₂CO (hvor R¹⁰ = alkyl, f.eks. karbonsyredimetylester). Reaksjonsblandingen omrøres under høy temperatur (90 °C). d) Pyrimidinringdannelse ble oppnådd ved reaksjon av forbindelsen med generell formel **XXXVI** med formamidinacetat med en base slik som natriummetoksid og organisk løsemiddel slik som metanol ved forhøyet temperatur slik som 90 °C i 2–18 h. e) Forbindelse med generell formel **XXVI** ble reagert med fosforylklorid i nærvær av base slik som trietylamin i organisk løsemiddel slik som toluen ved

forhøyet temperatur slik som 100 °C i 12–18 h. f) Alkohol med generell formel **XXVIII** reageres med forbindelse med generell formel **XXXVII** under vanlige tilstander ved deprotonering av det sekundære alkoholet ved anvendelse av natriumhydrid (NaH) og organisk løsemiddel THF under inerte gasstilstander ved romtemperatur.

Hvor det er angitt at forbindelser ble fremstilt på måten beskrevet for et tidligere eksempel, vil fagmannen forstå at reaksjonstider, antall ekvivalenter av reagenser og reaksjonstemperaturer kan modifiseres for hver spesifikk reaksjon, og at det ikke desto mindre kan være nødvendig eller ønskelig å benytte forskjellige opparbeidings- eller rensingsbetingelser.

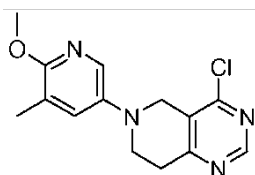


Eksempel 1: **{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon**

Syntese ifølge eksempel 1 – fremgangsmåte 1a (ifølge skjema 8)

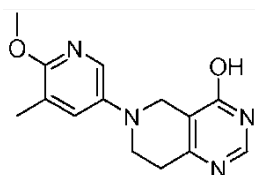
Natriumhydrid (60 % i dispersjonsolje, 17,88 mg, 0,447 mmol) ble tilsatt under argon i en løsning av **mellomprodukt 3** (75 mg, 0,378 mmol) i 2 ml tørr THF. Suspensjonen ble omrørt under en atmosfære av argon ved omgivelsestemperatur i 15 min. 4-klor-6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (100 mg, 0,344 mmol) ble tilsatt og omrørt ved romtemperatur i ytterligere 3 timer. Reaksjonsblandingen ble bråkjølt med H₂O og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske sjiktet ble vasket med saltlake, tørket over Na₂S₂O₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Rensing ved flashkromatografi på silikagel (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) ga {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon som en lysegul gummi (115 mg, 74 % utbytte). ¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄, 298 K) δ ppm 1,59–

1,87 (m, 4 H) 2,20 (s, 3 H) 2,27–2,43 (m, 2 H) 2,74–2,91 (m, 1 H) 2,97–3,03 (m, 2 H) 3,42–4,14 (m, 15 H) 5,75–5,86 (m, 1 H) 7,39–7,43 (m, 1 H) 7,63–7,68 (m, 1 H) 8,57–8,61 (m, 1 H). LCMS: $[M+H]^+ = 454,2$, $R_t^{(3)} = 1,46$ min.



5 **4-klor-6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin**

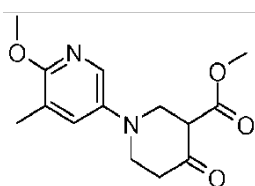
En blanding av 6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (650 mg, 2,387 mmol), fosforoksyklorid (0,334 ml, 3,58 mmol), trietylamin (0,665 ml, 4,77 mmol) og toluen (12 ml) ble varmet opp ved 100 °C i 16 h. Blandingen ble nøytralisert ved tilsetning av fast natriumbikarbonat og filtrert, og løsningen ble konsentrert i vakuum. Den gjenværende svarte resten ble tatt opp i CH₂Cl₂ og vann, sjiktet ble separert, og den organiske fasen vasket med saltlake, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi et mørkebrunt tørrstoff. Tørrstoffet ble triturerert i etylacetat, filtrert og tørket under høyt vakuum for å gi 4-klor-6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (630 mg, 91 % utbytte) som et brunt tørrstoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 3,03 (t, 2 H) 3,53 (t, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,26 (s, 2 H) 7,49 (dd, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 8,85 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+ = 291,1$, $R_t^{(4)} = 0,97$ min.



25 **6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol**

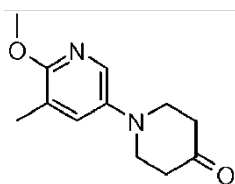
En blanding av 6'-metoksy-5'-metyl-4-okso-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-karboksylysyremetylester (900 mg, 3,23 mmol), formamidinacetat (521 mg, 4,85 mmol), natriummetoksid (5,4 molar) i metanol (2,395 ml, 12,94 mmol) og metanol (4 ml) ble varmet opp til 90 °C i 3 h.

Blandingen ble kjølt til romtemperatur, fortynnet i CH_2Cl_2 , nøytralisert med eddiksyre (0,741 ml, 12,94 mmol) og bråkjølt med H_2O . Sjøktene ble separert, og vandige stoffer ble vasket to ganger med CH_2Cl_2 , organiske stoffer ble kombinert, vasket med saltlake, tørket over natriumsulfat, filtrert og fordampet for å gi et gult tørrstoff. Tørrstoffet ble triturerert i etylacetat for å gi 6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (669 mg, utbytte 76 %) som et hvitt pulver. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,72 (t, 2 H) 3,39 (t, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,90 (s, 2 H) 7,42 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 12,46 (br.s., 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=273,1$, $\text{Rt}^{(3)}=1,30$ min.



6'-metoksy-5'-metyl-4-okso-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-karboksylysyremetylester

I en omrørt suspensjon av natriumhydrid (60 %, 153 mg, 6,36 mmol) i dimetylkarbonat (3,82 ml, 45,4 mmol) ved romtemperatur ble det langsomt tilsatt 6'-metoksy-5'-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-on (1 g, 4,54 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til reflux (90 °C) i 1 h og deretter kjølt til romtemperatur. Blandingen ble delt mellom CH_2Cl_2 og vann, og en løsning av 1N HCl ble forsiktig tilsatt. Det vandige sjiktet ble separert og vasket med en tilsetningsporsjon av CH_2Cl_2 . De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltlake, tørket over natriumsulfat, filtrert og fordampet for å gi det ubearbeidede produktet, hvilket ble rensert ved flashkromatografi på silikagel (heptan / etylacetat 3/1) for å gi 6'-metoksy-5'-metyl-4-okso-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-karboksylysyremetylester (975 mg, utbytte 77 %) som et hvitt tørrstoff. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO , 298 K) (blanding av keto- og enolautomerer observert) δ ppm 2,12 (s, 6 H) 2,36–2,69 (m, 4 H) 3,26–3,96 (m, 20H) 7,34–7,77 (m, 4 H) 11,84 (s, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=279,1$, $\text{Rt}^{(3)}=1,51$ min (tautomer 1) og 1,70 min (tautomer 2).



6'-metoksy-5'-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-on

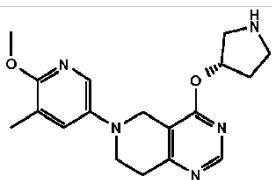
En slurry av jodidsalt 1-benzyl-1-metyl-4-okso-piperidinium (ref: Tortolani, R.; Org. Lett., bd. 1, nr. 8, 1999) (3,61 g, 10,86 mmol) i vann (10 ml) ble tilsatt
 5 langsomt i en refluksende løsning av 2-metoksy-5-amino-3-pikolin (1 g, 7,24 mmol) og kaliumkarbonat (0,140 g, 1,013 mmol) i etanol (20 ml). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til refluks i ytterligere 3 h. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur og delt mellom CH₂Cl₂ og vann.
 10 Det organiske sjiktet ble separert og vasket med en tilsetningsporsjon av CH₂Cl₂. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltlake, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, hvilket ble rensed ved flashkromatografi på silikagel (heptan/etylacetat 1/1) for å gi 6'-metoksy-5'-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-on (1,15 g, utbytte
 15 72 %) som en lysegul gummi. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO, 298 K) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,42 (t, 4 H) 3,46 (t, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 7,40 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=221,1, Rt ⁽³⁾= 1,41 min.

Syntese ifølge eksempel 1 – fremgangsmåte 1b (ifølge skjema 1)

20 **Trinn 3**

I en blanding av 6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (639 mg, 1,87 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble det tilsatt syrekloridet tetrahydro-2H-pyran-4-karbonylchlorid (306 mg, 2,06 mmol) og trietylamin (0,522 ml, 3,74 mmol) ved romtemperatur.
 25 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum. Rensing ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved ekstraksjon med CH₂Cl₂/1N NaOH, separering av den organiske
 30 fasen gjennom et faseseparatoringsrør og fordamping ga {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (432 mg, 51 % utbytte) som

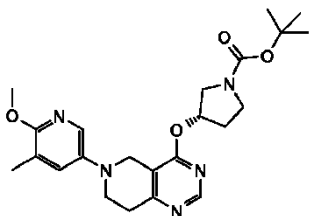
et hvitt pulver. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 1,50–1,65 (m, 4 H) 2,10–2,32 (m, 5 H) 2,62–2,78 (m, 1 H) 2,85–2,95 (m, 2 H) 3,30–3,95 (m, 13 H) 4,0–4,20 (m, 2 H) 5,61–5,72 (m, 1 H) 7,42 (br, 1 H) 7,68 (m, 1 H) 8,60–8,61 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,2$, $\text{Rt}^{(1)} = 1,42$ min.



6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Trinn 2

(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (2,05 g, 4,63 mmol) ble løst opp i TFA / CH_2Cl_2 (1/2) og omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, resten ble fortynnet med CH_2Cl_2 , det organiske sjiktet ble vasket med NaOH 1 N og deretter saltlake, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet for å gi 6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) 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: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 341,9$, $\text{Rt}^{(7)} = 0,61$ min.



(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

Trinn 1

X-Phos (0,96 g, 2,01 mmol, 0,3 ekv.), Pd₂(dba)₃ (0,615 g, 0,672 mmol, 0,1 ekv.), Cs₂CO₃ (4,38 g, 13,44 mmol, 2 ekv.) ble kombinert og skylt 10 min med argon. I denne blandingen ble det tilsatt en løsning av (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (2,15 g, 6,72 mmol) i dioksan (6 ml) og 5-brom-2-metoksy-3-metylpyridin (1,76 g, 8,73 mmol) ved romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 120 °C i 2 h. Reaksjonen ble kjølt til romtemperatur, reaksjonsblandingen ble filtrert over Hyflo, AcOEt ble tilsatt, og det organiske sjiktet ble vasket med saltlake, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Resten ble løst opp i dioksan (6 ml) og tilsatt i et hetteglass inneholdende 5-brom-2-metoksy-3-metylpyridin (1,76 g, 8,73 mmol), X-Phos (0,96 g, 2,01 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,615 g, 0,672 mmol), Cs₂CO₃ (4,38 g, 13,44 mmol). Hetteglasset ble kapslet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 120 °C i 2 h. Reaksjonen ble kjølt til romtemperatur, reaksjonsblandingen ble filtrert over Hyflo, AcOEt ble tilsatt, og det organiske sjiktet ble vasket med saltlake, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved flashkromatografi på silikagel (CH₂Cl₂ deretter TBME deretter TBME/MeOH 99/1 til 90/10) ga (S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som et gult skum (2,05 g, 69 % utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 1,35–1,44 (br.s., 9 H), 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 min.

Krystallisering ifølge eksempel 1 ved oppvarming og kjøling i acetonitril

1 del av eksempel 1 (f.eks. 100 mg) ble blandet med 5 deler acetonitril (0,5 ml for hver 100 mg forbindelse) med omrøring. En løsning ble oppnådd ved oppvarming til 40–60 °C. Blandingen ble deretter langsomt kjølt til romtemperatur. Etter ytterligere kjøling over natten (5 °C) ble utfelling observert. Hvis ingen utfelling ikke observeres, kan volumet av etanol reduseres ved anvendelse av en nitrogenstrøm og gjentakelse av kjøletrinnet over natten. Blandingen ble sentrifugert for å fjerne etanolet. Tørrestoffet ble tørket under vakuum ved 25 °C og 70 mbar. En krystallinsk vannfri form ifølge eksempel 1

5

med en MP på 131 °C ble oppnådd. Denne krystallinske formen ble også observert under andre fremgangsmåter og/eller løsemiddel, slik som oppvarming og kjøling i etanol, aceton, etylacetat, isopropanol, ved slurry i heptan, eller ved antiløsemiddeltilsetning i THF eller 3-metyl-1-butanol ved anvendelse av heptan som antiløsemiddel. Disse resultatene viser den krystallinske formens reproduserbarhet og skalerbarhet samt antyder at samme form kan fremstilles under andre forsøksstillinger enn dem ovenfor.

Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 1, vannfri form (fremgangsmåte X2):

2-teta i deg	Intensitet i %
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

2-teta i deg	Intensitet i %
29,1	16,1
32,8	14
34,6	11,4

Krystallisering av trihydratform ifølge eksempel 1 ved slurry i vann

5

Slurry ifølge eksempel 1 i vann, f.eks. 1 del eksempel 1 i 10 deler vann, ved romtemperatur produserte en trihydratform ifølge eksempel 1. Krystallene ble separert ved sentrifugering og tørket ved romtemperatur.

Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 1, trihydratform (fremgangsmåte X2):

2-teta i deg	Intensitet i %
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

2-teta i deg	Intensitet i %
27,8	16,6
29,2	9,8
33,3	9
33,9	7,6
35,7	8,2
38,8	7

Fremstilling av citratsalt ifølge eksempel 1

- 5 0,5 g ifølge eksempel 1 (assay 91,8 %) ble løst opp i 5 ml metyletylketon og 0,25 ml vann og varmet opp ved 60 °C. 213 mg sitronsyre ble tilsatt ved 50 °C, og blandingen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min. Krystallisering forekommer ved 45 °C. Blandingen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 3 ganger med 1 ml metyletylketon og deretter tørket i 16 h ved 50 °C og ca. 10 mbar vakuum.
- 10 Elementær analyse av citratsaltet viste en 1:1 (monohydrat) form. Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 1, citratsalt (fremgangsmåte X1):

2-teta i deg	Intensitet i %
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

2-teta i deg	Intensitet i %
21,9	5
23,3	11
23,9	36
25,5	28
27,0	5
27,7	6
29,8	8
30,3	7

Fremstilling av fumaratsalt ifølge eksempel 1

5 0,5 g ifølge eksempel 1 (assay 91,8 %) ble løst opp i 15 ml acetonitril og 0,2 ml vann og varmet opp ved 76 °C. 129 mg fumarsyre ble tilsatt ved 60 °C. Løsningen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min. Saltet utfelte, og suspensjonen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 3 ganger med 1 ml acetonitril og deretter tørket i 16 h ved 50 °C og ca. 10 mbar vakuum. Elementær analyse av fumaratsaltet

10 viste en 1:1 (monohydrat) form.

Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 1, fumaratsalt (fremgangsmåte X1):

2-teta i deg	Intensitet i %
6,0	100
6,5	12
9,8	8
12,3	10
13,1	14
15,6	22
17,7	16
19,1	21

2-teta i deg	Intensitet i %
19,7	27
23,9	40
24,7	6
24,9	10
25,2	5
26,4	11
27,0	4

Fremstilling av napadisylatsalt ifølge eksempel 1

5 0,5 g ifølge eksempel 1 (assay 91,8 %) ble løst opp i 5 ml absolutt etanol og 0,25 ml vann ved 60 °C. 250 mg naftalendisulfonsyre ble tilsatt ved 50 °C, og blandingen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min. Krystallisering forekommer ved 40 °C. Blanding ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 3 ganger med 1 ml etanol og deretter tørket i 16 h ved 50 °C og ca. 10 mbar vakuum. Elementær analyse av

10 napadisylatsaltet viste en 2:1 (monohydrat) form.

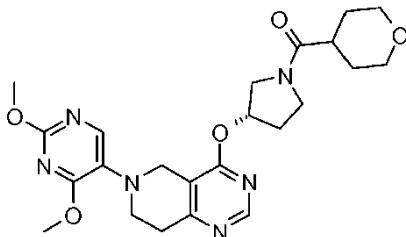
Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 1, napadisylatsalt (fremgangsmåte X1):

2-teta i deg	Intensitet i %
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

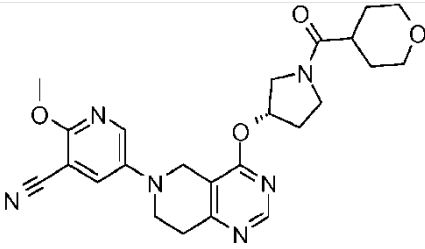
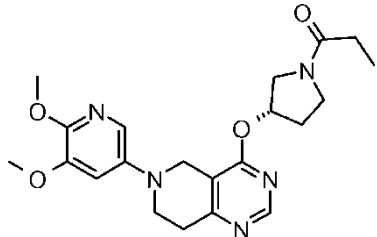
2-teta i deg	Intensitet i %
17,7	28
18,9	23
19,3	11
20,0	11
20,8	3
21,2	5
22,0	9
23,0	41
24,5	39
26,5	20

Eksemplene 2–9 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 1 (fremgangsmåte 1b) ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

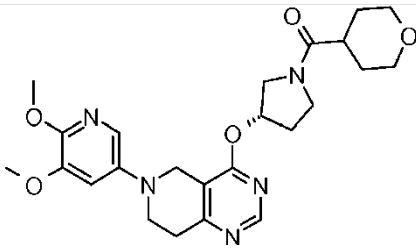
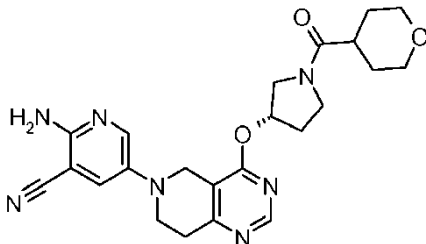
5

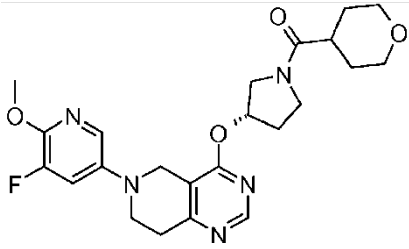
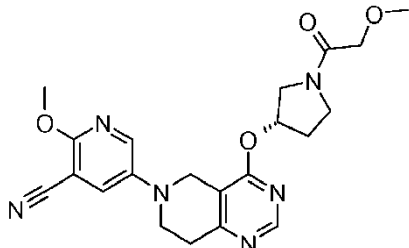
Egne de utgangsmaterialer:			
Eksempel 2		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		471,3	1,21
Navn: {(S)-3-[6-(2,4-dimetoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte C med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av prosessstrinn 3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 8 og tetrahydro-pyran-4-karbonylklorid			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 1,50–1,86 (m, 4 H) 2,20–2,45 (m, 2 H) 2,70–2,87 (m, 1 H) 2,96–2,99 (m, 2 H) 3,35–4,14 (m, 18 H) 5,69–5,85 (m, 1 H) 7,96 (m, 1 H) 8,58 (m, 1 H)			
Eksempel 3		Rt ⁽¹⁾	MS:

117

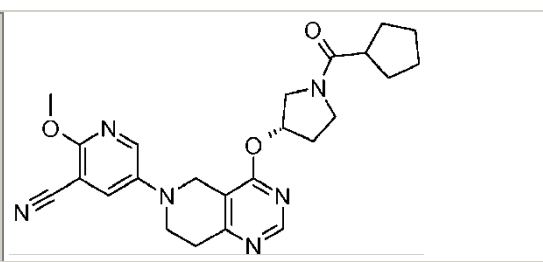
		(min.)	[M+H] ⁺
		1,42	465,2
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av prosesstrinn 2-3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 11 og tetrahydro-pyran-4-karbonylklorid			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,50-1,64 (m, 4 H) 2,10-2,31 (m, 2 H) 2,62-2,77 (m, 1 H) 2,87-2,95 (m, 2 H) 3,29-3,96 (m, 13 H) 4,08-4,21 (m, 2 H) 5,58-5,73 (m, 1 H) 8,06-8,09 (m, 1 H) 8,23-8,27 (m, 1 H) 8,60-8,64 (m, 1 H)			
Eksempel 4		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,27	414,2
Navn: 1-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av prosesstrinn 2-3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 10 og propionylklorid			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 1,10-1,20 (m, 3 H) 2,19-2,49 (m, 4 H) 3,02-3,08 (m, 2 H) 3,45-3,52 (m, 2 H) 3,56-3,68 (m, 2 H) 3,72-3,90 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,07-4,12 (m, 2 H) 5,75-5,78 (m, 1 H) 6,89-7,01 (m, 1 H) 7,44-7,46 (m, 1 H) 8,60-8,62 (m, 1 H)			
Eksempel 5		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,25	470,2

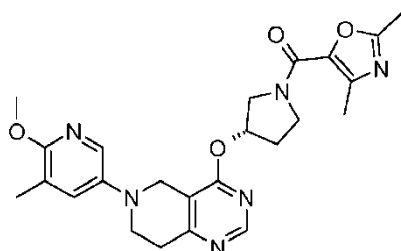
118

			
Navn: {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av prosesstrinn 2-3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 10 og tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 1,56-1,68 (m, 2 H) 1,88-2,00 (m, 2 H) 2,20-2,38 (m, 2 H) 2,53-2,70 (m, 1 H) 3,05-3,10 (m, 2 H) 3,39-3,54 (m, 4 H) 3,59-3,82 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,01-4,10 (m, 4 H) 5,62-5,78 (m, 1 H) 6,89-6,90 (m, 1 H) 7,40-7,43 (m, 1 H) 8,60-8,65 (m, 1 H)			
Eksempel 6		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,10	450,2
Navn: 2-amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Fremstilt ved anvendelse av prosesstrinn 3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 9 og tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid			
Rensingsfremgangsmåte:	1- Normalfasekromatografi CH ₂ Cl ₂ / MeOH som løsemiddel		
	2- fremgangsmåte A med omvendt fase		
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 1,45-1,75 (m, 2 H) 1,86-2,02 (m, 2 H) 2,20-2,40 (m, 2 H) 2,50-2,75 (m, 1 H) 3,02-3,09 (m, 2 H) 3,38-4,20 (m, 12 H) 4,96 (s, 1 H) 5,70-5,78 (m, 1 H) 7,39 (m, 1 H) 8,13-8,14 (m, 1 H) 8,62-8,64 (m, 1 H)			
Eksempel 7		Rt ⁽¹⁾	MS:

		(min.)	[M+H] ⁺
		1,41	458,1
Navn: {(S)-3-[6-(5-fluor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Biotage 11 g KP-NH-patroneluering med heptan / EtOAc 100/0 til 0/100			
Fremstilt ved anvendelse av prosessstrinn 2-3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 12 og tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) δ ppm 1,56–1,74 (m, 2 H) 1,87–2,02 (m, 2 H) 2,19–2,42 (m, 2 H) 2,51–2,74 (m, 1 H) 3,01–3,09 (m, 2 H) 3,39–4,20 (m, 15 H) 5,70–5,79 (m, 1 H) 7,13–7,20 (m, 1 H) 7,63–7,69 (m, 1 H) 8,59–8,66 (m, 1 H)			
Eksempel 8		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,35	425,1
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(2-metoksy-acetyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av prosessstrinn 2-3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 11 og metoksyacetylchlorid			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,11–2,32 (m, 2 H) 2,88–2,95 (m, 2 H) 3,26–3,32 (m, 3 H) 3,46–3,84 (m, 6 H) 3,91–3,95 (m, 3 H) 3,98–4,08 (m, 2 H) 4,13–4,19 (m, 2 H) 5,59–5,71 (m, 1 H) 8,07–8,10 (m, 1 H) 8,25–8,28 (m, 1 H) 8,61–8,62 (m, 1 H)			
Eksempel 9		Rt ⁽⁸⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺

120

		3,79	449,1
Navn: 5-[4-((S)-1-syklopentankarbonyl-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-2-metoksy-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av prosesstrinn 2-3 ifølge fremgangsmåte 1b fra mellomprodukt 11 og syklopentankarbonylchlorid			



Eksempel 10: (2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon

5

Trinn 1

En blanding av 2,4-dimetyl-oksazol-5-karboksylsyre (36,4 mg, 0,258 mmol), HTBU (98 mg, 0,258 mmol), DIPEA (86 µl, 0,49 mmol) i DMF (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 min. En løsning av 6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (fremstilt i eksempel 1, fremgangsmåte 1b, trinn 2) (80 mg, 0,23 mmol) og DIPEA (86 µl, 0,49 mmol) i DMF (0,4 ml) ble deretter tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble direkte rensset ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase, og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene over PL-HCO₃ MP ga (2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon (91 mg, 84 % utbytte) som et

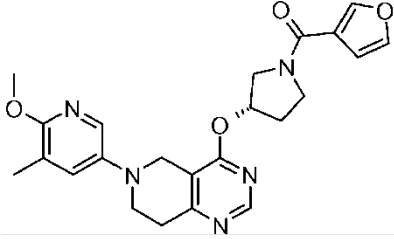
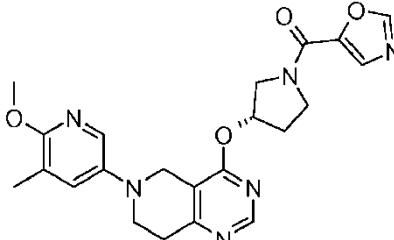
10

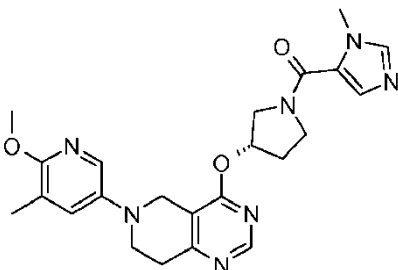
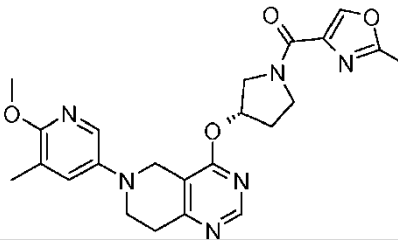
15

hvitt frysetørket pulver. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4 , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,27–2,52 (m, 8 H) 2,95–3,03 (m, 2 H) 3,44–3,55 (m, 2 H) 3,70–4,26 (m, 9 H) 5,76–5,92 (m, 1 H) 7,40 (br. s., 1 H) 7,64 (br. s., 1 H) 8,55–8,62 (m, 1 H), LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,2$, $\text{Rt}^{(1)} = 1,51$ min.

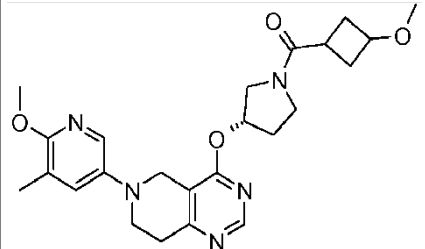
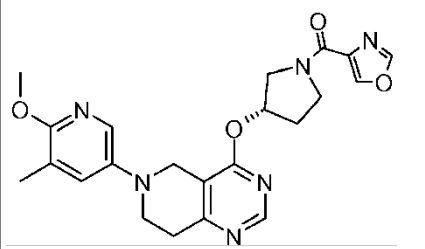
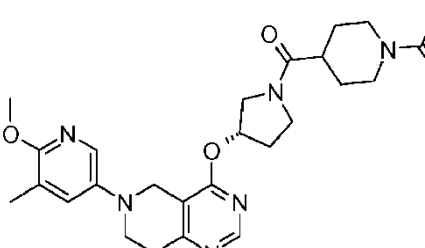
5

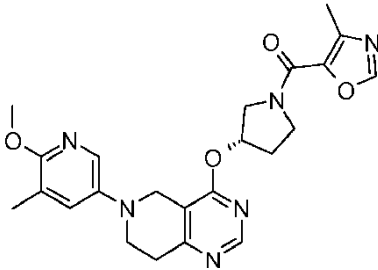
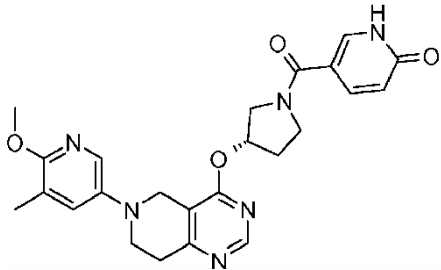
Eksemplene 11–49 og 51–53 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 10, trinn 1 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

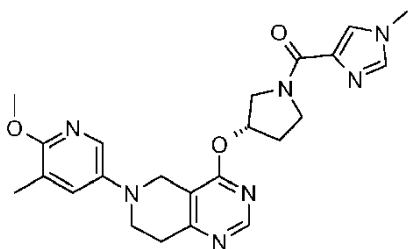
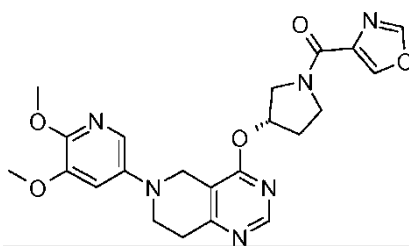
Eksempel 11		$\text{Rt}^{(1)}$ (min.)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
		1,57	436,2
Navn: Furan-3-yl- $\{((S)\text{-}3\text{-}[6\text{-}(6\text{-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl})\text{-}5,6,7,8\text{-tetrahydro-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-4-yloxy})\text{-pyrrolidin-1-yl}\}$ -metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av furan-3-karboksylsyre			
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4 , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,30–2,45 (m, 2 H) 2,93–3,05 (m, 2 H) 3,45–3,54 (m, 2 H) 3,72–4,21 (m, 9 H) 5,79–5,86 (m, 1 H) 6,78–6,82 (m, 1 H) 7,37–7,44 (m, 1 H) 7,56–7,61 (m, 1 H) 7,61–7,69 (m, 1 H) 8,01–8,12 (m, 1 H) 8,54–8,62 (m, 1 H)			
Eksempel 12		$\text{Rt}^{(1)}$ (min.)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
		1,36	437,2
Navn: $\{((S)\text{-}3\text{-}[6\text{-}(6\text{-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl})\text{-}5,6,7,8\text{-tetrahydro-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-4-yloxy})\text{-pyrrolidin-1-yl}\}$ -oksazol-5-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av oksazol-5-karboksylsyre			
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4 , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,30–2,39 (m, 1 H)			

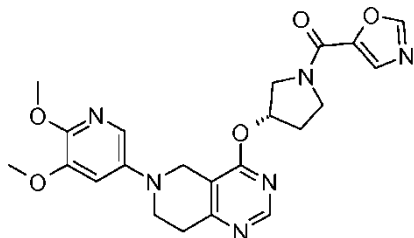
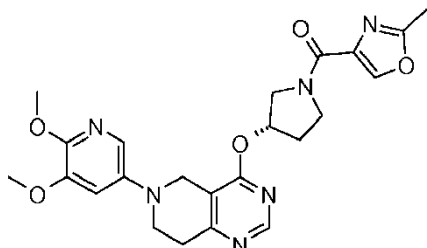
2,41–2,50 (m, 1 H) 2,95–3,03 (m, 2 H) 3,45–3,52 (m, 2 H) 3,76–4,32 (m, 9 H) 5,79–5,94 (m, 1 H) 7,40 (br. s., 1 H) 7,62–7,66 (m, 1 H) 7,75–7,82 (m, 1 H) 8,34–8,40 (m, 1 H) 8,56–8,61 (m, 1 H)			
Eksempel 13		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,13	450,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 3-metyl-3H-imidazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,30–2,45 (m, 2 H) 2,93–3,05 (m, 2 H) 3,43–3,55 (m, 2 H) 3,74–4,24 (m, 12 H) 5,82 (br. s., 1 H) 7,35–7,56 (m, 2 H) 7,66 (m, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 8,55–8,60 (m, 1 H)			
Eksempel 14		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,49	451,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 2-metyl-oksazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,27–2,43 (m, 2 H) 2,43–2,50 (m, 3 H) 2,95–3,02 (m, 2 H) 3,45–3,53 (m, 2 H) 3,72–4,33 (m, 9 H) 5,78–5,89 (m, 1 H) 7,37–7,43 (m, 1 H) 7,61–7,67 (m, 1 H) 8,25–8,31 (m, 1 H) 8,57–8,60 (m, 1 H)			
Eksempel 15		Rt ⁽¹⁾	MS:

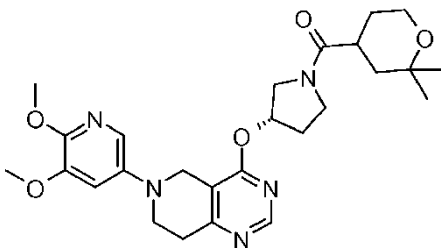
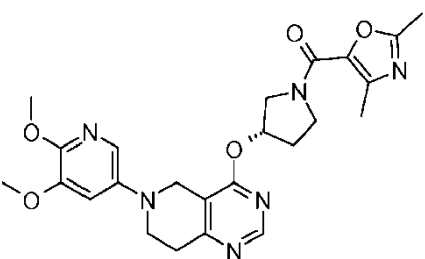
123

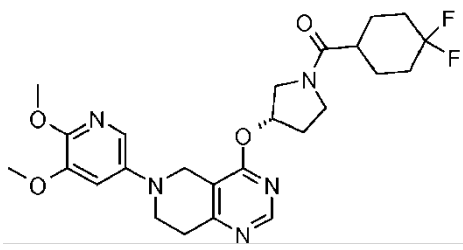
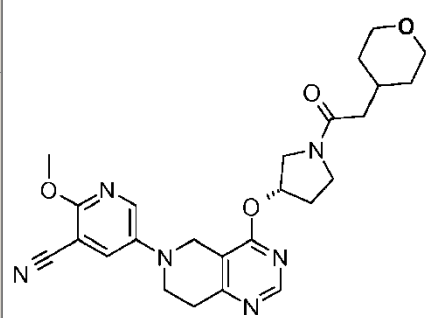
		(min.)	[M+H] ⁺
		1,53	454,2
Navn: (3-metoksy-syklobutyl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 3-metoksy-syklobutankarboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 1,99–2,55 (m, 9 H) 2,78–2,95 (m, 1 H), 2,95–3,02 (m, 2 H) 3,20–3,23 (m, 3 H) 3,47–3,52 (m, 2 H) 3,52–4,10 (m, 10H) 5,73–5,81 (m, 1 H) 7,38–7,42 (m, 1) 7,63–7,67 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H)			
Eksempel 16		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,41	437,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av oksazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,29–2,37 (m, 1 H) 2,37–2,44 (m, 1 H) 2,94–3,03 (m, 2 H) 3,45–3,53 (m, 2 H) 3,75–4,38 (m, 9 H) 5,79–5,89 (m, 1 H) 7,38–7,42 (m, 1 H) 7,62–7,66 (m, 1 H) 8,19–8,26 (m, 1 H) 8,44–8,48 (m, 1 H) 8,56–8,61 (m, 1 H)			
Eksempel 17		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,35	495,2

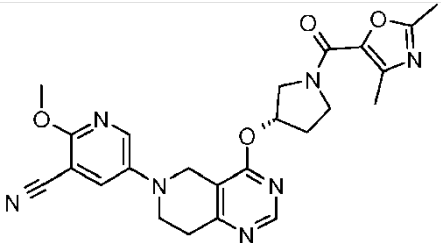
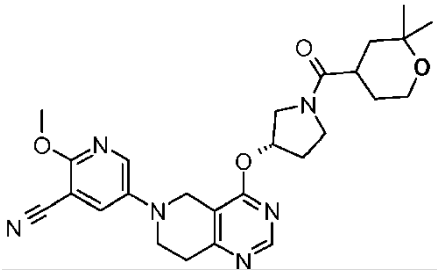
Navn: 1-(4-{{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 1-acetyl-piperidin-4-karboksylsyre			
¹ H NMR ((400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 1,49–1,89 (m, 4 H) 2,06–2,13 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,23–2,43 (m, 2 H) 2,61–2,93 (m, 2 H) 2,95–3,04 (m, 2 H) 3,15–3,25 (m, 1 H) 3,42–3,53 (m, 2 H) 3,55–4,12 (m, 10 H) 4,46–4,59 (m, 1 H) 5,74–5,86 (m, 1 H) 7,38–7,45 (m, 1 H) 7,62–7,67 (m, 1 H) 8,56–8,61 (m, 1 H)			
Eksempel 18		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,47	451,2
Navn: {{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}}-(4-metyl-oksazol-5-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 4-metyl-oksazol-5-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,29–2,47 (m, 5 H) 2,95–3,3,03 (m, 2 H) 3,45–3,52 (m, 2 H) 3,73–4,30 (m, 9 H) 5,79–5,90 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,65 (br.s., 1 H) 8,19–8,24 (m, 1 H) 8,55–8,61 (m, 1 H)			
Eksempel 19		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,25	463,1
Navn: 5-{{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}}-1H-pyridin-2-on			

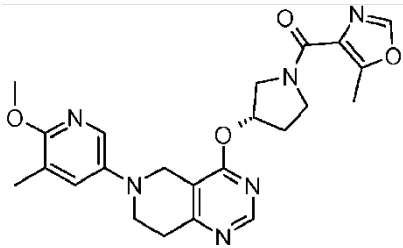
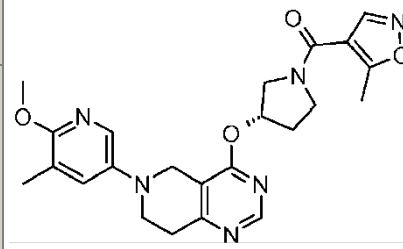
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 6-okso-1,6-dihydro-pyridin-3-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,30–2,40 (m, 2 H) 2,95–3,05 (m, 2 H) 3,45–3,55 (m, 2 H) 3,74–4,22 (m, 9 H) 5,73–5,85 (m, 1 H) 6,50–6,56 (m, 1 H) 7,39–7,45 (m, 1 H) 7,60–7,70 (m, 1 H) 7,78–7,90 (m, 2 H) 8,50–8,60 (m, 1 H)			
Eksempel 20		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,22	450,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,28–2,41 (m, 2 H) 2,94–3,02 (m, 2 H) 3,45–3,52 (m, 2 H) 3,73–4,35 (m, 12 H) 5,80–5,85 (m, 1 H) 7,38–7,43 (m, 1 H) 7,60–7,69 (m, 3 H) 8,55–8,61 (m, 1 H)			
Eksempel 21		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,23	453,1
Navn: {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Normalfasekromatografi med EtOAc / MeOH som løsemiddel			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 10 og fremgangsmåte 1b ifølge prosessstrinn 2 ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge			

eksempel 10 ved anvendelse av oksazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			
Eksempel 22		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,18	453,1
Navn: {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 10 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av oksazol-5-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 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)			
Eksempel 23		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1.3	467.2
Navn: {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 10 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 2-metyl-oksazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			
Eksempel 24		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1.38	498.3
Navn: {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 10 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			
Eksempel 25		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,32	481,2
Navn: {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 10 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			

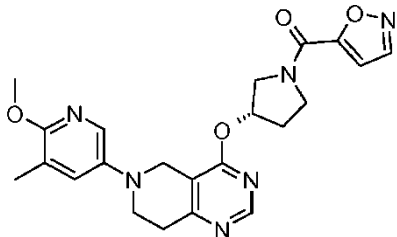
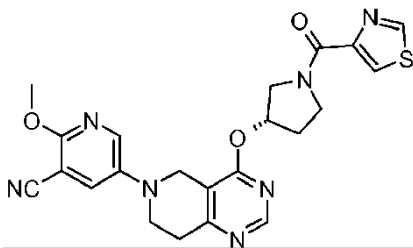
Eksempel 26		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,57	504,3
Navn: (4,4-difluor-sykloheksyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 10 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 4,4-difluor-sykloheksankarboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			
Eksempel 27		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,46	479,2
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 11 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av (tetrahydro-pyran-4-yl)-eddisyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,11–1,28 (m, 2 H) 1,49–1,64 (m, 2 H) 1,87–1,99 (m, 1 H) 2,07–2,29 (m, 4 H) 2,86–2,95 (m, 2 H) 3,19–3,30 (m, 2 H) 3,42–3,88 (m, 8 H) 3,90–3,96 (m, 3 H) 4,09–4,19 (m, 2 H) 5,57–5,70 (m, 1 H) 8,07–8,11 (m, 1 H) 8,22–8,28 (m, 1 H) 8,58–8,65 (m, 1 H)			
Eksempel 28		Rt ⁽¹⁾	MS:

		(min.)	[M+H] ⁺
		1,51	476,2
Navn: 5-{4-[(S)-1-(2,4-dimetyl-oksazol-5-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 11 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 2,4-dimetyl-oksazol-5-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,16–2,46 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 2,85–2,96 (m, 2 H) 3,50–4,20 (m, 8 H) 3,92 (s, 3 H) 5,64–5,80 (m, 1 H) 8,04–8,12 (m, 1 H) 8,22–8,30 (m, 1 H) 8,62 (s, 1 H)			
Eksempel 29		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,58	493,2
Navn: 5-{4-[(S)-1-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 11 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,00–1,24 (m, 6 H) 1,28–1,73 (m, 4 H) 2,10–2,34 (m, 2 H) 2,62–2,97 (m, 3 H) 3,43–3,84 (m, 8 H) 3,94 (s, 3 H) 4,09–4,20 (m, 2 H) 5,58–5,75 (m, 1 H) 8,05–8,11 (m, 1 H) 8,20–8,29 (m, 1 H) 8,59–8,65 (m, 1 H)			
Eksempel 30		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺

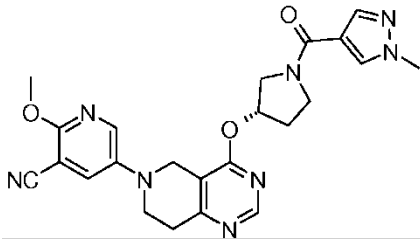
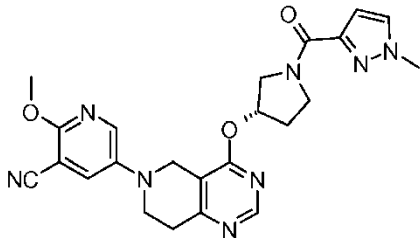
		1,55	451,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-oksazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 5-metyl-oksazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,10–2,32 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,52,2,54 (m, 3 H) 2,85–2,93 (m, 2 H) 3,42–3,50 (m, 2 H) 3,61–4,22 (m, 6 H) 3,81 (s, 3 H) 5,64–5,72 (m, 1 H) 7,41–7,45 (m, 1 H) 7,67–7,71 (m, 1 H) 8,27–8,33 (m, 1 H) 8,59–8,64 (m, 1 H)			
Eksempel 31		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,53	451,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 5-metyl-isoksazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,10–2,31(m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,54–2,59 (m, 3 H) 2,83–2,97 (m, 2 H) 3,41–3,53 (m, 2 H) 3,59–4,15 (m, 6 H) 3,81 (s, 3 H) 5,65–5,73 (m, 1 H) 7,40–7,48 (m, 1 H) 7,67–7,74 (m, 1 H) 8,56–8,66 (m, 1 H) 8,83–8,95 (m, 1 H)			
Eksempel 32		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,53	451,1

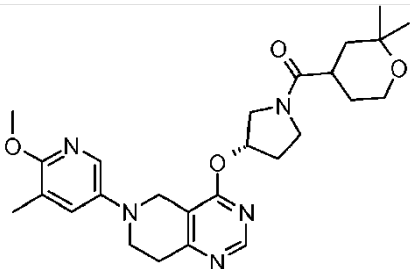
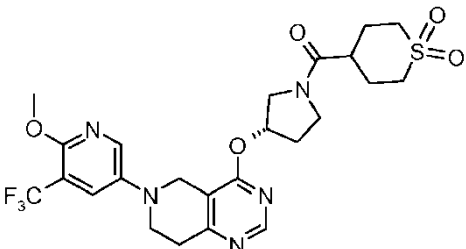
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 3-metyl-isoksazol-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,08–2,37 (m, 8 H) 2,82–2,95 (m, 2 H) 3,40–3,53 (m, 2 H) 3,55–4,16 (m, 9 H) 5,65–5,75 (m, 1 H) 7,41–7,48 (m, 1 H) 7,68–7,73 (m, 1 H) 8,57–8,65 (m, 1 H) 9,28–9,40 (m, 1 H)			
Eksempel 33		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,59	437,2
Navn: isoksazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av isoksazol-3-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,13 (m, 3 H) 2,21–2,31 (m, 2 H) 2,86–2,94 (m, 2 H) 3,43–3,50 (m, 2 H) 3,66–4,15 (m, 9 H) 5,67–5,73 (m, 1 H) 6,84–6,91 (m, 1 H) 7,42–7,46 (m, 1 H) 7,67–7,74 (m, 1 H) 8,57–8,64 (m, 1 H) 9,05–9,13 (m, 1 H)			
Eksempel 34		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,5	437,2

132

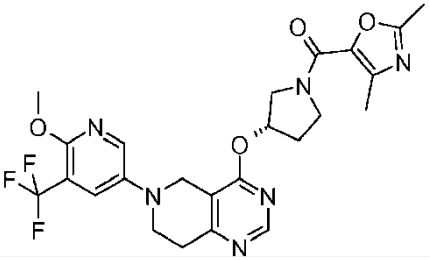
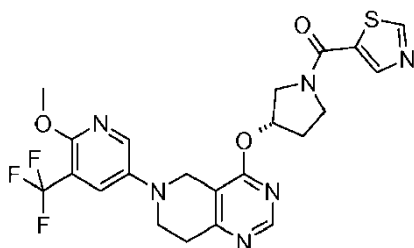
			
Navn: isoksazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av isoksazol-5-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,08–2,16 (m, 3 H) 2,19–2,36 (m, 2 H) 2,85–2,95 (m, 2 H) 3,42–3,49 (m, 2 H) 3,66–4,23 (m, 9 H) 5,66–5,78 (m, 1 H) 7,06–7,13 (m, 1 H) 7,41–7,46 (m, 1 H) 7,68–7,74 (m, 1 H) 8,59–8,64 (m, 1 H) 8,73–8,79 (m, 1 H)			
Eksempel 35		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,5	464,1
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 11 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av tiazol-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 2,30–2,37 (m, 2 H) 3,07–3,12 (m, 2 H) 3,46–3,53 (m, 2 H) 3,81–4,43 (m, 9 H) 5,80–5,85 (m, 1 H) 7,55–7,59 (m, 1 H) 8,09–8,13 (m, 1 H) 8,18–8,23 (m, 1 H) 8,63–8,69 (m, 1 H) 8,75–8,85 (m, 1 H)			
Eksempel 36		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,35	461,2

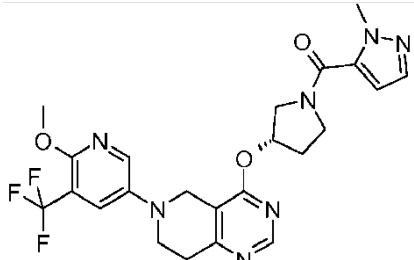
133

			
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 11 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 2,24–2,47 (m, 2 H) 3,03–3,17 (m, 2 H) 3,45–3,58 (m, 2 H) 3,87–4,20 (m, 12 H) 5,75–5,85 (m, 1 H) 7,54–7,60 (m, 1 H) 7,73–7,90 (m, 2 H) 8,09–8,14 (m, 1 H) 8,61–8,68 (m, 1 H)			
Eksempel 37		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,47	461,2
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 11 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 2,24–2,41 (m, 2 H) 3,07–3,14 (m, 2 H) 3,44–3,58 (m, 2 H) 3,74–4,44 (m, 12 H) 5,77–5,86 (m, 1 H) 6,78–6,84 (m, 1 H) 7,33–7,39 (m, 1 H) 7,54–7,59 (m, 1 H) 8,08–8,14 (m, 1 H) 8,63–8,70 (m, 1 H)			
Eksempel 38		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,58	482,3

			
Navn: (2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,02–1,21 (m, 6 H) 1,27–1,71 (m, 4 H) 2,08–2,32 (m, 5 H) 2,67–2,94 (m, 3 H) 3,41–4,08 (m, 13 H) 5,60–5,73 (m, 1 H) 7,41–7,46 (m, 1 H) 7,65–7,72 (m, 1 H) 8,58–8,65 (m, 1 H)			
Eksempel 39		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,60	556,1
Navn: (1,1-diokso-heksahydro-1λ ⁶ -tiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1,1-diokso-heksahydro-1λ ⁶ -tiopyran-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			
Eksempel 40		Rt ⁽¹⁾	MS:

135

		(min.)	[M+H] ⁺
		1,77	519,2
Navn: (2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 2,4-dimetyl-oksazol-5-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,13–2,45 (m, 8 H) 2,89–2,96 (m, 2 H) 3,54–4,21 (m, 11 H) 5,64–5,79 (m, 1 H) 7,81–7,85 (m, 1 H) 8,218–8,22 (m, 1 H) 8,61–8,65 (m, 1 H)			
Eksempel 41		R _t ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,69	507,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-5-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av thiazol-5-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,15–2,42 (m, 2 H) 2,88–2,97 (m, 2 H) 3,53–3,61 (m, 2 H) 3,67–4,11 (m, 7 H) 4,15–4,24 (m, 2 H) 5,67–5,79 (m, 1 H) 7,81–7,88 (m, 1 H) 8,18–8,23 (m, 1 H) 8,35–8,45 (m, 1 H) 8,60–8,66 (m, 1 H) 9,22–9,29 (m, 1 H)			
Eksempel 42		R _t ⁽¹⁾	MS:

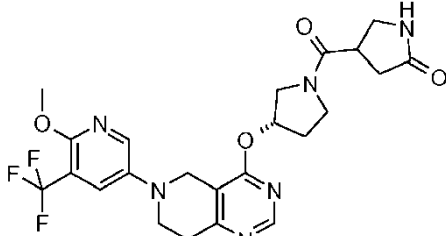
		(min.)	[M+H] ⁺
		1,74	504,2

Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-metanon

Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase

Fremstilt ved anvendelse av **mellomprodukt 13** og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge **eksempel 1** etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge **eksempel 10** ved anvendelse av 2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 2,15–2,35 (m, 2 H) 2,88–2,97 (m, 2 H) 3,51–4,13 (m, 12 H) 4,13–4,25 (m, 2 H) 5,63–5,74 (m, 1 H) 6,63–6,74 (m, 1 H) 7,43–7,52 (m, 1 H) 7,81–7,89 (m, 1 H) 8,17–8,25 (m, 1 H) 8,57–8,67 (m, 1 H)

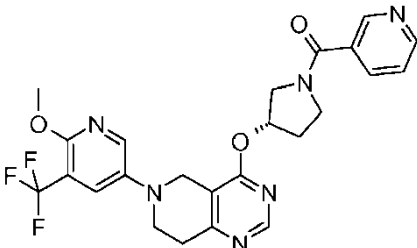
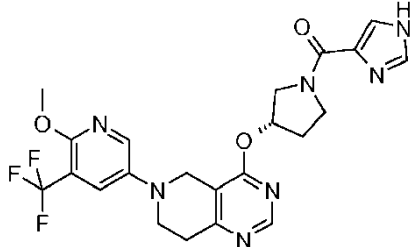
Eksempel 43		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,47	507,2

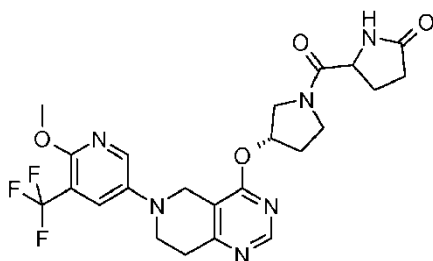
Navn: 4-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-pyrrolidin-2-on

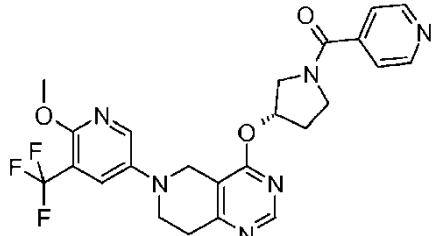
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase

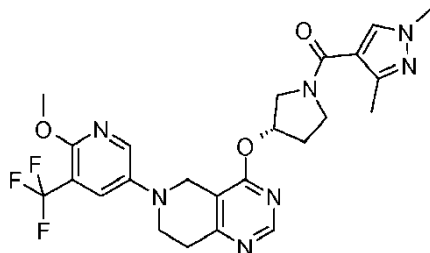
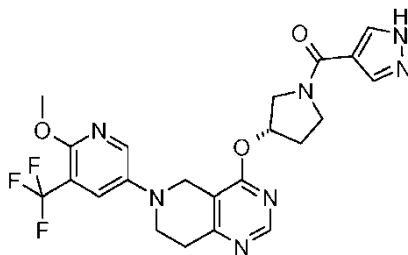
Fremstilt ved anvendelse av **mellomprodukt 13** og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge **eksempel 1** etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge **eksempel 10** ved anvendelse av 5-okso-pyrrolidin-3-karboksytsyre

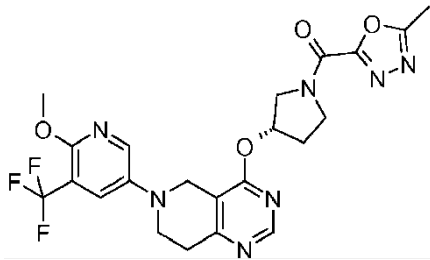
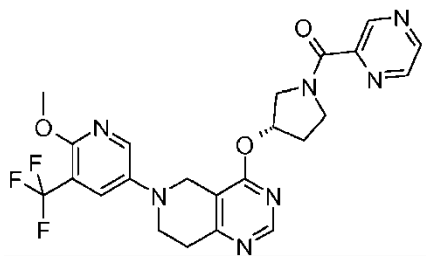
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 2,10–2,43 (m, 4 H) 2,89–2,96 (m, 2 H) 3,35–3,79 (m, 9 H) 3,90–3,94 (m, 3 H) 4,15–4,20 (m, 2 H) 5,60–5,73 (m, 1 H) 7,53–7,62 (m, 1 H) 7,81–7,87 (m, 1 H) 8,17–8,22 (m, 1 H) 8,60–8,64 (m, 1 H)

Eksempel 44		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,63	501,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyridin-3-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av nikotinsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,11–2,37 (m, 2 H) 2,87–2,99 (m, 2 H) 3,51–4,13 (m, 9 H) 4,13–4,29 (m, 2 H) 5,60–5,75 (m, 1 H) 7,43–7,53 (m, 1 H) 7,81–8,04 (m, 2 H) 8,17–8,28 (m, 1 H) 8,53–8,82 (m, 3 H)			
Eksempel 45		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,36	490,2
Navn: (1H-imidazol-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1H-imidazol-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,12–2,35 (m, 2 H) 2,87–2,95 (m, 2 H) 3,60–4,31 (m, 11 H) 5,63–5,76 (m, 1 H) 7,57–7,65 (m, 1 H) 7,70–7,78 (m, 1 H) 7,80–7,85 (m, 1 H) 8,16–8,21 (m, 1 H) 8,61–8,65 (m, 1 H)			

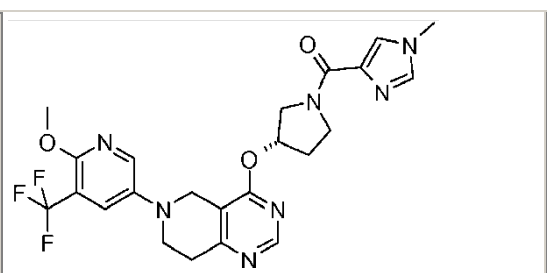
Eksempel 46		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,47	507,2
Navn: 5-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-pyrrolidin-2-on			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 5-okso-pyrrolidin-2-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,78–2,40 (m, 6 H) 2,89–2,97 (m, 2 H) 3,43–3,86 (m, 6 H) 3,90–3,94 (m, 3 H) 4,15–4,20 (m, 2 H) 4,30–4,45 (m, 1 H) 5,60–5,75 (m, 1 H) 7,70–7,89 (m, 2 H) 8,16–8,22 (m, 1 H) 8,61–8,63 (m, 1 H)			

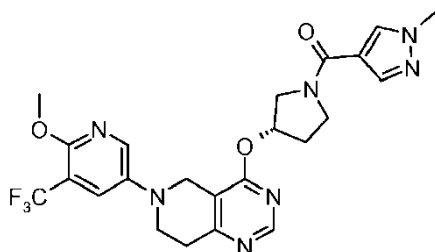
Eksempel 47		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,61	501,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-pyridin-4-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av isonikotinsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,12–2,36 (m, 2 H) 2,86–2,99 (m, 2 H) 3,46–3,81 (m, 5 H) 3,84–4,13 (m, 4 H) 4,14–4,28 (m, 2 H) 5,59–5,74 (m, 1 H) 7,44–7,56 (m, 2 H) 7,82–7,91 (m, 1 H) 8,18–8,27 (m, 1 H) 8,52–8,72 (m, 3 H)			

Eksempel 48		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,62	518,2
Navn: (1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1,3,-dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylysyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,13–2,35 (m, 5 H) 2,89–2,97 (m, 2 H) 3,53–4,06 (m, 12 H) 4,14–4,22 (m, 2 H) 5,64–5,72 (m, 1 H) 7,80–7,88 (m, 1 H) 7,99–8,11 (m, 1 H) 8,16–8,22 (m, 1 H) 8,58–8,66 (m, 1 H)			
Eksempel 49		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,51	490,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1H-pyrazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosessstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosessstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1H-pyrazol-4-karboksylysyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,12–2,39 (m, 2 H) 2,87–2,97 (m, 2 H) 3,43–4,11 (m, 9 H) 4,12–4,22 (m, 2 H) 5,63–5,79 (m, 1 H) 7,78–7,94 (m, 2 H) 8,10–8,25 (m, 3 H) 8,59–8,68 (m, 1 H)			
Eksempel 51		Rt ⁽¹⁾	MS:

		(min.)	[M+H] ⁺
		1,72	506,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 5-metyl-[1,3,4]oksadiazol-2-karboksytsyre			
Eksempel 52		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,71	502,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-pyrazin-2-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av pyrazin-2-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 2,15–2,36 (m, 2 H) 2,87–2,97 (m, 2 H) 3,52–3,64 (m, 2 H) 3,66–4,11 (m, 7 H) 4,12–4,24 (m, 2 H) 5,67–5,75 (m, 1 H) 7,81–7,87 (m, 1 H) 8,17–8,25 (m, 1 H) 8,56–8,80 (m, 3 H) 8,97–9,02 (m, 1 H)			
Eksempel 53		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,45	504,2

141

		
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon		
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase		
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 13 og prosesstrinn 2, fremgangsmåte 1b ifølge eksempel 1 etterfulgt av prosesstrinn 1 ifølge eksempel 10 ved anvendelse av 1-metyl-1 H-imidazol-4-karboksytsyre		
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 298 K) 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)		



Eksempel 54: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon

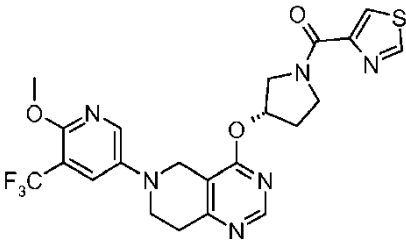
5

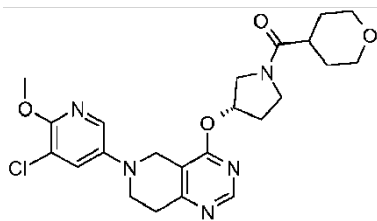
I en blanding av 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (fremstilt ved anvendelse av trinn 1, eksempel 91 fra **mellomprodukt 13**) (44 mg, 0,11 mmol), 1-metyl-1 H-pyrazol-4-karboksytsyre (15 mg, 0,12 mmol), benzotriazol-1-ol (19 mg, 0,12 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) ble det tilsatt EDC (34 mg, 0,18 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. Delt mellom CH₂Cl₂ (10 ml) og mettet NaHCO₃ (aq) (2,0 ml) og det organiske sjiktet separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør. Konsentrert *in vacuo* og renset ved

10

flashkromatografi gjennom Biotage[®] aminosilikageleluering med sykloheksan / EtOAc, 100/0 til 0/100 for å gi {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon som et hvitt frysetørket pulver (44 mg, 75 % utbytte). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298 K) δ ppm 2,26–2,45 (m, 2 H) 3,04–3,10 (m, 2 H) 3,49–3,57 (m, 2 H) 3,89–4,00 (m, 7 H) 4,01 (s, 3 H) 4,10–4,18 (m, 2 H) 5,78–5,83 (m, 1 H) 7,60–7,62 (m, 1 H) 7,76–7,89 (m, 2 H) 8,04–8,07 (m, 1 H) 8,61–8,66 (m, 1 H) MS: [M+H]⁺ = 504,2, Rt ⁽³⁾ = 1,59 min.

Eksempel 55 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 54 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 55	Struktur	Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,77	507,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Flashkromatografi på Biotage-aminosilikageleluering med sykloheksan/EtOAc 100/0 til 0/100			
Fremstilt ved anvendelse av thiazol-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm 2,29–2,40 (m, 2 H) 3,05–3,12 (m, 2 H) 3,49–3,56 (m, 2 H) 3,80–4,45 (m, 9 H) 5,80–5,86 (m, 1 H) 7,60–7,62 (m, 1 H) 8,04–8,18 (m, 1 H) 8,21–8,25 (m, 1 H) 8,64–8,68 (m, 1 H) 8,79–8,84 (m, 1 H)			

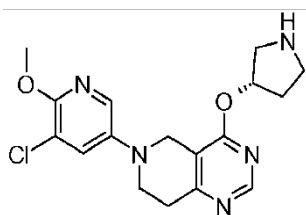


Eksempel 56: {(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

5

I en 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (97 mg, 0,196 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble syrekloridet tetrahydo-2H-pyran-4-karbonylchlorid (36,7 mg, 0,235 mmol) og trietylaminet (0,035 ml, 0,254 mmol) tilsatt ved temperatur på mellom 0–10 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved ~3 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum. Rensing ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene over PL-HCO₃ MP ga {(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (38 mg, 41 % utbytte) som et hvitt frysetørket pulver. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298 K) δ ppm 1,56–1,68 (m, 2 H) 1,86–2,04 (m, 2 H) 2,20–2,40 (m, 2 H) 2,50–2,72 (m, 1 H) 3,05–3,13 (m, 2 H) 3,38–4,16 (m, 16 H) 5,70–5,78 (m, 1 H) 7,42–7,45 (m, 1 H) 7,78–7,81 (m, 1 H) 8,61–8,66 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 474,2, Rt ⁽²⁾ = 1,52 min.

20

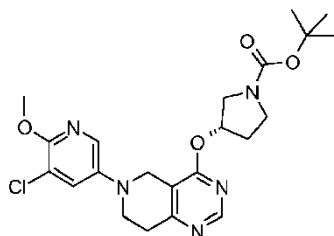


6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

25

(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (766,2 mg, 1,66 mmol) ble løst opp i en løsning av TFA / CH₂Cl₂ (1/2) og omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum,

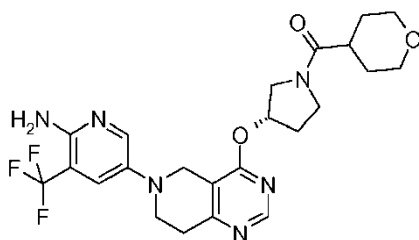
resten ble fortynnet med CH₂Cl₂, og det organiske sjiktet ble vasket med NaOH 1 N og deretter saltlake, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet for å gi 6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin. LCMS: [M+H]⁺ = 362,1, Rt ⁽³⁾ = 1,28 min.



5

(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

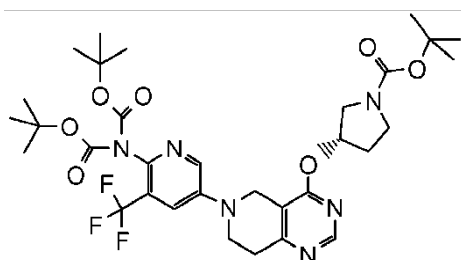
X-Phos (0,073 g, 0,154 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,100 g, 0,110 mmol), NaOtBu (0,395 g, 4,11 mmol) og 5-brom-3-klor-2-metoksy-pyridin (0,732 g, 3,29 mmol) ble kombinert og skylt under en strøm av argon i 10 min. I denne blandingen ble det tilsatt en løsning av (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (2,15 g, 6,72 mmol) i THF (6 ml) ved romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 90 °C i 3 h. Reaksjonen ble kjølt til romtemperatur, EtOAc ble tilsatt, og blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute og konsentrert under vakuum. Rensing ved flashkromatografi på silikagel (CH₂Cl₂ /MeOH 99/1 til 95/5) ga (S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester som gult skum (0,766 g, 60 % utbytte). LCMS: [M+H]⁺ = 462,1, Rt ⁽³⁾ = 1,84 min



Eksempel 57: {(S)-3-[6-(6-amino-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-tetrahydro-pyran-4-yl-metanon

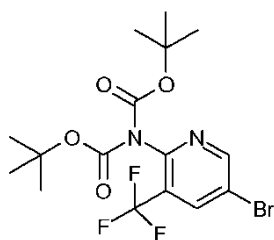
25

I en løsning av (S)-tert-butyl-3-(6-(6-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1 (120 mg, 0,18 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ble det tilsatt TFA (2,0 ml), og blandingen fikk stå ved romtemperatur i 1 h. Konsentrert *in vacuo* og eluert gjennom en Isolute[®] SCX-2-patron, eluert med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi 5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amin (61 mg, 90 % utbytte). 5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amin (30 mg, 0,079 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (2,0 ml) og ble samtidig porsjonsvis tilsatt med mettet NaHCO₃ (aq) (2,0 ml) i en kraftig omrøringsløsning av tetrahydro-2H-pyran-4-karbonylchlorid (15 mg, 0,10 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ved romtemperatur. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml), og det organiske sjiktet ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute[®] SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi {(S)-3-[6-(6-amino-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon som et lysegult pulver (19 mg, 50 % utbytte). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ ppm 1,56–1,72 (m, 2 H) 1,87–2,03 (m, 2 H) 2,23–2,74 (m, 3 H) 3,04–3,14 (m, 2 H) 3,48–4,13 (m, 12 H) 5,15–5,43 (m, 2 H, Ar-NH₂) 5,73–5,79 (m, 1 H) 7,55–7,64 (m, 1 H) 7,93–8,02 (m, 1 H) 8,61–8,67 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺ = 397,1, Rt ⁽³⁾ = 1,32 min.



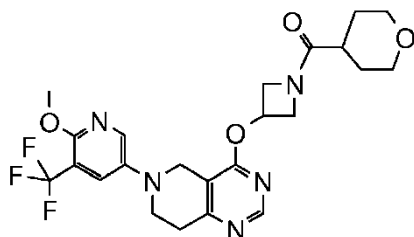
(S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karboksylat

I et hetteglass ble det tilsatt (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 7**) (100 mg, 0,312 mmol), imidodikarbonsyre, 2-[5-brom-3-(trifluormetyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimetyletyl)ester (138 mg, 0,312 mmol), cesiumkarbonat (203 mg, 0,62 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (29 mg, 0,03 mmol), X-Phos (51 mg, 0,11 mmol) og vannfritt dioksan (2 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp ved omrøring i 1 h ved 110 °C og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Ble kjølt og delt mellom CH₂Cl₂ (10 ml) og vann (2 ml), og den bifasiske blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute. Det organiske sjiktet ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) for å gi (S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karboksylattrifluoracetat (som en gul gummi (120 mg, 48 % utbytte). LCMS: [M+H]⁺ = 681,5, Rt ⁽⁴⁾ = 1,49 min.



Imidodikarbonsyre, 2-[5-brom-3-(trifluormetyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimetyletyl)ester

I 5-brom-3-(trifluormetyl)pyridin-2-amin (1,72 g, 7,14 mmol), trietylamin (0,995 ml, 7,14 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (20 mg, 0,164 mmol) i CH₂Cl₂ (50 ml) ble det tilsatt di-tert-butyl-dikarbonat (3,89 g, 17,84 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fordampet til tørrhet *in vacuo* og triturerert i heptan (25 ml) i 72 h. Det resulterende presipitatet ble filtrert og vasket med heptan (10 ml) for å gi imidodikarbonsyre, 2-[5-brom-3-(trifluormetyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimetyletyl)ester som et beige tørrstoff (2,23 g, 71 % utbytte). ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃, 298 K) 1,35 (s, 18 H) 8,15 (d, 1 H) 8,76 (d, 1 H) LCMS: [M+H]⁺ = 441 /443,1, Rt ⁽⁴⁾ = 1,46 min.

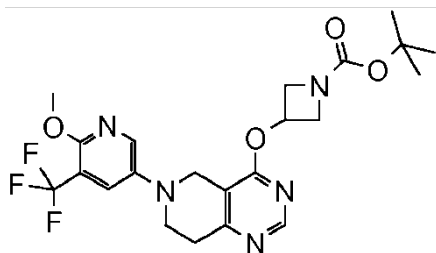


Eksempel 58: {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-azetidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

5

3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-azetidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (186 mg, 0,312 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ble tilsatt TFA (1,0 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Fordampet *in vacuo* for å gi 4-(azetidin-3-yloksy)-(6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinditrifluoroacetat som en brun gummi (110 mg). I en kraftig omrøringsløsning av tetrahydro-2H-pyran-4-karbonylchlorid (19 g, 0,128 mmol) i CH₂Cl₂ ble det samtidig porsjonsvis tilsatt mettet NaHCO₃ (aq) (2,0 ml) og en løsning av 4-(azetidin-3-yloksy)-(6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinditrifluoroacetat (60 mg, 0,099 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ved romtemperatur. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 1 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml), det organiske sjiktet separert, tørket (MgSO₄), konsentrert *in vacuo* og renset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-azetidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon som et gult tørrstoff (3,0 mg, 5 % utbytte 2. trinn) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 1,42–1,67 (m, 4 H) 2,90–2,98 (m, 2 H) 3,55–3,62 (m, 2 H) 3,78–4,32 (m, 13 H) 4,61–4,69 (m, 1 H) 5,42–5,49 (m, 1 H) 7,86–7,90 (m, 1 H) 8,22–8,26 (m, 1 H) 8,58–8,62 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺ = 494,6, Rt ⁽⁷⁾ = 0,98 min.

25



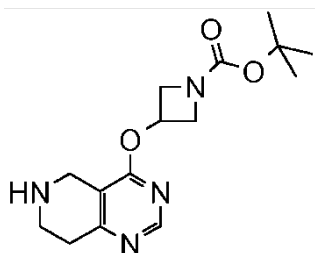
3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-azetidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

5

I et hetteglass ble det tilsatt 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-azetidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (110 mg, 0,359 mmol), 5-brom-2-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin (92 mg, 0,359 mmol), cesiumkarbonat (234 mg, 0,718 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (33 mg, 0,036 mmol), X-Phos (58 mg, 0,122 mmol) og vannfri dioksan (2,0 ml). Hetteglasset ble skylt med en strøm av argon i 15 s og kapslet. Blandingen ble varmet opp ved omrøring i 1,5 h ved 110 °C og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (50 ml), filtrert gjennom en Celitepute og konsentrert *in vacuo*. Renset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) for å gi 3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-azetidin-1-karboksylysyre-tert-butylestertrifluoracetatet som en brun gummi (186 mg, 87 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 482,3, Rt ⁽⁷⁾ = 1,56 min.

10

15



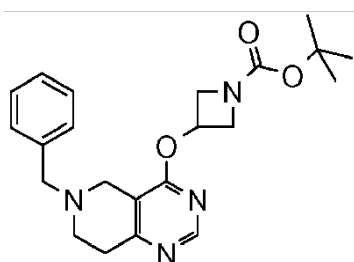
20

3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-azetidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

I en løsning av 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-azetidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (425 mg, 1,07 mmol) i MeOH (20 ml) ble det tilsatt 20 % palladiumhydroksid på karbon (90 mg) deretter ammoniumformat (473 mg, 7,51 mmol), og blandingen ble varmet opp under

25

refluks i 1 h. Reaksjonsblandingen ble kjølt og filtrert gjennom en Celite-pute, vasket med MeOH (20 ml) og deretter CH₂Cl₂ (20 ml). Filtratet ble fordampet *in vacuo* og renses ved flashkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ / MeOH / 0,88 NH₄OH, 100/0/0 til 90/10/1 for å gi 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som en gul gummi (220 mg, 67 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 307,3, Rt ⁽⁴⁾ = 0,81 min.



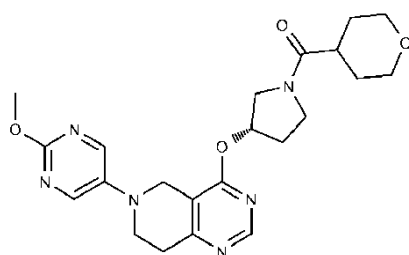
3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

10

3-hydroksy-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (217 mg, 1,25 mmol) ble løst opp under argon i THF (10 ml), og NaH (58 mg, 1,44 mmol) ble tilsatt. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur under argon i 15 min etter tilsetning av en løsning av 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3d]pyrimidin (250 mg, 0,963 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h, bråkjølt med vann (20 ml) og fortynnet med CH₂Cl₂. Det organiske sjiktet ble filtrert gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Rensing ved flashkromatografi på silikagel med heptan / CH₂Cl₂, 50/50 til 0/100 deretter EtOAc for å gi 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som en gul gummi (425 mg, 111 % utbytte) LCMS: [M+H]⁺ = 397,4, Rt ⁽⁴⁾ = 0,98 min.

20

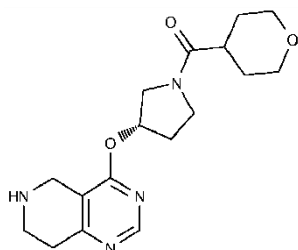
Eksempel 59 ble fremstilt i henhold til generell prosedyre beskrevet i skjema 2.



Eksempel 59: {(S)-3-[6-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

5 **Trinn 4**

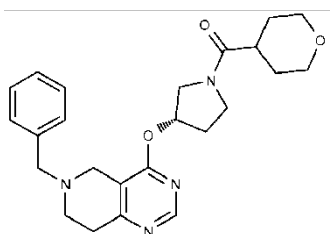
En blanding av 5-brom-2-metoksy-pyrimidin (0,218 mmol), X-Phos (28,4 mg, 0,060 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,2 mg, 0,020 mmol) og Cs₂CO₃ (129 mg, 0,397 mmol) ble skylt med argon før tilsetning av en løsning av (tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-metanon i dioksan (2 ml). Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved 120 °C i 1 h i et forseglet hetteglass, kjølt til romtemperatur og filtrert over Hyflo. Den gjenvunne organiske fasen ble vasket med NaHCO₃ og saltlake, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Rensing ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase og nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved passering gjennom en SCX-2-patron (patronen ble vasket med acetonitril, CH₂Cl₂ og MeOH, deretter ble en løsning av NH₃ i MeOH 3,5 N anvendt for å frisette det forventede produktet) ga {(S)-3-[6-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (18,7 mg, 21 % utbytte) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298 K) δ ppm 1,62–1,70 (m, 2 H) 1,87–2,01 (m, 2 H) 2,20–2,41 (m, 2 H) 2,49–2,71 (m, 1 H) 3,07–3,19 (m, 2 H) 3,37–4,19 (m, 16 H) 5,76 (m, 1 H) 8,32 (s, 2 H) 8,65–8,67 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 441,2, Rt⁽¹⁾ = 1,12 min.



25 ***(tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-metanon***

Trinn 3

En løsning av [(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (10,9 g, 25,8 mmol) ble løst opp i metanol (300 ml) og Pd(OH)₂ på karbon (2 g, 14,24 mmol), og ammoniumformat (3,35 g, 51,6 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble
 5 reflukset i 2 h. Reaksjonen ble kjølt til romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble filtrert og fordampet under høyt vakuum i 2 h for å gi (tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-metanon (8,45 g, 95 % utbytte) som et lysegult skum. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 1,44–1,67 (m, 4 H) 2,08–2,32 (m, 2 H) 2,55–2,83 (m,
 10 3 H) 2,96 (t, 2 H) 3,22–3,96 (m, 11 H) 5,53–5,68 (m, 1 H) 8,49–8,59 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 333,5, Rt⁽⁶⁾ = 1,24 min.

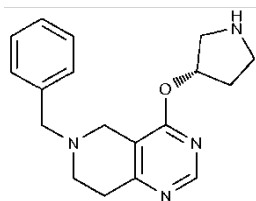


[(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

15

Trinn 2

I en løsning av 6-benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (420 mg, 1,35 mmol) i 4 ml CH₂Cl₂ ble det tilsatt tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid (0,210 ml, 1,637 mmol) og Et₃N (0,380 ml, 2,73 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min, deretter bråkjølt med H₂O, ekstrahert med CH₂Cl₂, filtrert og fordampet under
 20 vakuum. Rensing ved flashkromatografi på silikagel (CH₂Cl₂ / MeOH 95/5) ga [(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (420 mg, 73 % utbytte) som et gult skum. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 1,37–1,64 (m, 4 H) 1,95–2,29 (m, 2 H) 2,56–2,83 (m, 4 H) 3,28–3,91 (m, 13 H) 5,54–5,68 (m, 1 H)
 25 7,24–7,36 (m, 5 H) 8,54–8,59 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 423,6, Rt⁽⁷⁾ = 0,68.



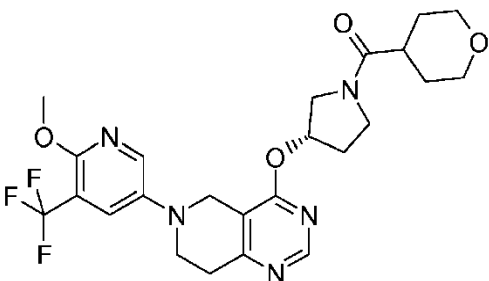
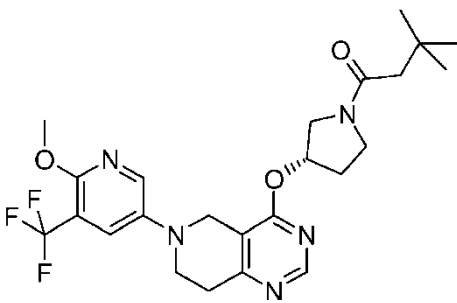
6-benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Trinn 1

I en løsning av (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (560 mg, 1,364 mmol) i 2 ml CH₂Cl₂ ble det tilsatt TFA (1,576 ml, 20,46 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h, konsentrert og deretter eluert gjennom en Isolute SCX-2-patron (10 g) for å fjerne overskytende TFA med (i) MeOH (ii) NH₃/MeOH, og den basiske fraksjonen ble fordampet i vakuum for å gi 6-benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (420 mg, kvantitativt utbytte) som en gul gummi. LCMS: [M+H]⁺ = 311,2, Rt⁽³⁾ = 0,11.

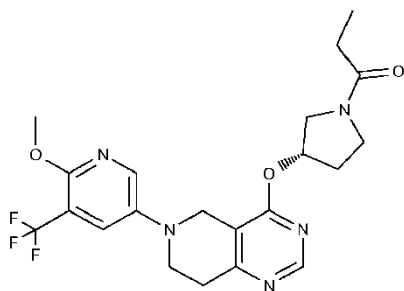
Eksempel 60–62 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 59 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 60		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,27	460,2
Navn:	[(S)-3-(6-kinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon		
Rensingsfremgangsmåte:	Fremgangsmåte A med omvendt fase		
Fremstilt ved anvendelse av	3-brom-kinolin		
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298 K) δ ppm	1,60–1,72 (m, 3 H) 1,89–2,04 (m,		

2 H) 2,24–2,46 (m, 2 H) 2,53–2,73 (m, 1 H) 3,08–3,21 (m, 2 H) 3,39–3,52 (m, 2 H) 3,67–4,11 (m, 8 H) 4,20–4,40 (m, 2 H) 5,73–5,83 (m, 1 H) 7,47–7,62 (m, 3 H) 7,73–7,80 (m, 1 H) 8,02–8,14 (m, 1 H) 8,62–8,68 (m, 1 H) 8,86–8,91 (m, 1 H),			
Eksempel 61		Rt ⁽⁷⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,17	508,7
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 1			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,50–1,66 (m, 4 H) 2,07–2,46 (m, 2 H) 2,60–2,80 (m, 1 H) 2,88–2,97 (m, 2 H) 3,30–3,95 (m, 13 H) 4,08–4,23 (m, 2 H) 5,59–5,74 (m, 1 H) 7,79–7,85 (m, 1 H) 8,16–8,23 (m, 1 H) 8,60–8,65 (m, 1 H)			
Eksempel 62		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		2,11	494,2
Navn: 1-((S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetyl-butan-1-on			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av trinn 2 ifølge eksempel 59 og 3,3-dimetyl-butyrylchlorid etterfulgt av trinn 3–4 ifølge eksempel 59 ved anvendelse av mellomprodukt 1			

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298K) δ ppm 1,00–1,12 (m, 9 H) 2,13–2,35 (m, 4 H) 3,08–3,15 (m, 2 H) 3,45–3,93 (m, 6 H) 4,02 (s, 3 H) 4,03–4,15 (m, 2 H) 5,72–5,79 (m, 1 H) 7,57–7,62 (m, 1 H) 8,03–8,07 (m, 1 H) 8,64–8,69 (m, 1 H)

Eksempel 63 ble fremstilt i henhold til generell prosedyre beskrevet i skjema 2.



5 **Eksempel 63:** **1-[(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on**

Trinn 3

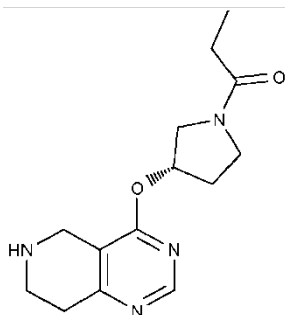
10

1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on (47,8 mg, 0,173 mmol), X-Phos (28 mg, 0,059 mmol) og $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (17,90 mg, 0,017 mmol) ble kombinert og skylt med argon i flere minutter før tilsetning av avgasset dioksan. 5-brom-2-metoksy-3-trifluormetyl-pyridin (**mellomprodukt 1**) (54,5 mg, 0,213 mmol) og Cs_2CO_3 (113 mg, 0,346 mmol) ble deretter tilsatt i reaksjonsblandingen, og den resulterende blandingen ble skylt med argon og varmet opp ved 150 °C i 30 min. i et forseglet rør. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur, filtrert over Hyflo og fordampet. Rensing ved forberedende Gilson HPLC med omvendt fase og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene over PL-HCO_3^- MP ga 1-[(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-én (26 mg, 33 % utbytte) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K) δ ppm 0,94–1,00 (m, 3 H) 2,05–2,17 (m, 4 H) 2,95–3,0 (m, 2 H) 3,45–3,97 (m, 9 H) 4,07–4,11 (m, 2 H) 5,58–5,72 (m, 1 H) 7,81–7,86 (m, 1 H) 8,18–8,23 (m, 1 H) 8,62 (s, 1 H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,2$, $\text{Rt}^{(1)} = 1,74$ min.

15

20

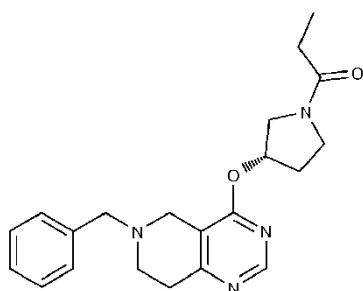
25



1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on

5 **Trinn 2**

Pd(OH)₂ (150 mg, 1,070 mmol) ble tilsatt i en rund kolbe og skylt under argon i 5 minutter. En løsning av 1-[(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on (560 mg, 1,528 mmol) i 22 ml av MeOH ble tilsatt etterfulgt av ammoniumformat (482 mg, 7,64 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt under reflux (70 °C) i 2 h. Blandingen ble filtrert over en Celite-pute og tørket under høyt vakuum for å gi 1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on. Ingen ytterligere rensing (m = 420 mg, kvantitativt utbytte). MS: [M+H]⁺ = 277,5, Rt⁽⁶⁾ = 0,71 min.



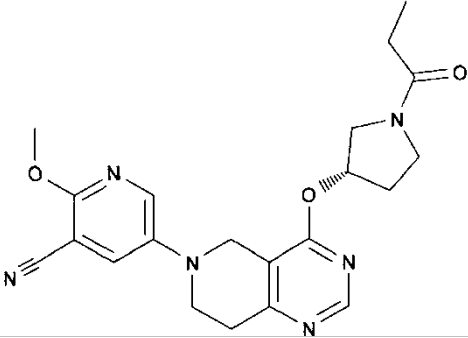
1-[(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on

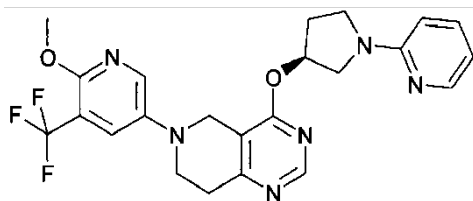
20 **Trinn 1**

I en løsning av 1-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on (**mellomprodukt 2**) (358 mg, 2,503 mmol) i 5 ml THF ble det tilsatt NaH

(108 mg, 2,70 mmol) under Ar. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 min, og deretter ble 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (500 mg, 1,925 mmol) og 5 ml THF tilsatt og omrørt ved romtemperatur i 5 h. Reaksjonen ble bråkjølt med H₂O og ekstrahert med etylacetat, det organiske sjiktet ble vasket med saltlake, tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Resten ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av Isco Companion-system (12 g av SiO₂) CH₂Cl₂ / MeOH (95/5). De samlede fraksjonene ble kombinert, fordampet og tørket over høyt vakuum for å gi 1-[(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on. (m= 560 mg, utbytte 78 %) MS: [M+H]⁺= 367,6, Rt⁽⁷⁾ = 0,64 min.

Eksempel 64 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 63 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 64		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,46	409,2
Navn: 2-metoksy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av trinn 3 ifølge eksempel 59 og 5-brom-2-metoksynikotinonitril			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 0,95–1,02 (m, 3 H) 2,10–2,35 (m, 5 H) 2,89–2,98 (m, 2 H) 3,40–3,90 (m, 5 H) 3,93 (s, 3 H) 4,16 (s, 2 H) 5,58–5,71 (m, 1 H) 8,08–8,10 (m, 1 H) 8,24–8,28 (m, 1 H) 8,61 (m, 1 H).			

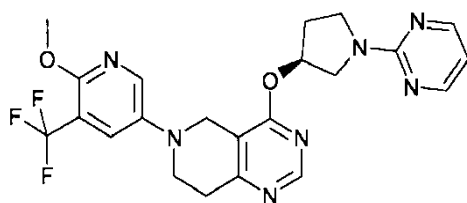


Eksempel 65: 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

5

I et hetteglass ble det tilsatt 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dihydroklorid (fremstilt ved anvendelse av trinn 1 ifølge **eksempel 91** fra **mellomprodukt 13**) (75 mg, 0,16 mmol), 2-brompyridin (1 ml, 10,25 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,14 ml, 0,80 mmol). Hetteglasset ble kapslet, og blandingen ble varmet opp i mikrobølgeovnen ved 160 °C i 20 min. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene over PL-HCO₃ MP for å gi 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin som et lysebrunt tørrstoff (19 mg, 25 % utbytte) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) 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, 1 H) 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.

20



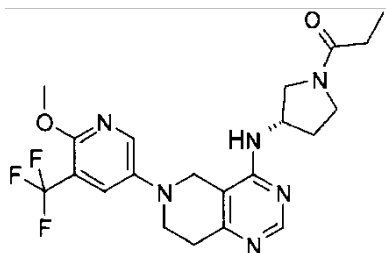
Eksempel 66: 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

25

I et hetteglass ble det tilsatt 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidindihydroklorid (fremstilt ved anvendelse av trinn 1 ifølge **eksempel 91** fra

mellomprodukt 13) (75 mg, 0,16 mmol), 2-bromopyrimidin (55 mg, 0,342 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,15 ml, 0,85 mmol). Hetteglasset ble kapslet, og blandingen ble varmet opp i mikrobølgeovnen ved 160 °C i 20 min. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene over PL-HCO₃ MP for å gi 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin som et brunt tørrstoff (17 mg, 21 % utbytte) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) 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.

Eksempel 67 ble fremstilt i henhold til generell prosedyre beskrevet i skjema 4.



Eksempel 67: 1-((S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on

I en løsning av (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 24**) (13,4 g, 27,1 mmol) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble det tilsatt TFA (41,8 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Konsentrert *in vacuo* og delt mellom 2 M NaOH (aq) (300 ml) og CH₂Cl₂ (200 ml). Den organiske fasen ble separert, og den vandige fasen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). De organiske fasene ble kombinert, tørket (MgSO₄) og fordampet *in vacuo* for å gi et brunt skum. Skummet ble løst opp i CH₂Cl₂ (50 ml) og ble samtidig porsjonsvis tilsatt med mettet NaHCO₃ (aq) (50 ml) i en kraftig omrøringsløsning av propionylklorid (2,63 g, 28,5 mmol) i CH₂Cl₂ (50 ml) ved romtemperatur. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Ytterligere propionylklorid (0,566 g, 6,12 mmol) ble tilsatt og fortsatt omrørt kraftig i 20 min. Det organiske sjiktet ble separert, og det

vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (100 ml). De organiske sjiktene ble kombinert, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo* for å gi en brun gummi. Gummien ble omrørt i EtOAc (100 ml), og det resulterende tørrstoffet ble filtrert (9,4 g). Morvæskene ble konsentrert *in vacuo* og renset ved kolonnekromatografi gjennom en Biotage[®] aminosilikageleluering med EtOAc / MeOH, 100/0 til 90/10 for å gi et gult skum som deretter ble omrørt i EtOAc (20 ml), og det resulterende tørrstoffet ble filtrert (870 mg). Begge batchene med tørrstoffer ble kombinert og omrørt under refluksende EtOAc (50 ml) i 1 h. Filtrert for å gi 1-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on som et fargeløst tørrstoff (9,42 g, 76 % utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 0,95–1,05 (m, 3 H) 1,87–2,32 (m, 4 H) 2,77–2,86 (m, 2 H) 3,25–3,88 (m, 6 H) 3,93 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,55–4,80 (m, 1 H) 6,70–6,80 (m, 1 H, N-H) 7,86–7,92 (m, 1 H) 8,27–8,33 (m, 1 H) 8,33–8,37 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺= 451,0, Rt ⁽⁶⁾= 1,49 min.

Alternativ syntese for eksempel 67

En løsning av (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (**mellomprodukt 24**) (29,04 g, 58,73 mmol) i 2-Me-THF (100 ml) ble dryppet inn i vandig HCl-løsning (150 ml, 31 %) over 15 min. Reaksjonsblandingen ble delt mellom vann (300 ml) og isopropylacetat (100 ml), og den øvre organiske fasen ble forkastet. Den vandige fasen ble delt mellom 25 % NaOH (aq) (200 g) og 2-Me-THF (200 ml), og den organiske fasen ble samlet og tørket. Trietylamin (16,32 ml, 117,48 mmol) ble tilsatt i den organiske fasen etterfulgt av inndrypping av propionylklorid (6,0 g, 64,6 mmol) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 h. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (110 ml), og den resulterende organiske fasen ble konsentrert *in vacuo* for å gi en brun gummi. Resten ble rekrystallisert med isopropanol og metyl-tert-butyleter for å gi 1-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on som et fargeløst tørrstoff (17,2 g, 65 % utbytte).

Krystallisering ifølge eksempel 67 ved oppvarming i acetonitril/vann

5

2,0 g ifølge eksempel 67 (4,440 mol) ble løst opp i 10 ml acetonitril og 0,5 ml vann ved 75 °C. Løsningen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min, hvilket resulterte i en suspensjon. Blandingen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 2 ganger med 1 ml acetonitril og deretter tørket i 16 h ved 24 °C og ca. 10 mbar vakuum. Elementær analyse av materialet viste en vannløs form.

Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 67, vannfri form (fremgangsmåte X1):

2-teta i deg	Intensitet i %
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

Fremstilling av fosfatsalt ifølge eksempel 67

2,0 g ifølge eksempel 67 (4,440 mol) ble løst opp i 10 ml acetonitril og 0,5 ml vann ved 75 °C. 512 mg orto-fosforsyre 85 % (4,440 mol) ble tilsatt ved 70 °C.

- 5 Krystallisering forekommer hurtig ved 70 °C. Suspensjonen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min. Suspensjonen ble fortynnet med 10 ml acetonitril og omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 3 ganger med 1 ml acetonitril og deretter tørket i 16 h ved 24 °C og ca. 10 mbar vakuum. Elementær analyse av fosfatsaltet viste en
- 10 1:1 (vannløs) form

Liste over de mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 67, fosfatsalt (fremgangsmåte X1):

2-teta i deg	Intensitet i %
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

Fremstilling av hydrokloridsalt ifølge eksempel 67

- 2,0 g ifølge eksempel 67 (4,440 mol) ble løst opp i 20 ml acetonitril og 1,0 ml vann ved 70 °C. 459 mg saltsyre 37 % (4,440 mol) ble tilsatt ved 70 °C.
- 5 Krystallisering forekommer hurtig ved 70 °C. Suspensjonen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min og omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 3 ganger med 1 ml acetonitril og deretter tørket i 16 h ved 24 °C og ca. 10 mbar vakuum. Elementær analyse av HCl-saltet viste en 1:1 (vannløs) form. Liste over de mest signifikante toppene fra røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ifølge eksempel 67 hydrokloridsalt (fremgangsmåte X1):
- 10

2-teta i deg	Intensitet i %
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

Fremstilling av hippuratsalt ifølge eksempel 67

- 15 0,4 g ifølge eksempel 67 (0,888 mmol) ble løst opp i 8 ml acetonitril og 0,2 ml vann ved 70 °C. 167 mg hippursyre (0,888 mmol) ble tilsatt ved 70 °C.

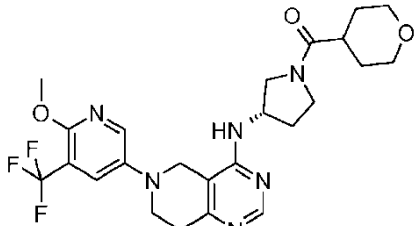
5

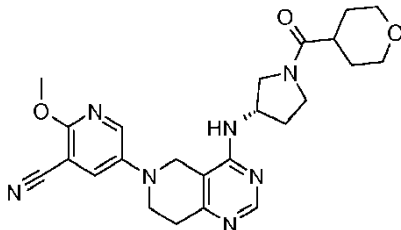
Løsningen ble kjølt til romtemperatur innen 30 min. Krystallisering forekommer ved 40 °C. Suspensjonen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Krystallene ble samlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket 3 ganger med 1 ml acetonitril og deretter tørket i 16 h ved 50 °C og ca. 10 mbar vakuum. Liste over mest signifikante topper fra røntgenpulverdiffraksjonsmønster ifølge eksempel 67, hippuratsalt (fremgangsmåte X1):

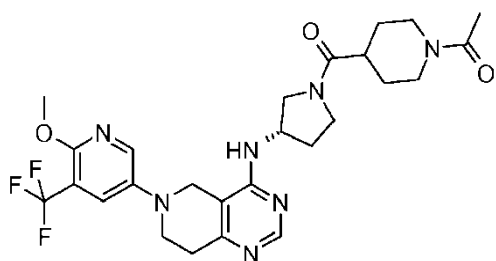
2-teta i deg	Intensitet i %
5,2	76
7,5	100
10,3	60
10,9	63
11,8	9
13,1	16
16,1	44
16,7	26
17,7	49
18,4	38
21,2	49
23,2	74
24,2	67
26,2	28

10

Eksemplene 68–69 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 67 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 68		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,26	507,2

Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,48–1,67 (m, 4 H) 1,88–2,35 (m, 2 H) 2,59–2,87 (m, 3 H) 3,26–4,03 (m, 15 H) 4,56–4,83 (m, 1 H) 6,82–6,92 (m, 1 H, N-H) 7,86–7,90 (m, 1 H) 8,26–8,32 (m, 1 H) 8,37–8,42 (m, 1 H)			
Eksempel 69		Rt ⁽¹⁾ (min,)	MS: [M+H] ⁺
		1,06	464,2
Navn: 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-ylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 25 og tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298 K) δ ppm 1,59–1,86 (m, 4 H) 2,07–2,47 (m, 2 H) 2,75–2,98 (m, 3 H) 3,44–4,13 (m, 15 H) 4,64–5,24 (m, 1 H, signal maskert ved vanntopp) 7,94–7,99 (m, 1 H) 8,20–8,26 (m, 1 H) 8,33–8,39 (m, 1 H)			



Eksempel 70: 1-(4-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon

(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

(**mellomprodukt 24**) (160 mg, 0,32 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (2,0 ml) og

5 TFA (1,0 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og deretter fordampet *in vacuo* for å gi [6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(S)-

pyrrolidin-3-yl-aminditrifluoracetat som en brun gummi (160 mg), hvilket ble

10 anvendt uten ytterligere rensing. I [6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(S)-pyrrolidin-3-yl-

aminditrifluoracetat (40 mg, 0,06 mmol) ble det tilsatt 1-acetyl-piperidin-4-

karboksytsyre (12 mg, 0,07 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,05 ml, 0,26 mmol), CH₂Cl₂ (3,0 ml) og deretter HBTU (29 mg, 0,08 mmol). Blandingen

15 ble omrørt ved romtemperatur i 18 h og deretter delt mellom CH₂Cl₂ (10 ml) og vann (5 ml). Den organiske fasen ble filtrert gjennom et fase-separeringsrør og fordampet *in vacuo*. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase

(fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte

fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluering med

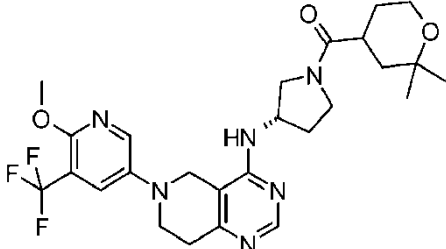
20 konsentrert *in vacuo* for å gi 1-(4-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-

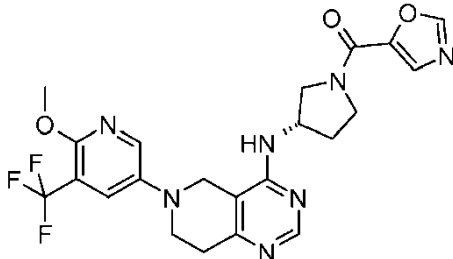
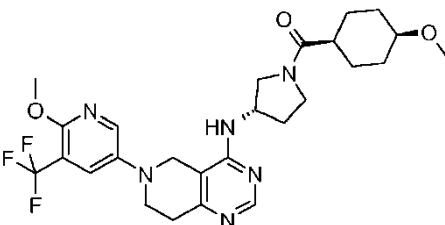
karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon som et lysegult tørrstoff (19 mg, 50 % utbytte

25 for 2. trinn) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 1,20–1,70 (m, 4 H) 1,79–2,35 (m, 5 H) 2,53–2,85 (m, 4 H) 3,04–3,14 (m, 1 H) 3,35–4,79 (m, 14 H) 6,80–6,87 (m, 1 H, N-H) 7,87–7,91 (m, 1 H) 8,26–8,31 (m, 1 H) 8,35–8,41 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺ = 548,2, Rt⁽¹⁾ = 1,22 min.

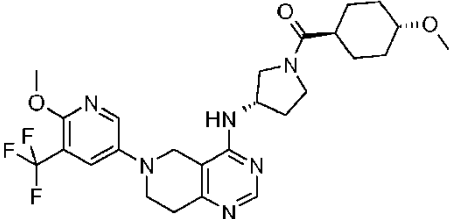
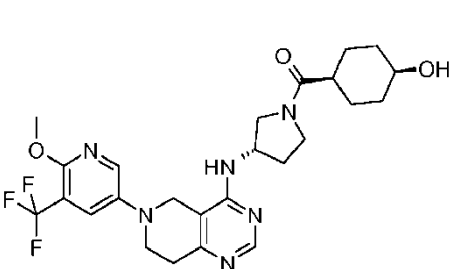
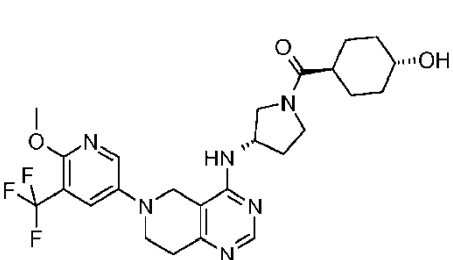
Eksempel 71–80 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 70 ved anvendelse av egnede

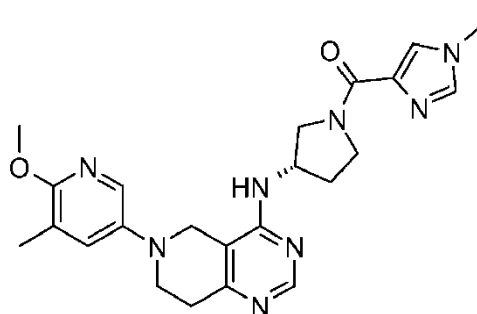
30 utgangsmaterialer.

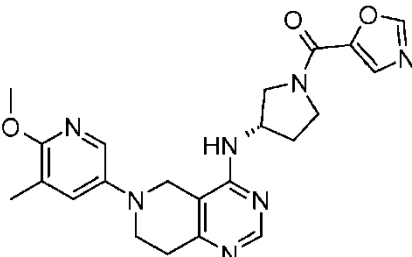
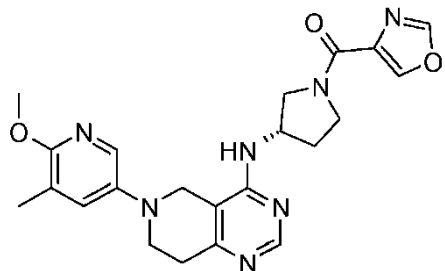
Eksempel 71		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,40	535,3

Navn: (2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,05–1,20 (m, 6 H) 1,30–1,58 (m, 4 H) 1,86–2,35 (m, 2 H) 2,70–2,90 (m, 3 H) 3,34–4,03 (m, 13 H) 4,55–4,80 (m, 1 H) 6,67–6,76 (m, 1 H, N-H) 7,86–7,89 (m, 1 H) 8,26–8,31 (m, 1 H) 8,32–8,37 (m, 1 H)			
Eksempel 72		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,22	490,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av oksazol-5-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,89–2,39 (m, 2 H) 2,78–2,86 (m, 2 H) 3,50–4,20 (m, 11 H) 4,65–4,84 (m, 1 H) 6,75–6,83 (m, 1 H, N-H) 7,75–7,83 (m, 1 H) 7,86–7,92 (m, 1 H) 8,26–8,32 (m, 1 H) 8,35–8,38 (m, 1 H) 8,55–8,60 (m, 1 H)			
Eksempel 73		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,38 (isomer 1)	535,2 (isomer 1)
Eksempel 74		1,48 (isomer 2)	535,2 (isomer 2)
		Cis/trans	

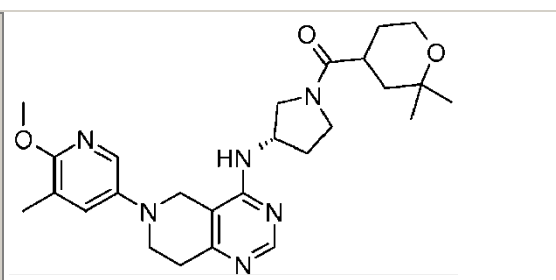
167

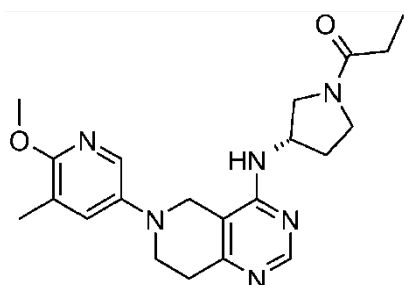
		ikke tilordnet	
Navn: ((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1R,4R)-4-metoksisykloheksyl)metanon			
((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1R,4S)-4-metoksisykloheksyl)metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 4-metoksy-sykloheksankarboksylsyre (blanding av cis/trans)			
¹ H NMR (isomer 1 cis/trans ikke tilordnet) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,04–1,47 (m, 4 H) 1,64–2,45 (m, 7 H) 2,77–2,86 (m, 2 H) 3,00–3,77 (m, 10H) 3,87–4,03 (m, 5 H) 4,53–4,80 (m, 1 H) 6,67–6,78 (m, 1 H, N-H) 7,85–7,91 (m, 1 H) 8,26–8,32 (m, 1 H) 8,33–8,38 (m, 1 H)			
¹ H NMR (isomer 2 cis/trans ikke tilordnet) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,32–1,48 (m, 4 H) 1,55–2,50 (m, 7 H) 2,78–2,84 (m, 2 H) 3,01–3,77 (m, 10H) 3,87–4,03 (m, 5 H) 4,53–4,80 (m, 1 H) 6,67–6,78 (m, 1 H, N-H) 7,85–7,91 (m, 1 H) 8,26–8,32 (m, 1 H) 8,33–8,38 (m, 1 H)			
Eksempel 75		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,18 (isomer 1)	521,2 (isomer 1) 521,2 (isomer 2)
Eksempel 76		1,29 (isomer 2)	
		Cis/trans ikke tilordnet	

Navn: ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroksysykloheksyl)((<i>S</i>)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon			
((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hydroksysykloheksyl)((<i>S</i>)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 4-hydroksy-sykloheksankarboksylsyre (blanding av <i>cis/trans</i>)			
¹ H NMR (isomer 1 <i>cis/trans</i> ikke tilordnet) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 298 K) δ ppm 1,06–1,44 (m, 4 H) 1,57–2,86 (m, 9 H) 3,01–3,76 (m, 7 H) 3,88–4,03 (m, 5 H) 4,50–4,78 (m, 2 H) 6,68–6,78 (m, 1 H, N-H) 7,86–7,91 (m, 1 H) 8,26–8,32 (m, 1 H) 8,33–8,39 (m, 1 H)			
1 H NMR (isomer 1 <i>cis/trans</i> ikke tilordnet) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 298 K) δ ppm 1,28–1,52 (m, 4 H) 1,59–2,85 (m, 9 H) 3,03–3,83 (m, 8 H) 3,88–4,03 (m, 5 H) 4,55–4,79 (m, 1 H) 6,68–6,77 (m, 1 H, N-H) 7,85–7,91 (m, 1 H) 8,26–8,32 (m, 1 H) 8,33–8,39 (m, 1 H)			
Eksempel 77		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		0,89	449,2
Navn: -{(<i>S</i>)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 20 og 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄ , 298 K) δ ppm 2,07–2,44 (m, 5 H) 2,86–2,95 (m, 2 H) 3,44–4,43 (m, 14 H) 4,77–4,87 (m, 1 H) 7,44–7,48 (m, 1 H) 7,60–7,70			

(m, 2 H) 7,72–7,79 m, 1 H) 8,32–8,41 (m, 1 H)			
Eksempel 78		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		0,99	436,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 20 og oksazol-5-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,95–2,35 (m, 5 H) 2,74–2,83 (m, 2 H) 3,35–4,20 (m, 11 H) 4,62–4,83 (m, 1 H) 6,73–6,81 (m, 1 H) 7,44–7,49 (m, 1 H) 7,75–7,85 (m, 2 H) 8,33–8,38 (m, 1 H) 8,54–8,59 (m, 1 H)			
Eksempel 79		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,01	436,2
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 20 og oksazol-4-karboksylsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,93–2,35 (m, 5 H) 2,75–2,82 (m, 2 H) 3,38–4,27 (m, 11 H) 4,61–4,78 (m, 1 H) 6,74–6,80 (m, 1 H) 7,45–7,49 (m, 1 H) 7,78–7,84 (m, 1 H) 8,32–8,37 (m, 1 H) 8,47–8,53 (m, 1 H) 8,61–8,66 (m, 1 H)			
Eksempel 80		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,18	481,3

170

		
Navn:	(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-metanon	
Rensingsfremgangsmåte:	Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase	
Fremstilt ved anvendelse av	mellomprodukt 20 og 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karboksylysyre	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,05–1,22 (m, 6 H) 1,30–1,58 (m, 4 H) 1,90–2,29 (m, 5 H) 2,75–2,85 (m, 3 H) 3,35–3,77 (m, 7 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87–3,97 (m, 3 H) 4,54–4,79 (m, 1 H) 6,66–6,75 (m, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 8,35 (d, 1 H)	



Eksempel 81: 1-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on

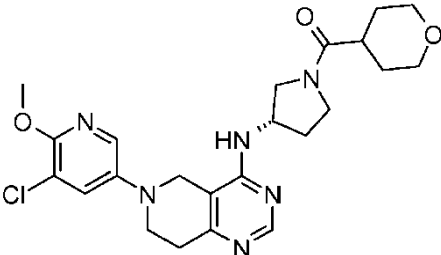
5

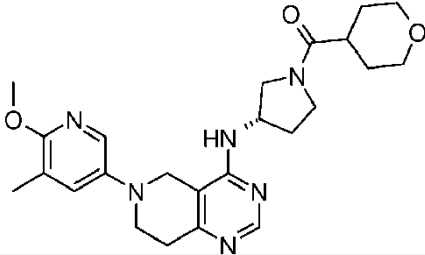
I en løsning av (S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylestertrifluoracetat (**mellomprodukt 20**) (60 mg, 0,11 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ble det tilsatt TFA (2,0 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Konsentrert *in vacuo* for å gi [6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(S)-pyrrolidin-3-yl)amin ditrifluoroacetat (60 mg). [6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(S)-pyrrolidin-3-

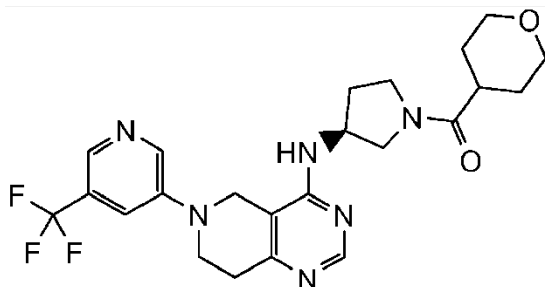
10

yl)aminditrifluoroacetat (30 mg, 0,053 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (2,0 ml) og ble samtidig tilsatt porsjonsvis med mettet NaHCO₃(aq) (2,0 ml) i en kraftig omrøringsløsning av propionylklorid (7 mg, 0,07 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ved romtemperatur. Den resulterende bifasiske blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og mettet NaHCO₃(aq) (2,0 ml). Det organiske sjiktet ble separert ved filtrering gjennom et fasesepareringsrør og konsentrert *in vacuo*. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* og ga 1-{{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}}-propan-1-on som et fargeløst pulver (7 mg, 21 % utbytte) ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄, 298 K) δ ppm 1,20–1,28 (m, 3 H) 2,04–2,44 (m, 7 H) 2,88–2,94 (m, 2H) 3,48–4,04 (m, 11 H) 4,73–4,88 (m, 1 H) 7,44–7,48 (m, 1 H) 7,73–7,77 (m, 1 H) 8,34–8,38 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺= 397,1, Rt ⁽³⁾= 1,32 min.

Eksempelene 82–83 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 81 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 82		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,13	473,2
Navn: {{(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 21 og tetrahydro-pyran-4-karbonylklorid			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298 K) δ ppm 1,58–1,87 (m, 4 H) 2,04–2,45 (m, 2 H) 2,73–2,96 (m, 3 H) 3,39–4,14 (m, 15 H) 4,71–4,90 (m, 1 H) 7,67–7,74 (m, 1 H) 7,88–7,93 (m, 1 H) 8,34–8,39 (m, 1 H)			

Eksempel 83		Rt ⁽⁷⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		0,86	453,6
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase deretter fremgangsmåte C			
Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 20 og tetrahydro-pyran-4-karbonylchlorid			
¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,57–1,88 (m, 4 H) 2,04–2,45 (m, 5 H) 2,73–2,96 (m, 3 H) 3,37–4,12 (m, 15 H) 4,73–4,88 (m, 1 H) 7,45–7,48 (m, 1 H) 7,73–7,77 (m, 1 H) 8,36–8,39 (m, 1 H)			



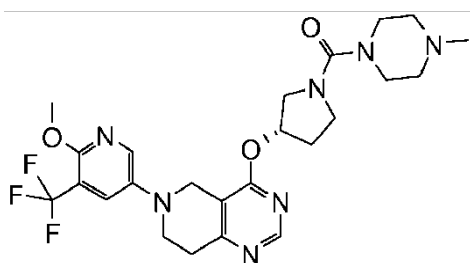
Eksempel 84: (tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-(6-(5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-metanon

5

I 6-(5-(trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (**mellomprodukt 19**) (59 mg) i acetonitril (1,0 ml) ble det tilsatt BOP (114 mg, 0,258 mmol) og DBU (0,060 ml, 0,398 mmol). Den resulterende løsningen fikk stå ved romtemperatur i 1 min og ble deretter tilsatt [(S)-3-amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (**mellomprodukt 5**) (79 mg, 0,398 mmol) i acetonitril (1,0 ml), og blandingen ble varmet opp ved 85 °C i 25 h.

10

Reaksjonsblandingen ble fordampet *in vacuo* og renset ved Gilson HPLC med omvendt fase og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* og ga rå tittelforbindelse som ble ytterligere renset ved flashkromatografi på silikagel med EtOAc / MeOH 100 / 0 til 80 / 20 for å gi (tetrahydropyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino}pyrrolidin-1-yl}-metanon (19 mg, 6 % utbytte) som et fargeløst tørrstoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 1,47–1,69 (m, 4 H) 1,83–2,37 (m, 2 H) 2,58–2,89 (m, 3 H) 3,23–4,20 (m, 12 H) 4,56–4,82 (m, 1 H) 6,75–6,89 (m, 1 H, N-H) 7,68–7,79 (m, 1 H) 8,28–8,42 (m, 2 H) 8,74–8,83 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺ = 477,6, Rt ⁽⁷⁾ = 0,84 min.



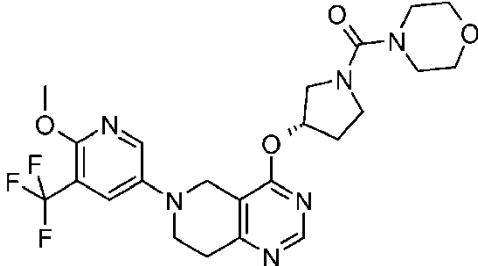
Eksempel 85: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-piperazin-1-yl)-metanon

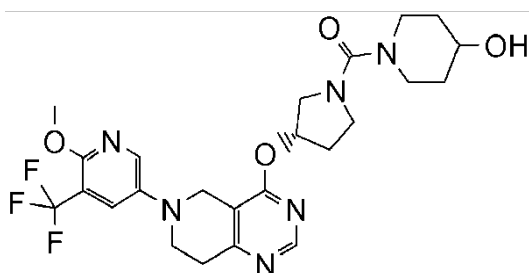
I en løsning av 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (fremstilt ved anvendelse av trinn 1, **eksempel 91** fra **mellomprodukt 13**) (23,0 mg, 0,058 mmol) og trietylamin (0,016 ml, 0,116 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ble det tilsatt 4-metylpiperazin-1-karbonylchloridhydroklorid (11,6 mg, 0,058 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med mettet NaHCO₃(aq) (2 ml). Det organiske sjiktet ble filtrert gjennom et fasesepareringsrør og fordampet *in vacuo*. Rensing ble utført ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-piperazin-1-yl)-metanon (25 mg, 58 % utbytte) som et

gult pulver. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ ppm 2,17–2,27 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 2,65–2,78 (m, 4 H) 3,07 (t, 2 H) 3,45–3,73 (m, 9 H) 3,86–3,95 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 5,66–5,73 (m, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,64 (s, 1 H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522,3$, $\text{Rt}^{(1)} = 1,21$ min.

5

Eksempel 86 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 85 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 86		$\text{Rt}^{(1)}$ (min.)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
		1,71	509,2
Navn: -{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-morfolin-4-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av morfolin-4-karbonylklorid			
^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4 , 298 K) δ ppm 2,21–2,31 (m, 2 H) 3,03 (t, 2 H) 3,23–3,42 (m, 4 H) 3,48–3,81 (m, 9 H) 3,82–3,88 (m, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 5,72–5,77 (m, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,59 (s, 1 H)			



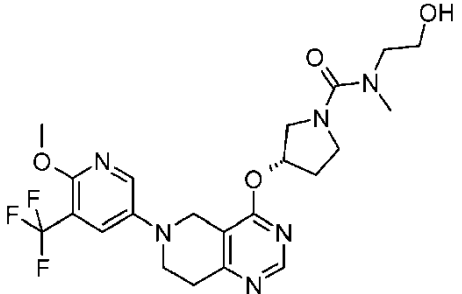
10

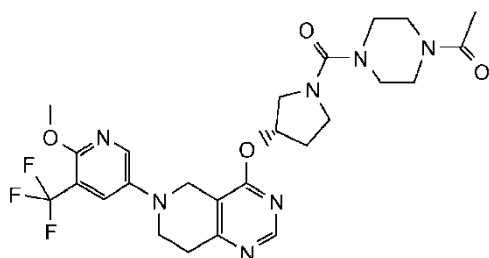
Eksempel 87: (4-hydroksey-piperidin-1-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon

- I CH₂Cl₂ (5 ml) i en rundbunnet kolbe ble det tilsatt fosgen (20 % løsning i toluen, 0,20 ml, 0,379 mmol), og den resulterende løsningen ble kjølt til 5 °C under argon. En løsning av 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (fremstilt ved anvendelse av trinn 1, **eksempel 91** fra **mellomprodukt 13**) (50,0 mg, 0,126 mmol) og trietylamin (0,053 ml, 0,380 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) ble tilsatt, og blandingen ble varmet opp til romtemperatur med omrøring under argon over 1 h. Fordampet til tørrhet ved å bobling av en strøm av argon i blandingen for å gi en brun gummi. Løst opp i CH₂Cl₂ (3 ml) for å gi (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonylchlorid som en løsning i CH₂Cl₂. LCMS: 458,4 [M+1]⁺, Rt⁽⁷⁾= 1,38 min. Denne løsningen ble anvendt uten ytterligere rensing. 1,5 ml av denne løsningen ble tilsatt i en løsning av piperidin-4-ol (6,4 mg, 0,063 mmol) og trietylamin (0,053 ml, 0,380 mmol) i CH₂Cl₂, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under argon i 1 h. N,N-dimetylformamid (0,5 ml) ble tilsatt, og omrøring fortsatte i 2 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (2 ml) og vasket med mettet NaHCO₃(aq) (2 ml). Det organiske sjiktet ble filtrert gjennom et fasesepareringsrør og fordampet *in vacuo*. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute[®] SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi (4-hydroksy-piperidin-1-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon som et lysegult pulver (22 mg, 64 % utbytte). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄, 298 K) δ ppm 1,35–1,57 (m, 2 H) 1,80–1,94 (m, 2 H) 2,20–2,31 (m, 2 H) 2,94–3,09 (m, 4 H) 3,45–3,87 (m, 10H) 3,98 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 5,70–5,76 (m, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,58 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺= 523,2, Rt⁽¹⁾= 1,58 min.
- Eksempel 88 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 87 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 88		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,58	497,2

176

		
Navn:	(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylsyre (2-hydroksy-etyl)-metyl-amid	
Rensingsfremgangsmåte:	Fremgangsmåte A for HPLC med omvendt fase	
Fremstilt ved anvendelse av	2-metyl-amino-ethanol	
	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298 K) δ ppm 2,20-2,32 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,98-3,06 (t, 2 H) 3,27-3,38 (m, 1 H) 3,40-3,80 (m, 8 H) 3,82-3,89 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,18 (s, 2 H) 5,71-5,76 (m, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,58 (s, 1 H)	



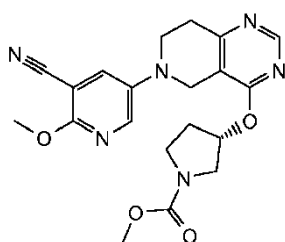
Eksempel 89: 1-(4-((S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl)-piperazin-1-yl)-etanon

5

I en løsning av 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (fremstilt ved anvendelse av trinn 1, **eksempel 91** fra **mellomprodukt 13**) (25 mg, 0,063 mmol) og trietylamin (0,013 ml, 0,095 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ble det tilsatt 3-(4-acetyl-piperazin-1-karbonyl)-1-metyl-3H-imidazol-3-iumjodid (**mellomprodukt 6**) (15 mg, 0,063 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under argon i 18 h. Delt mellom CH₂Cl₂ (10 ml) og mettet NaHCO₃ (aq) (2 ml) og det organiske sjiktet ble filtrert gjennom et fasesepareringsrør og fordampet *in*

10

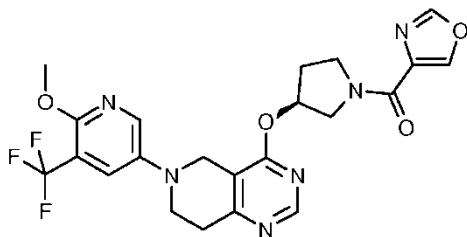
vacuo. Rensing ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron, eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* for å gi 1-(4-
 5 {(*S*)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-
 pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperazin-1-yl)-etanon
 som et lysegult pulver (9 mg, 25 % utbytte). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄,
 298 K) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,24–2,33 (m, 2 H) 3,04 (t, 2 H) 3,25–3,91 (m,
 13 H) 3,99 (s, 3 H) 4,18 (s, 2 H) 5,74–5,78 (m, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 8,14 (d, 1 H)
 10 8,60 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺ = 548,2, Rt ⁽¹⁾ = 1,58 min.



Eksempel 90: (S)-3-[6-(5-cyano-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyremetylester

I en løsning av 2-metoksy-5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-nikotinonitril (fremstilt ved anvendelse av
mellomprodukt 11 og fremgangsmåte 1b, prosessstrinn 2, eksempel 1)
 (25,0 mg, 0,071 mmol) og trietylamin (0,04 ml, 0,29 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ble
 20 det tilsatt metylkarbonokloridat (0,006 ml, 0,078 mmol), og blandingen ble
 omrørt ved romtemperatur i 18 h. Fortynnet med CH₂Cl₂ (2 ml) og vasket med
 mettet NaHCO₃(aq) (1 ml). Det organiske sjiktet ble filtrert gjennom et
 fasesepareringsrør og fordampet *in vacuo*. Rensing ble utført ved Gilson HPLC
 med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de
 25 kombinerte fraksjonene ved eluering gjennom en Isolute® SCX-2-patron,
 eluering med metanol og deretter med 2 M ammoniakk i metanol. Basiske
 fraksjoner ble konsentrert *in vacuo* og ga (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-metoksy-pyridin-
 3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-
 karboksylysyremetylester (10 mg, 35 % utbytte) som et gult pulver. ¹H NMR
 30 (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ ppm 2,09–2,31 (m, 2 H) 2,91 (t, 2 H) 3,45–3,75
 (m, 9 H) 3,93 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 5,58–5,65 (m, 1 H) 8,09 (d, 1 H) 8,27 (d,
 1 H) 8,61 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺ = 411,1, Rt ⁽¹⁾ = 1,58 min.

178

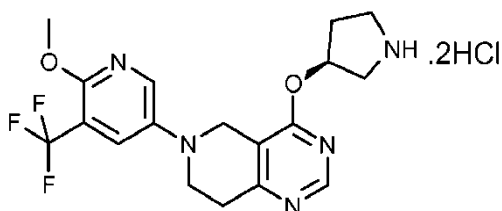


Eksempel 91: **{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl-oksazol-4-yl-metanon**

5

Trinn 2

I oksazol-4-karboksylsyre (27 mg, 0,24 mmol)) og HBTU (89 mg, 0,24 mmol) i DMF (1 ml) ble det tilsatt N,N-diisopropyletylamin (0,08 ml, 0,45 mmol). Blandingen ble omrørt i 20 min, og deretter ble 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidindihydroklorid (100 mg, 0,214 mmol) og ytterligere N,N-diisopropyletylamin (0,08 ml, 0,45 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Renset ved Gilson HPLC med omvendt fase (fremgangsmåte A) og etterfølgende nøytralisering av de kombinerte fraksjonene over PL-HCO₃ MP for å gi {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon som et gult tørrstoff (38 mg, 36 % utbytte) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) 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.

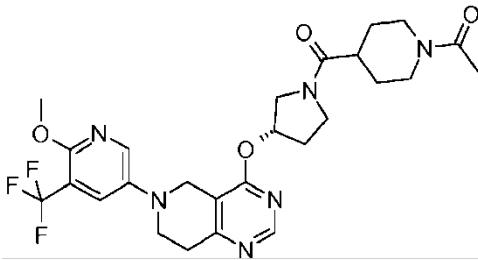


6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidindihydroklorid

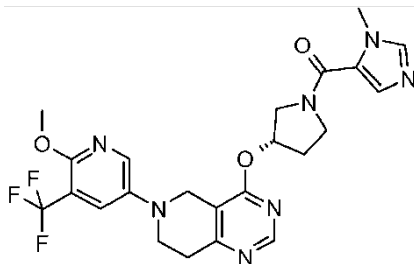
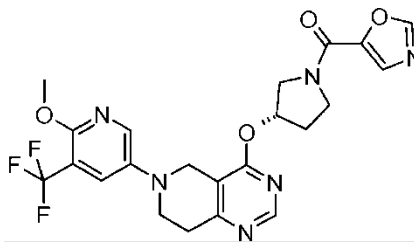
25

Trinn 1

- (S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (1,0 g, 1,69 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble tilsatt 2M vannfri HCl i dietyleter (25,3 ml, 50,5 mmol), og blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Det resulterende presipitatet ble filtrert og vasket med dietyleter for å gi 6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidindihydroklorid som et gult tørrstoff (1,01 g, 128 % utbytte). [M+H]⁺ = 396,0, Rt⁽⁴⁾ = 0,71 min. Den frie basen kan genereres ved å dele dihydrokloridsaltet mellom diklormetan og 1 N natriumhydroksidløsning (aq), separere den organiske fasen og fordampe *in vacuo*. [M+H]⁺ = 396,0, Rt⁽⁴⁾ = 0,71 min.
- Eksempel 92 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 91 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer.

Eksempel 92		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1,58	549,2
Navn: 1-(4-((S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl)-piperidin-1-yl)-etanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 1-acetyl-piperidin-4-karboksylysyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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, 2 H) 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)			
Eksempel 93		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺

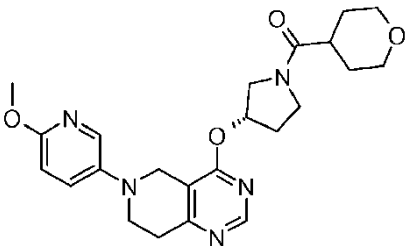
180

		1,37	504,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av 3-metyl-3H-imidazol-4-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			
Eksempel 94		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		0,95	490,9
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Fremgangsmåte A med omvendt fase			
Fremstilt ved anvendelse av oksazol-5-karboksytsyre			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) 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)			

Eksempel 95 ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer som er analoge med dem som ble anvendt i eksempel 1 ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer ifølge skjema 8.

5

Eksempel 95	Struktur	Rt ⁽³⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
--------------------	----------	-----------------------------	---------------------------

		1,39(	440,1
Navn: {(S)-3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Rensingsfremgangsmåte: Flashkromatografi på silikagel med CH ₂ Cl ₂ / MeOH			
Fremstilt ved anvendelse av 1-benzyl-1-metyl-4-okso-piperidiniumjodid (ref: Tortolani, R.; Org. Lett., bd. 1, nr. 8, 1999) og 2-metoksypyridin			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K) δ ppm 1,48–1,65 (m, 4 H) 2,05–2,30 (m, 2 H) 2,59–2,78 (m, 1 H) 2,85–2,93 (m, 2 H) 3,25–4,11 (m, 15 H) 5,59–5,73 (m, 1 H) 6,73–6,79 (m, 1 H) 7,53–7,59 (m, 1 H) 7,86–7,89 (m, 1 H) 8,58–8,64 (m, 1 H).			

- Den farmasøytiske sammensetningen eller kombinasjonen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være i en enhetsdose på ca. 1–2000 mg aktive ingredienser for et individ på ca. 50–70 kg, eller ca. 1–500 mg eller ca. 1–250 mg eller ca. 1–150 mg eller ca. 0,5–100 mg eller ca. 1–50 mg aktive ingredienser. Den terapeutisk effektive doseringen av en forbindelse, den farmasøytiske sammensetningen, eller kombinasjonene derav, er avhengig av pasientens art, kroppsvekt, alder og individuelle tilstand, forstyrrelsen eller sykdommen som skal behandles, eller alvorlighetsgraden derav. En alminnelig lege, kliniker eller veterinær kan enkelt bestemme den virkningsfulle mengden av hvert av de aktive ingrediensene som er nødvendig for å forebygge, behandle eller inhibere lidelsens eller sykdommens progresjon.
- De ovennevnte doseringsegenskapene er demonstrerbare i tester *in vitro* og *in vivo* med fordel ved hjelp av pattedyr, f.eks. mus, rotter, hunder, aper eller isolerte organer, vev og fremstillinger derav. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes *in vitro* i form av løsninger, f.eks. vandige løsninger, og *in vivo* enten enteralt, parenteralt, med fordel intravenøst, f.eks. som en suspensjon eller i vandig løsning. Doseringen *in vitro* kan være mellom konsentrasjoner på ca. 10⁻³ mol og 10⁻⁹ mol. En terapeutisk virkningsfull

mengde *in vivo* kan avhengig av administreringsvei være mellom ca. 0,1–500 mg/kg, eller mellom ca. 1–100 mg/kg.

Biologisk evaluering

5

Aktiviteten av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan vurderes ved følgende fremgangsmåter *in vitro* og *in vivo*.

Biologiske assayer

10

1 Bestemmelse av enzymatisk PI3K alfa- og PI3K delta-isoforminhibering

1.1 Test av lipidkinaseaktivitet

15

Effekten av forbindelsene ifølge eksemplene 1–117 som PI3 kinaseinhibitorer kan vises som følger:

20

Kinasereaksjonen utføres i et sluttvolum på 50 µl per brønn på en COSTAR, 96-brønners halvarealplate. Sluttkonsentrasjonene av ATP og fosfatidylinositol i assayet er henholdsvis 5 µM og 6 µg/ml. Reaksjonen startes ved tilsetning av PI3 kinase, f.eks. PI3 kinase δ.

p110δ. Assayets komponenter tilsettes per brønn som følger:

25

- 10 µl testforbindelse i 5 % DMSO per brønn i kolonnene 2–1.
- Total aktivitet bestemmes ved tilsetning av 10 µl 5 % bd./bd. DMSO i de 4 første brønnene i kolonne 1 og de 4 siste brønnene i kolonne 12.
- Bakgrunnen bestemmes ved tilsetning av 10 µM kontrollforbindelse i de 4 siste brønnene i kolonne 1 og de 4 første brønnene i kolonne 12.

30

- 2 ml "assayblanding" fremstilles per plate:

1,912 ml HEPES-assaybuffer

8,33 µl 3 mM stamløsning av ATP gir en sluttkonsentrasjon på 5 µM per brønn

1 µl [³³P]ATP på aktivitetsdatoen gir 0,05 µCi per brønn

30 µl 1 mg/ml PI-stamløsning som gir en sluttkonsentrasjon på 6 µg/ml per brønn

5 µl 1 M stamløsning MgCl₂ som gir en sluttkonsentrasjon på 1 mM per brønn

- 20 µl av assayblandingen tilsettes per brønn.
- 5 • 2 ml "enzymblanding" fremstilles per plate (x* µl PI3 kinase p110β i 2 ml kinasebuffer). "Enzymblandingen" holdes på is under tilsetning til assayplatene.
- 20 µl "enzymblanding" tilsettes/brønn for å starte reaksjonen.
- Platen inkuberes deretter ved romtemperatur i 90 minutter.
- 10 • Reaksjonen avsluttes ved tilsetning av 50 µl WGA-SPA-kule (hvetekimagglutininovertrukne scintilleringsproksimitetsassaykuler)-suspensjon per brønn.
- Assayplaten forsegles ved anvendelse av TopSeal-S (varmeforsegling for polystyrenmikroplater, PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Tyskland) og inkuberes ved romtemperatur i minst 60 minutter.
- 15 • Assayplaten sentrifugeres deretter ved 1500 o/min i 2 minutter ved anvendelse av Jouan bordsentrifuge (Jouan Inc., Nantes, Frankrike).
- Assayplaten telles ved anvendelse av en Packard TopCount, idet hver brønn telles i 20 sekunder.
- 20 * Enzymvolumet er avhengig av den enzymatiske aktiviteten til den anvendte batchen.

I et mer foretrukket assay utføres kinasereaksjonen i et sluttvolum på 10 µl per brønn på en ikke-bindende CORNING, 384-brønners svart plate med lavt volum (kat. nr. 3676). Sluttkonsentrasjonene av ATP og fosfatidylinositol (PI) i assayet er henholdsvis 1 µM og 10 µg/ml. Reaksjonen startes ved tilsetningen av ATP.

Assayets komponenter tilsettes per brønn som følger:

- 30 50 nl testforbindelser i 90 % DMSO per brønn, i kolonnene 1–20, 8 konsentrasjoner (1/3 og 1/3,33 serielt fortyningstrinn) i enkelt.
- Lav kontroll: 50 nl 90 % DMSO i halvparten av brønnene i kolonnene 23–24 (0,45 % i slutt).
- Høy kontroll: 50 nl referanseforbindelse (f.eks. forbindelse ifølge eksempel 7 i WO 2006/122806) i den andre halvparten av kolonnene 23–24 (2,5 µM i slutt).
- 35

- Standard: 50 nl referanseforbindelse som nettopp nevnt fortynnet som testforbindelsene i kolonnene 21–22.
- 20 ml "buffer" fremstilles per assay:
 200 µl 1 M TRIS HCl pH 7,5 (10 mM i slutt)
- 5 60 µl 1 M MgCl₂ (3 mM i slutt)
- 500 µl 2 M NaCl (50 mM i slutt)
- 100 µl 10 % CHAPS (0,05 % i slutt)
- 200 µl 100 mM DTT (1 mM i slutt)
- 18,94 ml nanorent vann
- 10 • 10 ml "PI" fremstilles per assay:
 200 µl 1 mg/ml I-alfa-fosfatidylinositol (leverbovine, avantipolare lipider, kat. nr. 840042C MW=909,12) fremstilt i 3 % oktylglukosid (10 µg/ml i slutt)
- 9,8 ml "buffer"
- 10 ml "ATP" fremstilles per assay:
- 15 6,7 µl 3 mM stamløsning av ATP gir en sluttkonsentrasjon på 1 µM per brønn
- 10 ml "buffer"
- 2,5 ml av hver PI3K-konstruksjon fremstilles per assay i "PI" med følgende sluttkonsentrasjon:
 10 nM PI3K alfa EMV B1075
- 20 25 nM beta EMV BV949
- 10 nM delta EMV BV1060
- 150 nM gamma EMV BV950
- 5 µl "PI/PI3K" tilsettes per brønn.
- 5 µl "ATP" tilsettes per brønn for å starte reaksjonen.
- 25 • Platene inkuberes deretter ved romtemperatur i 60 minutter (alfa, beta, delta) eller 120 minutter (gamma).
- Reaksjonen avsluttes ved tilsetning av 10 µl kinase-Glo (Promega kat. nr. 6714).
- Assayplatene leses etter 10 minutter i Synergy 2-avleser (BioTek, Vermont
- 30 USA) med en integreringstid på 100 millisekunder og sensitivitet satt til 191.
- Effekt: Den høye kontrollen er ca. 60 000 tellinger, og den lave kontrollen er 30 000 eller lavere
- Dette luminescensassayet gir et nyttig Z'-forhold mellom 0,4 og 0,7

Z'-verdien er en universell måling av et assays robusthet. En Z' mellom 0,5 og 1,0 anses for et svært godt assay.

5 For dette assayet fremstilles de nevnte PI3K-konstruksjonene som følger:

1.2 Generering av genkonstruksjoner

10 To forskjellige konstruksjoner, BV 1052 og BV 1075, anvendes for å generere PI3 kinase α -proteinene for forbindelsesscreening.

PI3K α BV-1052 p85(iSH2)-Gly-linker-p110a(D20aa)-C-term His-tag

15 PCR-produkter for p85-underenhetsens inter-SH2-domene (iSH2) og for p110-a-
underenheten (med en delesjon av de 20 første aminosyrene) genereres og
fusjoneres ved overlappende PCR. iSH2 PCR-produktet genereres fra førstetråds-
cDNA ved innledningsvis å anvende primere gwG130-p01 (5'-
CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) og gwG130-p02 (5'-
TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

20 I en sekundær PCR-reaksjon tilsettes deretter Gateway (Invitrogen AG, Basel,
Sveits) AttB1-rekombinasjonssteder, og linkersekvenser tilsettes i henholdsvis
5'-enden og 3'-enden i p85 iSH2-fragmentet, ved anvendelse av primere
gwG130-p03 (5'-

25 GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-
GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) og
gwG152-p04 (5'- TACCATAATTCCACCACCACCGAAATCCCCCTGGTTT-
AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 4).

p110-a-fragmentet genereres også fra førstetråds-cDNA ved innledningsvis å
anvende primere gwG152-p01 (5'- CTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGG-3') (SEQ
30 ID NO: 5) og gwG152-p02 (5'- GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT -3') (SEQ ID
NO: 6).

I en etterfølgende PCR-reaksjon tilsettes linkersekvensen og en histidin-tag i
henholdsvis 5'-enden og 3'-enden i p110-a-fragmentet, ved anvendelse av
primere

gw152-p03 (5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3') (SEQ ID NO: 7) oq

gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATGCATGCTGTTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 8).

5 p85-iSH2/p110-a-fusjonsproteinet sammenstilles i en tredje PCR-reaksjon ved de overlappende linkerne i 3'-enden i iSH2-fragmentet og 5'-enden i p110-a-fragmentet, ved anvendelse av gwG130-p03-primeren nevnt ovenfor og en primer inneholdende en overlappende histidin-tag og AttB2 rekombinasjonssekvensene

10 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT-
GTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

15 Dette sluttproduktet rekombineres i en (Invitrogen) OR-reaksjon i donorvektoren pDONR201 for å generere ORF318-inntrengningsklonet. Denne klonen verifiseres ved sekvensering og anvendes i en Gateway LR-reaksjon for å overføre innsatsen i den Gateway-tilpassede pBlueBac4.5 (Invitrogen)-vektoren for generering av bakulovirusekspresjonsvektoren LR410.

PI3K α BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly-linker-p110a(D20aa)-C-term His-tag

20 Konstruksjonen for bakulovirus BV-1075 genereres ved en tredjedels ligering
omfattet av et p85-fragment og et p110-a-fragment klonet i vektor pBlueBac4.5.
p85-fragmentet er avledet fra plasmid p1661-2 fordøyd med Nhe/Spe. p110-a -
fragmentet avledet fra LR410 (se ovenfor) som et SpeI/HindIII-fragment.
Kloningsvektoren pBlueBac4.5 (Invitrogen) fordøyes med Nhe/HindIII. Dette
25 resultater i konstruksjonen PED 153.8

p85-komponenten (iSH2) genereres ved PCR ved anvendelse af ORF 318 (beskrevet ovenfor) som templat og én foroverprimer

KAC1028 (5'- GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC) (SEQ ID NO: 10) og to reversprimere,

30 KAC1029 (5'- GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC)
(SEQ ID NO: 11) oq

KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC) (SEQ ID NO: 12).

De to reversprimerene overlapper og inkorporerer 12x Gly-bindingen og den N-terminale sekvensen av p110a-genet til Spel-stedet. 12x Gly-linkeren erstatter linkerene i BV1052-konstruksjonen. PCR-fragmentet klones i pCR2.1 TOPO

(Invitrogen). Av de resulterende klonene bestemmes p1661-2 til å være riktig. Dette plasmidet fordøyes med Nhe og SpeI, og dets resulterende fragment gel-isoleres og renses for subkloning.

p110-a-kloningsfragmentet genereres ved enzymatisk fordøyelse av klon LR410 (se ovenfor) med Spe I og HindIII. SpeI-stedet er i p110a-genets kodingsregion. Det resulterende fragmentet gel-isoleres og renses for subkloning.

Kloningsvektoren pBlueBac4.5 (Invitrogen) fremstilles ved enzymatisk fordøyelse med Nhe og HindIII. Cut-vektoren renses med Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Nederland)-kolonne og defosforyleres deretter med alkalisk fosfatase fra kalvetarm (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Etter fullføring av CIP-reaksjonen kolonneres cut-vektoren på nytt for å generere sluttvektoren. En 3-dels ligering utføres ved anvendelse av Roche Rapid-ligase og forhandlerens spesifikasjoner.

PI3Kβ BV-949 p85(iSH2)-Gly-linker-p110b(fullengde)-C-term His-tag

PCR-produkter for p85-underenhetens inter-SH2-domene (iSH2) og for p110-b-underenheten i full lengde genereres og fusjoneres ved overlappende PCR.

iSH2 PCR-produktet genereres fra førstetråds-cDNA ved innledningsvis å anvende primere gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) og gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). I en sekundær PCR-reaksjon tilsettes deretter Gateway (Invitrogen) AttB1-rekombinasjonssteder, og linkersekvenser tilsettes i henholdsvis 5'-enden og 3'-enden i p85 iSH2-fragmentet, ved anvendelse av primere

gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) og gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAT-GCTGTTCATACGTTTGTGTC-3') (SEQ ID NO: 13).

p110-b-fragmentet genereres også fra førstetråds-cDNA ved innledningsvis å anvende primere gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3') (SEQ ID NO: 4)

som inneholder linkersekvenser og 5'-enden i p110-b og

gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG -3') (SEQ ID NO: 14)

som inneholder sekvenser av 3'-enden i p110-b fusjonert til en histidin-tag.

p85-iSH2/p110-b-fusjonsproteinet sammenstilles ved en overlappende PCR-reaksjon av linkerne i 3'-enden i iSH2-fragmentet og 5'-enden i p110-b-fragmentet, ved anvendelse av gwG130-p03-primeren nevnt ovenfor og en primer inneholdende en overlappende histidin-tag og AttB2 rekombinasjonssekvensene (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 15).

Dette sluttproduktet rekombineres i en Gateway (Invitrogen) OR-reaksjon i donorvektoren pDONR201 for å generere ORF253-inntrengningsklonet. Denne klonen verifiseres ved sekvensering og anvendes i en Gateway LR-reaksjon for å overføre innsatsen i den Gateway-tilpassede pBlueBac4.5 (Invitrogen)-vektoren for generering av bakulovirusekspresjonsvektoren LR280.

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2)-Gly-linker-p110d(fullengde)-C-term His-tag

PCR-produkter for p85-underenhetsens inter-SH2-domene (iSH2) og for p110-d-underenheten i full lengde genereres og fusjoneres ved overlappende PCR.

iSH2 PCR-produktet genereres fra førstetråds-cDNA ved innledningsvis å anvende primere gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) og gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). I en sekundær PCR-reaksjon tilsettes deretter Gateway (Invitrogen) AttB1-rekombinasjonssteder, og linkersekvenser tilsettes i henholdsvis 5'-enden og 3'-enden i p85 iSH2-fragmentet, ved anvendelse av primere

gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) og gwG154-p04 (5'- TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTGTC -3') (SEQ ID NO: 16).

p110-a-fragmentet genereres også fra førstetråds-cDNA ved innledningsvis å anvende primere gwG154-p01 (5'- ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT -3') (SEQ ID NO: 17) og gwG154-p02 (5'- CTA CTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT -3') (SEQ ID NO: 18).

I en etterfølgende PCR-reaksjon tilsettes linkersekvenser og en histidin-tag i henholdsvis 5'-enden og 3'-enden i p110-d-fragmentet, ved anvendelse av primere

gw154-p03 (5'- ATTAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTGGAC-TGCCCCATGGA -3') (SEQ ID NO: 19) og gw154-p06 (5'- AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT -3') (SEQ ID NO: 20).

5 p85-iSH2/p110-d-fusjonsproteinet sammenstilles i en tredje PCR-reaksjon ved de overlappende linkerne i 3'-enden i iSH2-fragmentet og 5'-enden i p110-d-fragmentet, ved anvendelse av gwG130-p03-primeren nevnt ovenfor og en primer inneholdende en overlappende histidin-tag og Gateway (Invitrogen) AttB2-rekombinasjonssekvensene (5'-GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 21).

10 Dette sluttproduktet rekombineres i en Gateway (Invitrogen) OR-reaksjon i donorvektoren pDONR201 for å generere ORF319-inntrengningsklonet. Denne klonen verifiseres ved sekvensering og anvendes i en Gateway LR-reaksjon for å overføre innsatsen i den Gateway-tilpassede pBlueBac4.5 (Invitrogen)-vektoren
15 for generering av bakulovirusekspresjonsvektoren LR415.

PI3Ky BV-950 p110a(D144aa)-C-term His-tag

20 Denne konstruksjonen oppnås fra Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Storbritannia (november 2003). Beskrivelse av konstruksjonen i: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Proteinekspresjon og -rensing

Fremgangsmåter for å generere rekombinant bakulovirus og protein for PI3K-isoformer:

25 Plasmidene pBlue-Bac4.5 (for a-, b- og d-isoformer) eller pVL1393 (for g) inneholdende de forskjellige PI3-kinasegenene ko-transfekteres med BaculoGold
30 WT genomisk DNA (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) ved anvendelse av fremgangsmåter anbefalt av forhandleren. Deretter plakkrenses det rekombinante bakuloviruset oppnådd fra transfeksjonen på Sf9-insektsceller for å gi flere isolater som uttrykker rekombinant protein. Positive kloner er valgt av anti-HIS eller anti-isoform-antistoff-western. For PI3K alfa- og delta-isoformer
35 utføres en sekundær plakkrensing på de første klonale virusstammene av PI3K.

Amplifikasjon av alle bakulovirusisolater utføres ved lav infeksjonsmultiplisitet (moi) for å generere lavpassasjestamløsning med høy titer for proteinproduksjon. Bakulovirusene betegnes BV1052 (α) og BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) og BV950 (γ).

- 5 Proteinproduksjon involverer infeksjon (passasje 3 eller lavere) av suspenderte Tn5-celler (*Trichoplusia ni*) eller TiniPro-celler (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) i proteinfritt medium ved moi på 2–10 i 39–48 timer i 2 l Erlenmeyer-glasskolber (110 o/min) eller bølgebioreaktorer (22–25 o/min). Innledningsvis utsås 10 l arbeidsvolum bølgebioreaktorer ved en densitet på
- 10 3e5 celler/ml ved halv kapasitet (5 l). Reaktoren beveges ved 15 o/min under cellevekstfasen i 72 timer, supplert med 5 % oksygen blandet med luft (0,2 l per minutt). Umiddelbart før infeksjon analyseres bølgeraktorkulturene for densitet og viabilitet, og fortynnes til ca. 1,5e6 celle/ml. 100–500 ml lavpassasjevirus med høy titer tilsettes etter 2–4 timer ytterligere dyrking. Oksygen økes til 35 %
- 15 i den 39–48 timers infeksjonsperioden, og vuggeplattformens turtall ble økt til 25. Under infeksjon overvåkes celler ved bioprosessen i Vicell viabilitetsanalysator (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) for viabilitet, diameter og densitet. Nova Bioanalyser (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA)-avlesninger av forskjellige parametere og metabolitter (pH, O₂ metning, glukose osv.) tas hver 12–18 timer inntil høsting. Bølgebioreaktorcellene samles
- 20 innen 40 timer etter infeksjon. Celler samles ved sentrifugering (4 grader C ved 1500 o/min) og holdes deretter på is under pooling av pelleter for lyse og rensing. Pelletpooler fremstilles med små mengder av kaldt, usupplert Graces medium (uten proteaseinhibitorer).

25

PI3K alfa-rensingsprotokoll for HTS (BV1052)

- PI3K alfa renses i tre kromatografiske trinn: immobilisert metallaffinitetskromatografi på en Ni Sepharose-resin (GE Healthcare, tilhørende
- 30 General Electric Company, Fairfield, CT, USA), gelfiltrering som benytter seg av en Superdex 200 26/60-kolonne (GE Healthcare) og til slutt et kationebyttestrinn på en SP-XL-kolonne (GE Healthcare). Alle buffere kjøles til 4 °C, og lyse utføres kjølt på is. Kolonnefraksjonering utføres hurtig ved romtemperatur.
- Fryste insektceller lyseres typisk i en hypertonisk lysebuffer og påføres en
- 35 preparert IMAC-kolonne. Resinen vaskes med 3–5 kolonnevolum lysebuffer, etterfulgt av 3–5 kolonnevolum vaskebuffer inneholdende 45 mM imidazol, og

målproteinet elueres deretter med en buffer inneholdende 250 mM imidazol. Fraksjoner analyseres med Coomassie-farget SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målprotein pooles og påføres en preparert GFC-kolonne. Fraksjoner fra GFC-kolonnen analyseres med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målprotein pooles. Poolen fra GFC -kolonnen fortynnes til en lav saltbuffer og gjelder for en preparert SP-XL-kolonne. Kolonnen vaskes med lavsaltbuffer inntil en stabil A280-baselineabsorbans oppnås, og elueres ved anvendelse av en 20 kolonnevolum gradient fra 0 mM NaCl til 500 mM NaCl. Fraksjoner fra SP-XL-kolonnen analyseres på nytt med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målproteinet pooles. Sluttpoolen dialyseres i en oppbevaringsbuffer inneholdende 50 % glyserol og oppbevart ved -20 °C. Sluttpoolen analyseres for aktivitet i et fosfoinositolkinaseassay.

PI3K beta-rensingsprotokoll for HTS (BV949)

PI3K beta renses i to kromatografiske trinn: immobilisert metallaffinitetskromatografi (IMAC) på en Ni Sepharose-resin (GE Healthcare) og gelfiltrering (GFC) som benytter seg av en Superdex 200 26/60-kolonne (GE Healthcare). Alle buffere kjøles til 4 °C, og lyse utføres kjølt på is. Kolonnefraksjonering utføres hurtig ved romtemperatur.

Fryste insektceller lyseres typisk i en hypertonisk lysebuffer og påføres en preparert IMAC-kolonne. Resinen vaskes med 3–5 kolonnevolum lysebuffer, etterfulgt av 3–5 kolonnevolum vaskebuffer inneholdende 45 mM imidazol, og målproteinet elueres deretter med en buffer inneholdende 250 mM imidazol. Fraksjoner analyseres med Coomassie-farget SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målprotein pooles og påføres en preparert GFC-kolonne. Fraksjoner fra GFC-kolonnen analyseres med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målprotein pooles. Sluttpoolen dialyseres i en oppbevaringsbuffer inneholdende 50 % glyserol og oppbevares ved -20 °C. Sluttpoolen analyseres for aktivitet i fosfoinositolkinaseassayet.

PI3K gamma-rensingsprotokoll for HTS (BV950)

PI3K gamma renses i to kromatografiske trinn: immobilisert metallaffinitetskromatografi (IMAC) på en Ni Sepharose-resin (GE Healthcare) og gelfiltrering (GFC) som benytter seg av en Superdex 200 26/60-kolonne (GE Healthcare). Alle buffere kjøles til 4 °C, og lyse utføres kjølt på is.

5 Kolonnefraksjonering utføres hurtig ved romtemperatur. Fryste insektceller lyseres typisk i en hypertonisk lysebuffer og påføres en preparert IMAC-kolonne. Resinen vaskes med 3–5 kolonnevolum lysebuffer, etterfulgt av 3–5 kolonnevolum vaskebuffer inneholdende 45 mM imidazol, og målproteinet elueres deretter med en buffer inneholdende 250 mM imidazol. Fraksjoner

10 analyseres med Coomassie-farget SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målprotein pooler og påføres en preparert GFC-kolonne. Fraksjoner fra GFC-kolonnen analyseres med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målprotein pooler. Sluttpoolen dialyseres i en oppbevaringsbuffer inneholdende 50 % glyserol og oppbevares ved -20 °C. Sluttpoolen analyseres

15 for aktivitet i fosfoinositolkinaseassayet.

PI3K delta-rensingsprotokoll for HTS (BV1060)

PI3K delta renses i tre kromatografiske trinn: immobilisert metallaffinitetskromatografi på en Ni Sepharose-resin (GE Healthcare), gelfiltrering som benytter seg av en Superdex 200 26/60-kolonne (GE Healthcare) og til slutt et anionebytte-trinn på en Q-HP-kolonne (GE Healthcare). Alle buffere kjøles til 4 °C, og lyse utføres kjølt på is. Kolonnefraksjonering

20 utføres hurtig ved romtemperatur. Fryste insektceller lyseres typisk i en hypertonisk lysebuffer og påføres en preparert IMAC-kolonne. Resinen vaskes med 3–5 kolonnevolum lysebuffer, etterfulgt av 3–5 kolonnevolum vaskebuffer inneholdende 45 mM imidazol, og målproteinet elueres deretter med en buffer inneholdende 250 mM imidazol. Fraksjoner analyseres med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målproteinet pooler og påføres en

25 fremstilt GFC-kolonne. Fraksjoner fra GFC-kolonnen analyseres med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner inneholdende målproteinet pooler. Poolen fra GFC -kolonnen fortynnes til en lav saltbuffer og gjelder for en fremstilt Q-HP-kolonne. Kolonnen vaskes med lavsaltbuffer inntil en stabil A280-baselineabsorbans oppnås, og elueres ved anvendelse av en 20 kolonnevolum

30 gradient fra 0 mM NaCl til 500 mM NaCl. Fraksjoner fra Q-HP-kolonnen analyseres på nytt med Coomassie-fargede SDS-PAGE-geler, og fraksjoner

35

inneholdende målproteinet pooles. Sluttpoolen dialyseres i en oppbevaringsbuffer inneholdende 50 % glyserol og oppbevares ved -20 °C. Sluttpoolen analyseres for aktivitet i fosfoinositolkinaseassayet.

5 IC_{50} bestemmes ved en fireparameters kurvetilpasningsrutine som kommer sammen med "excel fit". En fire parameters logistisk ligning anvendes for å beregne IC_{50} -verdier (IDBS XLfit) av den prosentvise inhiberingen av hver forbindelse ved 8 konsentrasjoner (vanligvis 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 og 0,003 μM). IC_{50} -verdier beregnes alternativt ved anvendelse av idbsXLfit, modell 204, som er en 4 parameters logistisk modell.

10

For et ATP-deplesjonsassay løses imidlertid alternativt forbindelser med formelen I som skal testes i DMSO opp og fordeles direkte i en hvit 384-brønners plate ved 0,5 μl per brønn. For å starte reaksjonen tilsettes 10 μl 10 nM PI3 kinase og 5 $\mu g/ml$ 1-alfa-fosfatidylinositol (PI) i hver brønn etterfulgt av 10 μl 2 μM ATP. Reaksjonen utføres inntil ca. 50 % av ATP er depletet og stoppes deretter ved tilsetning av 20 μl kinase-Glo-løsning (Promega Corp., Madison, WI, USA). Den stoppede reaksjonen inkuberes i 5 minutter, og det gjenværende ATP deaktiveres deretter via luminescens. IC_{50} -verdier bestemmes deretter.

15

20

Noen av forbindelsene ifølge eksemplene 1–49 og 51–95 viser et visst nivå av selektivitet overfor de forskjellige paralogene PI3K α , β , γ og δ .

Forbindelsene ifølge eksemplene 1–49 og 51–95 viser passende et visst nivå av selektivitet overfor isoformen PI3K δ , f.eks. som indikert i in vitro- og in vivo-tester mot de forskjellige paralogene PI3K α og β .

25

Aktivitetsområdet, uttrykt som IC_{50} , i disse assayene er foretrukket mellom 1 nM og 5000 nM, mer foretrukket mellom 1 nM og ca. 1000 nM.

2. Cellulære assayer

30

2.1 Fosfoinositid-3-kinase (PI3K)-mediert Akt 1/2 (S473)-fosforylering i Rat-1-celler

35

Rat-1-celler som stabilt overuttrykker en myristoylert form av den katalytiske underenheten av human fosfoinositid-3-kinase (PI3K) alfa, beta eller delta, ble plassert i 384-brønners plater ved en densitet på 7500 (PI3K alfa), 6200 (PI3K beta) eller 4000 (PI3K delta) celler i 30 μl komplett vekstmedium (Dulbeccos

modifiserte Eagles medium (DMEM høy glukose) supplert med 10 % (volum/volum) bovint fosterserum, 1 % (volum/volum) MEM ikke-essensielle aminosyrer, 10 mM HEPES, 2 mM L-glutamin, 10 µg/ml puromycin og 1 % (volum/volum) penicillin/streptomycin) og ble inkubert ved 37 C / 5 %CO₂ / 95 % fuktighet i 24 h. Forbindelser ble fortynnet i 384-brønners forbindelsesplater for å oppnå 8-punkts serielle fortynninger for 40 testforbindelser i 90 % DMSO, samt 4 referanseforbindelser pluss 16 høye kontroller og 16 lave (inhiberte) kontroller. Forhåndsfortynnede plater ble fremstilt ved dispensering, idet 250 nl forbindelsesløsninger ble pipettert i 384-brønners polypropylenplater ved anvendelse av en Hummingwell nanoliterdispenser. Forbindelser ble forhåndsfortynnet ved tilsetning av 49,75 µl komplett vekstmedium. 10 µl forhåndsfortynnet forbindelsesløsning ble overført til celleplaten ved anvendelse av en 384-brønners pipetteringsinnretning, hvilket resulterer i en DMSO-sluttkonsentrasjon på 0,11 %. Celler ble inkubert i 1 h ved 37 C / 5 %CO₂ / 95 % fuktighet. Supernatanten ble fjernet, cellene ble lysert i 20 µl lysebuffer for AlphaScreen® *SureFire*®-detektering.

For detektering av p-AKT(Ser473) ble assaykitet *SureFire*® p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, U.S.A) anvendt. 5 µl cellelysate ble overført til 384-brønners Proxiplater med lavt volum for detektering ved anvendelse av en 384-brønners pipetteringsinnretning. Tilsetning av AlphaScreen® *SureFire*®-reagenser ble utført ifølge produsentens protokoll. Først ble 5 µl reaksjonsbuffer pluss aktiveringsbufferblanding inneholdende AlphaScreen® akseptorkuler tilsatt, og platen ble forseglet og inkubert på en platerister i 2 timer ved romtemperatur. Deretter ble 2 µl fortynningsbuffer inneholdende AlphaScreen® donorkuler tilsatt, og platen ble inkubert på platerister som ovenfor i ytterligere 2 timer. Platen ble lest på en AlphaScreen®-kompatibel plateleser ved anvendelse av standard AlphaScreen®-innstillinger.

2.2 Bestemmelse av murin B-celleaktivering

PI3Kδ er gjenkjent for å modulere B-cellefunksjonen når celler stimuleres gjennom B-cellereseptoren (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)). For å vurdere forbindelsers inhibitoriske egenskap på B-celleaktivering, måles oppreguleringen av aktiveringsmarkørene CD86 og CD69 på murine B-celler avledet fra murint miltantistoff etter stimulering med anti-IgM. CD69 er en velkjent aktiveringsmarkør for B- og T-celler (Sancho et al. Trends Immunol.

26:136 (2005). CD86 (også kjent som B7-2) er primært uttrykt på antigenpresenterende celler, inkludert B-celler. Hvilede B-celler uttrykker CD86 ved lave nivåer, men oppregulerer det etter stimulering av for eksempel BCR- eller IL-4-reseptoren. CD86 på en B-celle interagerer med CD28 på T-celler. Denne interaksjonen kreves for optimal T-celleaktivering og for generering av en optimal IgG1-respons (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Milten fra Balb/c-mus ble samlet, splenocytter ble isolert og vasket to ganger med RPMI inneholdende 10 % bovint fosterserum (FBS), 10 mM HEPES, 100 enheter/ml penicillin/streptomycin. RPMI supplert på denne måten betegnes deretter medium. Cellene ble justert til $2,5 \times 10^6$ celler/ml i medium, og 200 μ l cellesuspensjon (5×10^6 celler) ble tilsatt i de egnede brønnene på 96-brønners plater.

Cellene ble deretter stimulert ved tilsetning av 50 μ l anti-IgM mAb i medium (sluttkonsentrasjon: 30 μ g/ml). Etter inkubering i 24 timer ved 37 °C ble cellene farget med følgende antistoffblandinger: anti-murint CD86-FITC, anti-murint CD69-PerCP-Cy5.5, anti-murint CD19-PerCP for vurdering av B-celler, og anti-murint CD3-FITC, anti-murint CD69-PE for vurdering av T-celler (2 μ l av hvert antistoff/brønn). Etter én time ved romtemperatur (RT) i mørket ble cellene overført til 96 dypbrønnsplater. Cellene ble vasket én gang med 1 ml PBS inneholdende 2 % FBS, og etter resuspensjon i 200 μ l ble prøvene analysert på et FACS Calibur strømningscytometer. Lymfocytter ble gatet i FSC/SSC-punktgrafen ifølge størrelse og granularitet og ytterligere analysert for ekspresjon av CD19, CD3 og aktiveringsmarkører (CD86, CD69). Data ble beregnet fra dot blots som prosentandel av celler positivt farget for aktiveringsmarkører i CD19+- eller CD3+-populasjonen ved anvendelse av BD CellQuest-programvaren.

For å vurdere forbindelsers inhibitoriske egenskap ble forbindelser først løst opp og fortynnet i DMSO etterfulgt av en 1:50-fortynning i medium. Splenocytter fra Balb/c-mus ble isolert, resuspendert og overført til 96-brønners plater som beskrevet ovenfor (200 μ l/brønn). De fortynnede forbindelsene eller løsemidlene ble tilsatt til platene (25 μ l) og inkubert ved 37 °C i 1 time. Kulturene ble deretter stimulert med 25 μ l anti-IgM mAb/brønn (sluttkonsentrasjon 30 μ g/ml) i 24 timer ved 37 °C og farget med anti-murint CD86-FITC og anti-murint CD19-

PerCP (2 µl av hvert antistoff/brønn). CD86-ekspressjon på CD19-positive B-celler ble kvantifisert ved strømningscytometri som beskrevet ovenfor.

3 Bestemmelse av antistoffproduksjon til røde blodceller hos sauer (SRBC).

Kort fortalt fikk OFA-rotter injisert erytrocytter fra sauer i.v. på d0 og ble behandlet oralt i fire sammenhengende dager (d0 til d3) med forbindelsene under overvåkning. Miltcellesuspensjoner ble fremstilt på d4, og lymfocytter ble plassert på myk agar i nærvær av indikatorceller (SRBC) og komplement. Lyse av indikatorcellene på grunn av sekresjon av SRBC-spesifikt antistoff (hovedsakelig av IgM-underklassen) og nærvær av komplement ga plakk. Antallet plakk per plate ble talt og uttrykt som antall plakk per milt.

Immunisering: Grupper på fem OFA-hunnrotter ble immunisert på dag 0 med 2×10^8 /ml SRBC (kjøpt fra Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) i et volum på 0,5 ml per rotte ved i.v.-injeksjon.

Forbindelsesbehandling: Dyr ble behandlet med forbindelse suspendert i 0,5 % CMC, 0,5 % Tween 80 i 4 sammenhengende dager (dager 0, 1, 2 og 3) med start på immuniseringsdagen. Forbindelse ble administrert oralt to ganger daglig med 12 timers intervaller mellom doser i et administreringsvolum på 5 ml/kg kroppsvekt.

Fremstilling av miltcellesuspensjoner:

På dag 4 ble dyr avlivet med CO₂. Milter ble fjernet, veid og lagt i plastslanger inneholdende 10 ml kald (4 °C) Hanks balanserte saltløsning (HBSS; Gibco, pH 7,3, inneholdende 1 mg Phenolred/100 ml) for hver rottemilt. Milter ble homogenisert med en glassliper, etterlatt på is i 5 minutter, og 1 ml supernatant ble overført til et nytt rør. Celler ble vasket én gang i 4 ml HBSS, deretter ble supernatanter forkastet og pelleter resuspendert i 1 ml HBSS. Lymfocytantall per milt ble bestemt med automatisert celleteller, og miltcellesuspensjoner ble justert til en cellekonsentrasjon på 30×10^6 /ml.

Plakkdannende assay:

Myke agarpetriskåler ble fremstilt med 0,7 % agarose (SERVA) i HBSS.

5 1 ml 0,7 % agarose ble i tillegg fremstilt i plastslanger og holdt ved 48 °C i et vannbad. 50 µl av en 30×10^6 /ml miltcellesuspensjon og 50 µl av SRBC ved 40×10^8 /ml ble tilsatt, blandet hurtig (på vortekser) og helt på de fremstilte agaroseplatene. Petriskåler ble vippt lett for å oppnå jevn fordeling av celleblandingen på agarosesjiktet. Platene ble etterlatt ved romtemperatur i 15 minutter og deretter inkubert ved 37 °C i 60 minutter. 1,4 ml marsvinkomplement (Harlan; 10 %) ble deretter tilsatt, og inkuberingen fortsatte i enda 60 minutter ved 37 °C. SRBC-spesifikke antistoffer frisatt av de plasserte B-cellene bandt til antigenet (SRBC) i deres nærhet. Disse antigen-antistoff-kompleksene aktiverte komplement og førte til lysis av SRBC, hvilket etterlot et lyst felt (plakk) i det røde erytrocyttsjiktet. Plakk ble talt med et mikroskop.

Følgende formel for bestemmelse av inhibering av plakkdannelse ble anvendt:

$$\% \text{Inhibition} = C \cdot 100 / V - 100$$

med: V= middelantall av plakk/milt for vehikkelgruppe; C= middelantall av plakk/milt for forbindelsesbehandlet gruppe

Referanser:**Biologiske data****Enzymatisk assay**

Eksempel	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
1	2,0378	0,015
2	3,391	0,009
3	2,386	0,015

Eksempel	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
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

Eksempel	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
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

Eksempel	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
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

201

Eksempel	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
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

Cellulære assayer

Eksempel	Celle PI3Kδ / IC50 [umol I-1]	mCD86 / IC50 CD86 [nmol I-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

5

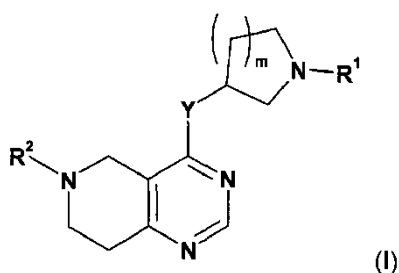
SRBC-assay

	Plakk/milt
Eksempel 1 10 mg/kg bid	12608 ±4986
Vehikkel (0,5 % CMC 0,5 % Tween80)	168363 ±49142

Følgende er ytterligere utførelsesformer av oppfinnelsen:

5

Utførelsesform 1: Tetrahydro-pyrido-pyrimidinderivat med formelen (I) og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav,



10

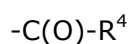
hvor

Y er valgt fra O eller NR³;

R¹ er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

15

eller



hvor

20

R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterosyklyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroksy, C₁-C₈-alkoksy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

hvor "C₁-C₈-alkyl" i N-C₁-C₈-alkyl-amino og N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy;

hvor "C₃-C₁₂-sykloalkyl" i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" er valgt fra oksiranyl, aziridiny, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrroliny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, tetrahydropyranyl, piperidiny, tetrahydrotiopyranyl, morfoliny, tiomorfoliny, piperaziny, azepanyl, tiepanyl eller oksepanyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

hvor "heteroaryl" er valgt fra

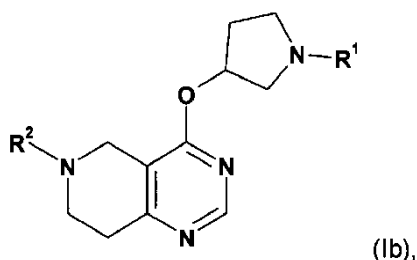
furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazoly, pyrazoly, tiazoly, isotiazoly, oksazoly, isoksazoly, 1,2,5-oksadiazoly, 1,2,4-oksadiazoly, 1,2,3-oksadiazoly, 1,3,4-oksadiazoly, 1,2,5-tiadiazoly, 1,2,4-tiadiazoly, 1,2,3-tiadiazoly, 1,3,4-tiadiazoly, 1,2,3-triazoly, 1,2,4-triazoly, 1,2,5-triazoly, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, 1,2,3-triaziny, 1,2,4-triaziny eller 1,3,5-triaziny; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

R^2 er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, hvorav hver er usubstitueret eller substitueret med 1-5 substituenten uafhængigt valgt fra halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_1 - C_8 -alkoksy- 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-karbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl eller C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl;

R^3 er valgt fra H, C_1 - C_4 -alkyl eller halo- C_1 - C_4 -alkyl; og

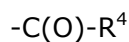
m er valgt fra 0 eller 1.

Utførelsesform 2: En forbindelse ifølge utførelsesform 1, med formelen (Ib) og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav,



hvor

R^1 er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, eller



hvor

R^4 er valgt fra C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterosyklyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -sykloalkyl, C_3 - C_{12} -sykloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy, C_1 - C_8 -alkoksy, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino eller N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

hvor " C_1 - C_8 -alkyl" i N- C_1 - C_8 -alkyl-amino og N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino kan være usubstitueret eller substitueret med halogen, hydroksy eller C_1 - C_4 -alkoksy;

hvor i 'C₃-C₁₂-sykloalkyl' i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor i "heterosyklyl" er valgt fra oksiranyl, aziridinyl, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydropyran, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, azepanyl, tiepanyl eller oksepanyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor i "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

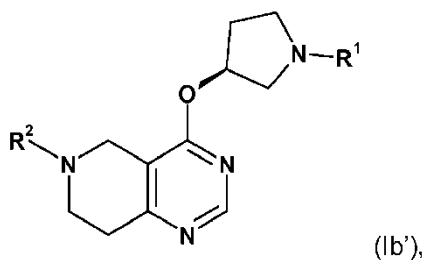
hvor i "heteroaryl" er valgt fra

furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor i "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

R² er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-

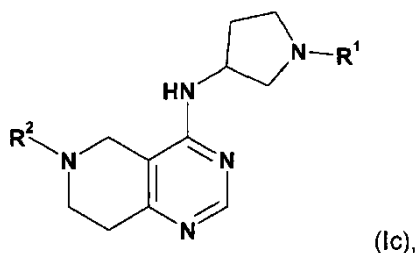
alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl.

- 5 **Utførelsesform 3:** En forbindelse ifølge utførelsesformene 1 eller 2, med formelen (Ib')



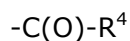
og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

- 10 **Utførelsesform 4:** En forbindelse ifølge utførelsesform 1, med formelen (Ic) og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav,



hvor

- 15 R¹ er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, eller



20

hvor

R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterocydy-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl,

heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroksy, C₁-C₈-alkoksy, amino, N-C₁-C₈-alkylamino eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

hvor "C₁-C₈-alkyl" i N-C₁-C₈-alkyl-amino og N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy;

5 hvor "C₃-C₁₂-sykloalkyl" i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

10 hvor "heterosyklyl" er valgt fra oksiranyl, aziridiny, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrroliny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, tetrahydropyranyl, piperidiny, tetrahydrotiopyranyl, morfoliny, tiomorfoliny, 15 piperaziny, azepanyl, tiepanyl eller oksepanyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller 20 C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

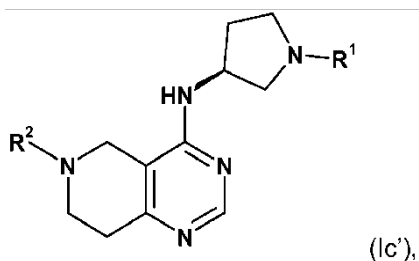
hvor "heteroaryl" er valgt fra

25 furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, 1,2,3-triaziny, 1,2,4-triaziny eller 1,3,5-triaziny; hvorav 30 hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor "heteroaryl" kan 35 være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-

heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

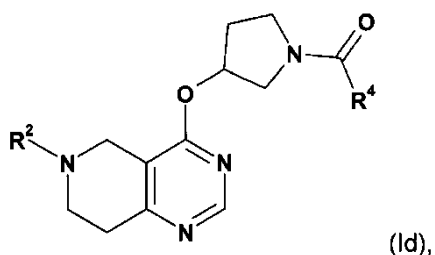
R^2 er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_1 - C_8 -alkoksy- 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-karbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl eller C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl.

Utførelsesform 5: En forbindelse ifølge utførelsesformene 1 eller 4, med formelen (Ic')



og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Utførelsesform 6: En forbindelse ifølge utførelsesform 1, med formelen (Id) og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav,



hvor

R^4 er valgt fra C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterosyklyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -sykloalkyl, C_3 - C_{12} -cydoalkyl- C_1 - C_8 -alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy, C_1 - C_8 -alkoksy, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino eller N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, hvori ' C_1 - C_8 -alkyl' i N- C_1 - C_8 -alkyl-amino og N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C_1 - C_4 -alkoksy;

hvor i 'C₃-C₁₂-sykloalkyl' i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-cydoalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor i "heterosyklyl" er valgt fra oksiranyl, aziridinyl, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, azepanyl, tiepanyl eller oksepanyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvor i "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

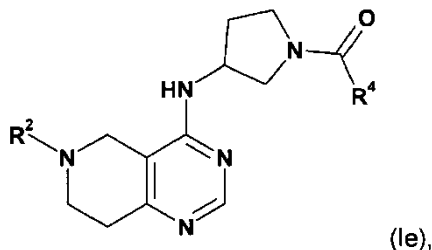
hvor i "heteroaryl" er valgt fra

furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazoly, pyrazoly, tiazoly, isotiazoly, oksazoly, isoksazoly, 1,2,5-oksadiazoly, 1,2,4-oksadiazoly, 1,2,3-oksadiazoly, 1,3,4-oksadiazoly, 1,2,5-tiadiazoly, 1,2,4-tiadiazoly, 1,2,3-tiadiazoly, 1,3,4-tiadiazoly, 1,2,3-triazoly, 1,2,4-triazoly, 1,2,5-triazoly, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor i "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander; og

R² er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-

alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl.

- 5 **Utførelsesform 7:** En forbindelse ifølge utførelsesform 1, med formelen (Ie) og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav,



hvor

- 10 R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterosyklyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroksy, C₁-C₈-alkoksy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, hvor 'C₁-C₈-alkyl' i
15 N-C₁-C₈-alkyl-amino og N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy;

- hvor 'C₃-C₁₂-sykloalkyl' i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor "heterosyklyl" er
20 valgt fra oksiranyl, aziridiny, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrroliny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, tetrahydropyranyl, piperidiny, tetrahydrotiopyranyl, morfoliny, tiomorfoliny, piperaziny, azepanyl, tiepanyl eller oksepanyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-5 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;
30

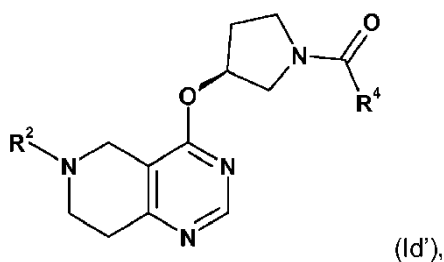
hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskellige oksideringstilstander;

hvor "heteroaryl" er valgt fra

- 5 furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl; hvorav
- 10 hver er usubstitueret eller substitueret med 1-5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl; hvor "heteroaryl" kan
- 15 være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskellige oksideringstilstander; og

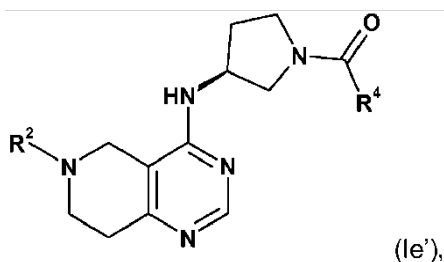
- R² er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, hvorav hver er usubstitueret eller substitueret med 1-5
- 20 substituenten uafhængig valgt fra halogen, cyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl.

- 25 **Utførelsesform 8:** En forbindelse ifølge utførelsesform 1, med formelen (Id')



og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Utførelsesform 9: En forbindelse ifølge utførelsesform 1, med formelen (Ie')



og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Utførelsesform 10: En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 9, hvori R^2 er valgt fra naftyl, pyridyl eller pyrimidinyll; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_1 - C_8 -alkoksy- 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-karbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl eller C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl.

Utførelsesform 11: En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 10, hvori

R^1 , hvis den er til stede, er $-C(O)-R^4$, hvori

R^4 er valgt fra heterosyklyl, C_4 - C_8 -sykloalkyl eller heteroaryl;

hvori " C_3 - C_{12} -sykloalkyl" kan være usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, C_1 - C_4 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_4 -alkoksy;

hvori "heterosyklyl" er valgt fra pyrrolidinyll, tetrahydropyranyll, piperidinyll, tetrahydrotiopyranyll, morfolinyll eller piperazinyll; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_4 -alkyl-karbonyl;

hvori "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

hvori "heteroaryl" er valgt fra

furanyll, imidazolyll, pyrazolyll, tiazolyll, oksazolyll, isoksazolyll, 1,3,4-oksadiazolyll, pyridyl, pyrazinyll; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra C_1 - C_4 -alkyl, hydroksyl;

hvor "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

5 **Utførelsesform 12:** En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 10, hvor

R^1 , hvis den er til stede, er $-C(O)-R^4$, og

R^4 er valgt fra C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_8 -alkoksy- C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_8 -alkoksy eller N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino,

10 hvor " C_1-C_8 -alkyl" i N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C_1-C_4 -alkoksy.

Utførelsesform 13: En forbindelse med formelen (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 12 i form av et salt valgt fra

a) citrat, fumarat eller napadisylat; eller

b) fosfat, hydroklorid eller hippurat.

15 **Utførelsesform 14:** En forbindelse med formelen (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 13, for anvendelse som farmasøytisk middel.

Utførelsesform 15: Kombinasjon omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 13, og ett eller flere terapeutisk aktive middel.

20 **Utførelsesform 16:** Anvendelse av en forbindelse med formelen (I) ifølge hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 13, for produksjon av et medikament for behandling av sykdommer eller lidelser som medieres av PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket av PI3K δ -isoformens aktivitet.

25 **Utførelsesform 17:** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 13, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

30 **Utførelsesform 18:** En fremgangsmåte for å modulere PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket av PI3K δ -isoformen, hos et individ, omfattende trinnet med å administrere til et individ en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 13.

Utførelsesform 19: En fremgangsmåte for behandling av en lidelse eller en sykdom mediert av PI3K-enzymene, foretrukket av PI3K δ -isoformen, omfattende trinnet med å administrere til et individ en terapeutisk virkningsfull mengde av

en forbindelse med formelen (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 13.

Utførelsesform 20: En fremgangsmåte ifølge utførelsesform 19, hvori lidelsen eller en sykdom er valgt fra autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS, transplantatavstøtning; antistoffproduksjon, antigenpresentasjon, cytokinproduksjon eller lymfoid organgenese er unormal eller er uønsket, inkludert revmatoid artritt, pemfigus vulgaris, idiopatisk trombocytopeni purpura, systemisk lupus erythematosus, multippel sklerose, myasteni gravis, Sjögrens syndrom, autoimmun hemolyttisk anemi, ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, trombotisk trombocytopeni purpura, kronisk autoimmun elveblest, allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, AMR (antistoffmediert transplantatavstøtning), B-cellemediert hyperakutt, akutt og kronisk transplantatavstøtning og cancre av hematopoietisk opprinnelse inkludert, men ikke begrenset til multippelt myelom; en leukemi; akutt myelogen leukemi; kronisk myelogen leukemi; lymfocytisk leukemi; myeloidleukemi; ikke-Hodgkins lymfom; lymfomer; polycytemi vera; essensiell trombocytemi; myelofibrose med myeloid metaplasia; og Waldenströms sykdom.

Utførelsesform 21: En fremgangsmåte ifølge utførelsesform 19, hvori lidelsen eller en sykdom er valgt fra revmatoid artritt (RA), pemfigus vulgaris (PV), idiopatisk trombocytopeni purpura (ITP), trombotisk trombocytopeni purpura (TTP), autoimmun hemolyttisk anemi (AIHA), ervervet hemofili type A (AHA), systemisk lupus erythematosus (SLE), multippel sklerose (MS), myasteni gravis (MG), Sjögrens syndrom (SS), ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, kronisk autoimmun elveblest (CAU), allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, transplantatavstøtning og cancre av hematopoietisk opprinnelse.

Utførelsesform 22: Anvendelse av en forbindelse med formelen (I) ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 1 til 13, for behandling av en lidelse eller sykdom hos et individ mediert av PI3K-enzymenes aktivitet, foretrukket av PI3K δ -isoformens aktivitet.

Utførelsesform 23: Anvendelse av en forbindelse med formelen (I) ifølge hvilke som helst av utførelsesformer 1 til 13 for behandling av en lidelse eller sykdom valgt fra autoimmune lidelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske sykdommer, luftveissykdommer, slik som astma og KOLS,

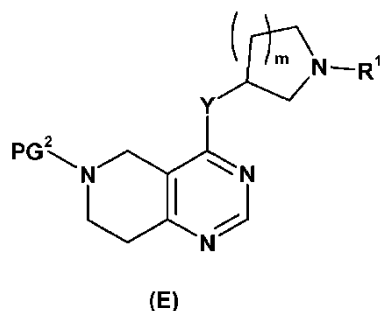
transplantatavstøtning; antistoffproduksjon, antigenpresentasjon, cytokinproduksjon eller lymfoidorgangenese er unormal eller uønsket inkludert revmatoid artritt, pemfigus vulgaris, idiopatisk trombocytopeni purpura, systemisk lupus erythematosus, multipel sklerose, myasteni gravis, Sjögrens syndrom, autoimmun hemolyttisk anemi, ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, trombotisk trombocytopeni purpura, kronisk autoimmun elveblest, allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, AMR (antistoffmediert transplantatavstøtning), B-cellemediert hyperakutt, akutt og kronisk transplantatavstøtning og cancre av hematopoietisk opprinnelse inkludert, men ikke begrenset til, multipelt myelom; en leukemi; akutt myelogen leukemi; kronisk myelogen leukemi; lymfocytisk leukemi; myeloidleukemi; ikke-Hodgkins lymfom; lymfomer; polycytemi vera; essensiell trombocytemi; myelofibrose med myeloid metaplasia; og Waldenströms sykdom.

Utførelsesform 24: Anvendelse av en forbindelse med formelen (I) ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 1 til 13 for behandling av en lidelse eller sykdom valgt fra revmatoid artritt (RA), pemfigus vulgaris (PV), idiopatisk trombocytopeni purpura (ITP), trombotisk trombocytopeni purpura (TTP), autoimmun hemolyttisk anemi (AIHA), ervervet hemofili type A (AHA), systemisk lupus erythematosus (SLE), multipel sklerose (MS), myasteni gravis (MG), Sjögrens syndrom (SS), ANCA-assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, kronisk autoimmun elveblest (CAU), allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures syndrom, transplantatavstøtning og cancre av hematopoietisk opprinnelse.

Utførelsesform 25: En prosess eller fremgangsmåte for produksjon av en forbindelse med formelen (I) ifølge utførelsesform 1,

omfattende trinnene ifølge fremgangsmåte A:

b) avbeskytte forbindelsen med formelen (E),



hvor PG^2 representerer en egnet beskyttelsesgruppe og R^1 , Y og m er som definert for en forbindelse med formelen (I)

c) etterfulgt av reaksjon med

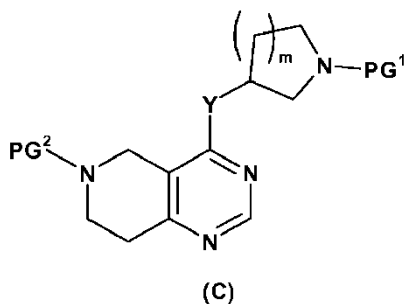
5 R^2 -Hal,

hvor R^2 er som definert for en forbindelse med formelen (I) og Hal representerer halogen, under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en ligand med en palladiumkatalysator, i nærvær av en base, i et organisk løsemiddel;

10

hvor forbindelse med formelen (E) fremstilles omfattende trinnet med å

d) avbeskytte PG^1 fra forbindelsen med formelen (C),



hvor PG^1 representerer en egnet beskyttelsesgruppe og de andre substituentene er som definert ovenfor,

15

e) etterfulgt av bindingsreaksjon med

R^1 -Act,

20

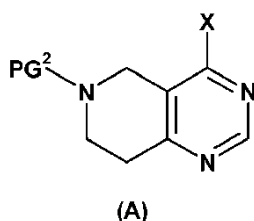
hvor når R^1 er $-C(O)-R^4$, hvor R^4 er som definert for en forbindelse med formelen (I) og Act representerer en aktiveringsgruppe eller en hydroksygruppe, er bindingsreaksjonen en amid-, urea- eller karbamidesterformasjon, eller;

hvor når R^1 er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl og Act representerer halogen, utføres bindingsreaksjonen i nærvær av en aminbase eller reaksjonen utføres alternativt under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en ligand med en palladiumkatalysator i nærvær av en base;

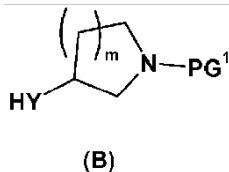
25

hvor forbindelsen med formelen (C) fremstilles omfattende trinnet med å

a) binde en forbindelse med formelen (A),



hvor X representerer halogen og PG² er som definert ovenfor; med en forbindelse med formelen (B),



hvor substituentene er som definert ovenfor,

hvor når YH er OH og X representerer halogen, skjer reaksjonen i nærvær av en egnet base, eller

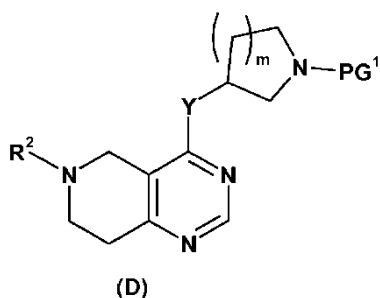
hvor når YH er NR³H og X representerer halogen: Reaksjonen skjer i nærvær av en egnet base, eller

hvor når YH er NR³H og X representerer hydroksy: En basepromotert fosfoniumbindingsreaksjon benyttes;

eller alternativt omfattende trinnene a), d) og e) ifølge fremgangsmåte A som definert ovenfor, med start fra en forbindelse med formelen (A) hvor PG² representerer R²;

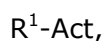
eller alternativt omfattende trinnene ifølge fremgangsmåte B:

d) avbeskytte forbindelsen med formelen (D),



hvor PG¹ representerer en egnet beskyttelsesgruppe, og de andre substituentene er som definert ovenfor

e) etterfulgt av bindingsreaksjon med

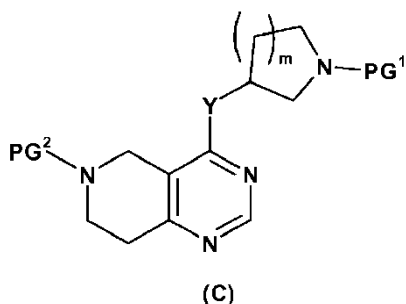


hvor R^1 er $-C(O)-R^4$, hvor R^4 er som definert for en forbindelse med formelen (I) og Act representerer en aktiveringsgruppe eller en hydroksygruppe, er bindingsreaksjonen en amid-, urea- eller karbamidesterformasjon, eller;

5 hvor R^1 er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl eller 1,3,5-triazinyl og Act representerer halogen, utføres bindingsreaksjonen i nærvær av en aminbase eller reaksjonen utføres alternativt under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en ligand med en palladiumkatalysator i nærvær av en base;

hvor forbindelse med formelen (D) fremstilles omfattende trinnet med å

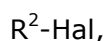
10 b) avbeskytte PG^1 fra forbindelsen med formelen (C),



hvor PG^1 representerer en egnet beskyttelsesgruppe og de andre substituentene er som definert ovenfor,

c) etterfulgt av bindingsreaksjon med

15



hvor R^2 er som definert for en forbindelse med formelen (I) og Hal representerer halogen, under vanlige Buchwald-Hartwig-betingelser ved anvendelse av en
20 ligand med en palladiumkatalysator, i nærvær av en base, i et organisk løsemiddel;

hvor forbindelsen med formelen (C) fremstilles som beskrevet ovenfor;

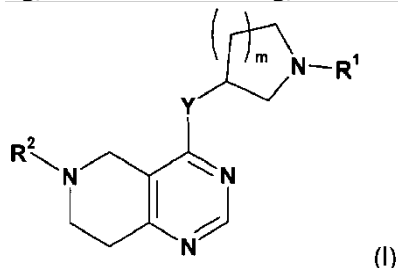
eller alternativt omfattende trinn a), b) og c) ifølge fremgangsmåte B som definert ovenfor, med start fra en forbindelse med formelen (B) hvor PG^1
25 representerer R^1 ,

og eventuelt transformasjon av en forbindelse med formelen (I) til en annen forbindelse med formelen (I), transformasjon av et salt av en oppnåelig forbindelse med formelen (I) i den frie forbindelsen eller et annet salt, transformasjon av en oppnåelig fri forbindelse med formelen (I) i et salt derav,

og/eller separering av en oppnåelig blanding av isomerer av en forbindelse med formelen I i individuelle isomerer.

Patentkrav

1. Tetrahydro-pyrido-pyrimidinderivat med formelen (I) og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav,



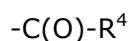
5 hvori

Y er valgt fra O eller NR³;

R¹ er valgt fra fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

eller

10



hvori

15

R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-oksy, heterosyklyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oksy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroksy, C₁-C₈-alkoksy, amino, N-C₁-C₈-alkylamino eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

20

hvori 'C₁-C₈-alkyl' i N-C₁-C₈-alkyl-amino og N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy;

25

hvori 'C₃-C₁₂-sykloalkyl' i C₃-C₁₂-sykloalkyl og C₃-C₁₂-sykloalkyl-C₁-C₈-alkyl kan være usubstituert eller substituert med 1-5 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl, hydroksyl, C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl eller C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl-karbonyl;

hvori "heterosyklyl" er valgt fra oksiranyl, aziridinyl, oksetanyl, tietanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranly, tetrahydrofenyl, 2,3-dihydrofuranly, 2,5-dihydrofuranly, 2,3-dihydrotiofenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl,

tetrahydropyranyl, piperidiny, tetrahydrotiopyranyl, morfoliny, tiomorfoliny, piperaziny, azepany, tiepany eller oksepany; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–5 substituent uavhengig valgt fra okso, halogen, C₁–C₈-alkyl, halo-C₁–C₈-alkyl, hydroksy-C₁–C₈-alkyl, hydroksyl, C₁–C₈-alkoksy, C₁–C₈-alkoksy-C₁–C₈-alkyl, amino, N-C₁–C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁–C₈-alkyl-amino, C₁–C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁–C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁–C₈-alkyl-karbonyl eller C₁–C₈-alkoksy-C₁–C₈-alkyl-karbonyl;

hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

hvor "heteroaryl" er valgt fra

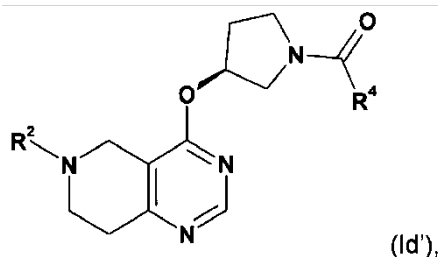
furanyl, tiofenyl, pyrrolyl, imidazoly, pyrazoly, tiazoly, isotiazoly, oksazoly, isoksazoly, 1,2,5-oksadiazoly, 1,2,4-oksadiazoly, 1,2,3-oksadiazoly, 1,3,4-oksadiazoly, 1,2,5-tiadiazoly, 1,2,4-tiadiazoly, 1,2,3-tiadiazoly, 1,3,4-tiadiazoly, 1,2,3-triazoly, 1,2,4-triazoly, 1,2,5-triazoly, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, 1,2,3-triaziny, 1,2,4-triaziny eller 1,3,5-triaziny; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–5 substituent uavhengig valgt fra halogen, C₁–C₈-alkyl, halo-C₁–C₈-alkyl, hydroksy-C₁–C₈-alkyl, hydroksyl, C₁–C₈-alkoksy, C₁–C₈-alkoksy-C₁–C₈-alkyl, amino, N-C₁–C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁–C₈-alkyl-amino, C₁–C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁–C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁–C₈-alkyl-karbonyl eller C₁–C₈-alkoksy-C₁–C₈-alkyl-karbonyl; hvor "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

R² er valgt fra fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, kinoliny eller isokinoliny, hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1–5 substituent uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C₁–C₈-alkyl, halo-C₁–C₈-alkyl, hydroksy-C₁–C₈-alkyl, hydroksyl, C₁–C₈-alkoksy, C₁–C₈-alkoksy-C₁–C₈-alkyl, amino, N-C₁–C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁–C₈-alkyl-amino, C₁–C₈-alkyl-karbonyl, halo-C₁–C₈-alkyl-karbonyl, hydroksy-C₁–C₈-alkyl-karbonyl eller C₁–C₈-alkoksy-C₁–C₈-alkyl-karbonyl;

R³ er valgt fra H, C₁–C₄-alkyl eller halo-C₁–C₄-alkyl; og

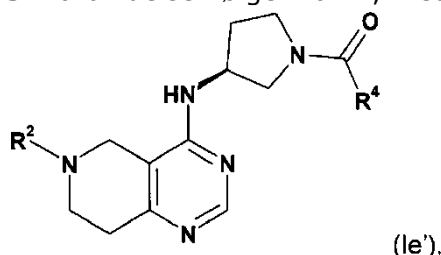
m er valgt fra 0 eller 1.

2. Forbindelse ifølge krav 1, med formelen (Id')



og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

5 **3.** Forbindelse ifølge krav 1, med formelen (Ie')



og/eller tautomerer og/eller N-oksider og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

10 **4.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori
 R^2 er valgt fra naftyl, pyridyl eller pyrimidinyl; hvorav hver er usubstituert eller
substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, C_1 -
 C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_1 - C_8 -
alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 -
15 C_8 -alkyl-karbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl, hydroksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl eller
 C_1 - C_8 -alkoksy- C_1 - C_8 -alkyl-karbonyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori
 R^1 , hvis den er til stede, er $-C(O)-R^4$, hvori
20 R^4 er valgt fra heterosyklyl, C_4 - C_8 -sykloalkyl eller heteroaryl;
hvor "C₃-C₁₂-sykloalkyl" kan være usubstituert eller substituert med 1–3
substituenten uavhengig valgt fra fluor, C_1 - C_4 -alkyl, hydroksyl, C_1 - C_4 -alkoksy;
hvor "heterosyklyl" er valgt fra pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl,
tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl eller piperazinyl; hvorav hver er usubstituert
25 eller substituert med 1–3 substituenten uavhengig valgt fra okso, halogen, C_1 - C_4 -
alkyl, hydroksyl, C_1 - C_4 -alkyl-karbonyl;
hvor "heterosyklyl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og
hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til
forskjellige oksideringstilstander;

hvor "heteroaryl" er valgt fra

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; hvorav hver er usubstituert eller substituert med 1-3 substituenten uavhengig valgt fra C₁-C₄-alkyl, hydroksyl;

5 hvor "heteroaryl" kan være bundet ved et heteroatom eller et karbonatom, og hvor N- og/eller S-heteroatomene også eventuelt kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander;

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor

10 R¹, hvis den er til stede, er -C(O)-R⁴, og

R⁴ er valgt fra C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoksy eller N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

hvor "C₁-C₈-alkyl" i N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino kan være usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy eller C₁-C₄-alkoksy.

15

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken er valgt fra gruppen bestående av

{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

20

{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

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

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

25

2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;

2-metoksy-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;

30

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

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

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

- {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 2-amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 5 2-amino-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- (S)-(3-(6-(5-fluor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 10 (3-(6-(5-fluor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (S)-2-metoksy-5-(4-(1-(2-metoksyacetyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-(4-(1-(2-metoksyacetyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 15 (S)-5-(4-(1-(syklopentankarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-metoksynikotinonitril;
- 5-(4-(1-(syklopentankarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-metoksynikotinonitril;
- (2,4-dimetyl-okszazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 20 (2,4-dimetyl-okszazol-5-yl)-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 25 furan-3-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- furan-3-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 30 { (S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl }-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;

- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- 5 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- (3-metoksy-syklobutyl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (3-metoksy-syklobutyl)-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 10 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon;
- 15 1-(4-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- 1-(4-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- 20 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- 5-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-1H-pyridin-2-on;
- 25 5-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-1H-pyridin-2-on;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
- 30 {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon;

- {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-4-yl-metanon;
- {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon;
- 5 {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon;
- {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- 10 {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 15 {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- {3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimetyl-oksazol-5-yl)-metanon;
- 20 (4,4-difluor-sykloheksyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (4,4-difluor-sykloheksyl)-{3-[6-(5,6-dimetoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 25 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 5-{4-[(S)-1-(2,4-dimetyl-oksazol-5-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- 30 5-{4-[1-(2,4-dimetyl-oksazol-5-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- 5-{4-[(S)-1-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;

- 5-{4-[1-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoksy-nikotinonitril;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- 5 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-oksazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- 10 {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- 15 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoksazol-4-yl)-metanon;
- 20 isoksazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- isoksazol-3-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- isoksazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 25 isoksazol-5-yl-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[1-(tiazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 30 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;

- 2-metoksy-5-{4-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- 5 2-metoksy-5-{4-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-pyrrolidin-3-yloksy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nikotinonitril;
- (2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 10 (1,1-diokso-heksahydro-1lambda*6*-tiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- (1,1-diokso-heksahydro-1lambda*6*-tiopyran-4-yl)-{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
- 15 (S)-(2,4-dimetyloksazol-5-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (2,4-dimetyloksazol-5-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 20 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tiazol-5-yl)metanon;
- (3-((6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tiazol-5-yl)metanon;
- 25 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanon;
- 30 4-((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- 4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;

- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon;
- 5 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon;
- (S)-(1H-imidazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (1H-imidazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 10 5-((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- 5-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)pyrrolidin-2-on;
- 15 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;
- 20 (S)-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 25 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanon;
- 30 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metanon;

- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;
- 5 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;
- 10 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1 H-imidazol-4-yl)metanon;
- {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon; {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1 H-pyrazol-4-yl)-metanon;
- 15 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-tiazol-4-yl-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-tiazol-4-yl-metanon;
- 20 {(S)-3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(5-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 25 (S)-(3-(6-(6-amino-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-amino-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)azetidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 30 {(S)-3-[6-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

- [(S)-3-(6-kinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- [3-(6-kinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
- 5 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 10 (S)-1-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
- 1-((3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
- 15 1-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
- 1-{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
- 20 2-metoksy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nikotinonitril;
- 2-metoksy-5-[4-(1-propionyl-pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nikotinonitril;
- (S)-6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 25 6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- (S)-6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloksy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
- 30 (S)-1-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;

- 1-((3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 5 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (S)-2-metoksy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-karbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 10 2-metoksy-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-karbonyl)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- (S)-1-(4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-1-yl)etanon;
- 15 1-(4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-1-yl)etanon;
- (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 20 (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- 25 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- ((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-metoksysykloheksyl)metanon;
- 30 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-metoksysykloheksyl)metanon;

- ((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-metoksysisykloheksyl)metanon;
- 5 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-metoksysisykloheksyl)metanon;
- ((1s,4R)-4-hidroksysisykloheksyl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 10 ((1s,4R)-4-hidroksysisykloheksyl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- ((1r,4S)-4-hidroksysisykloheksyl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- ((1r,4S)-4-hidroksysisykloheksyl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 15 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;
- 20 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-5-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- 25 (3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 30 (S)-1-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;

- 1-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
- (S)-(3-(6-(5-klor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 5 (3-(6-(5-klor-6-metoksypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-metylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
- 10 (tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
- (tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-{6-(5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
- 15 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
- 20 (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(morfolin)metanon;
- (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(morfolin)metanon;
- (S)-(4-hidroksypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- 25 4-hidroksypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
- (S)-N-(2-hidroksyetyl)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-N-metylpyrrolidin-1-karboksamid;
- 30 N-(2-hidroksyetyl)-3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)-N-metylpyrrolidin-1-karboksamid;

- (S)-1-(4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)piperazin-1-yl)etanon;
- 5 1-(4-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-karbonyl)piperazin-1-yl)etanon;
- (S)-2-metoksy-5-(4-(1-(morfolin-4-karbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- 10 2-metoksy-5-(4-(1-(morfolin-4-karbonyl)pyrrolidin-3-yloksy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nikotinonitril;
- (S)-(3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- 15 (3-(6-(6-metoksy-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy)pyrrolidin-1-yl)(oksazol-4-yl)metanon;
- 1-(4-((S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl)-piperidin-1-yl)-etanon;
- 1-(4-{3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-karbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
- 20 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
- 25 {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon;
- {3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-oksazol-5-yl-metanon;
- 30 {(S)-3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon; og
- {3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

8. Forbindelse med formelen (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 i form av et salt valgt fra

a) citrat, fumarat eller napadisylat; eller

b) fosfat, hydroklorid eller hippurat.

5

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken er {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon og/eller en tautomer og/eller et N-oksid og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken er {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloksy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon og/eller en tautomer og/eller et N-oksid og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken er 1-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on og/eller en tautomer og/eller et N-oksid og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

12. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken er {(S)-3-[6-(6-metoksy-5-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon og/eller en tautomer og/eller et N-oksid og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken er 1-{(S)-3-[6-(6-metoksy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on og/eller en tautomer og/eller et N-oksid og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

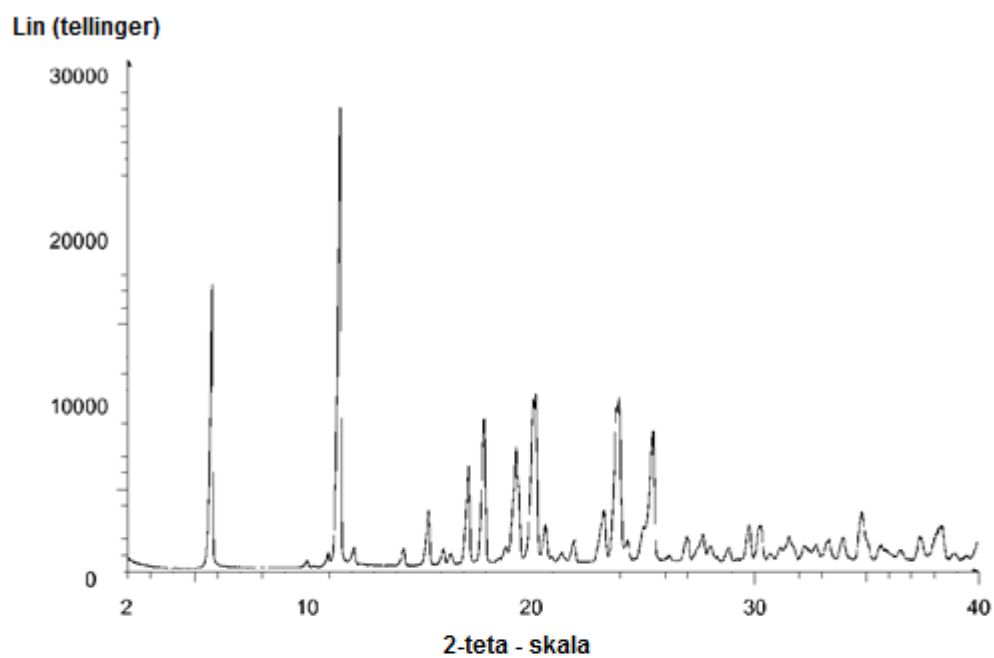
14. Forbindelse med formelen (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, for anvendelse som farmasøytisk middel.

35

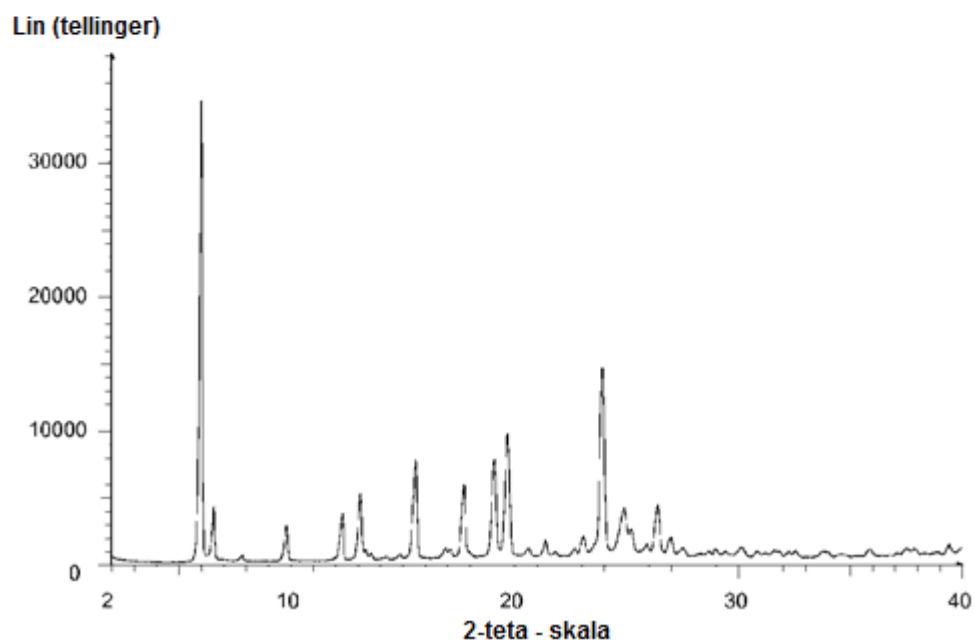
15. Kombinasjon omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, og ett eller flere terapeutisk aktive middel.

- 5 **16.** Forbindelse med formelen (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13,
for anvendelse i behandlingen av sykdommer eller lidelser som medieres av
PI3K-enzymenes aktivitet, hvori lidelsen eller en sykdom er valgt fra revmatoid
artritt (RA), pemfigus vulgaris (PV), idiopatisk trombocytopeni purpura (ITP),
trombotisk trombocytopeni purpura (TTP), autoimmun hemolyttisk anemi
(AIHA), ervervet hemofili type A (AHA), systemisk lupus erythematosus (SLE),
multippel sklerose (MS), myasteni gravis (MG), Sjögrens syndrom (SS), ANCA-
10 assosierte vaskulitider, kryoglobulinemi, kronisk autoimmun elveblest (CAU),
allergi (atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk rhinitt), Goodpastures
syndrom, transplantatavstøtning og cancere av hematopoietisk opprinnelse.
- 15 **17.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull
mengde av en forbindelse med formelen (I) ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 13, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

Figur 1

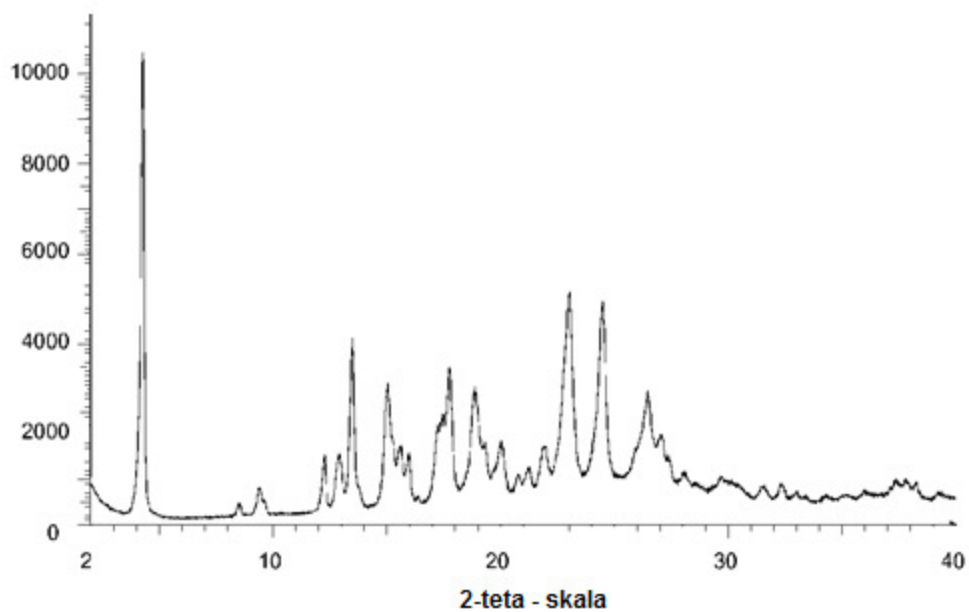


Figur 2



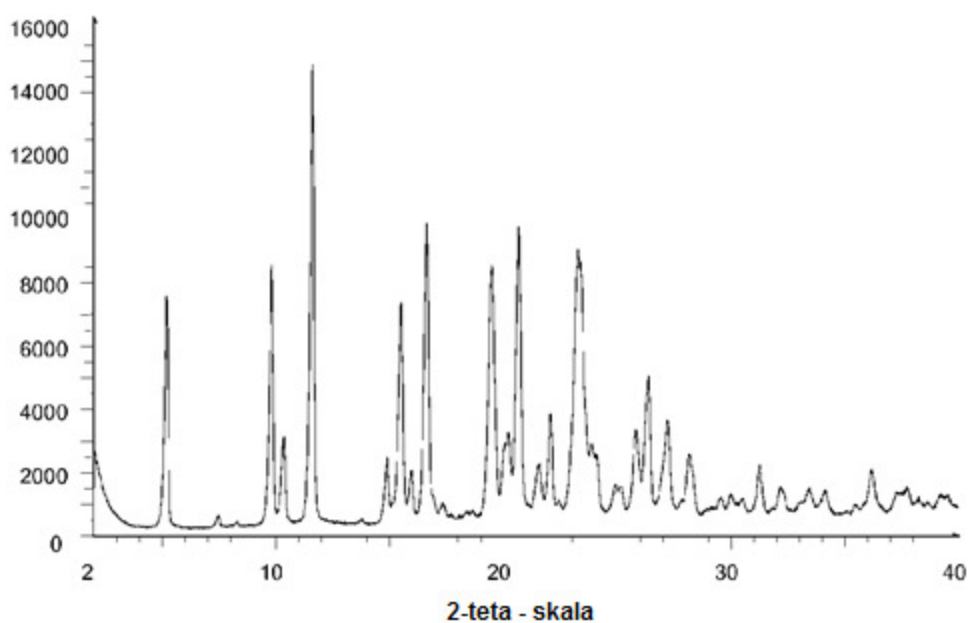
Figur 3

Lin (telling)

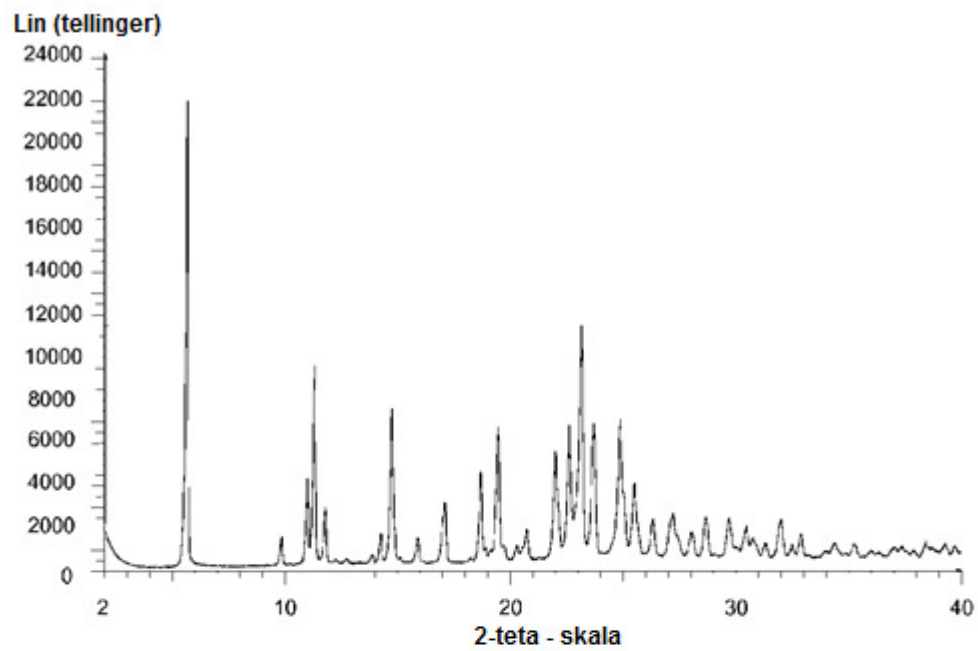


Figur 4

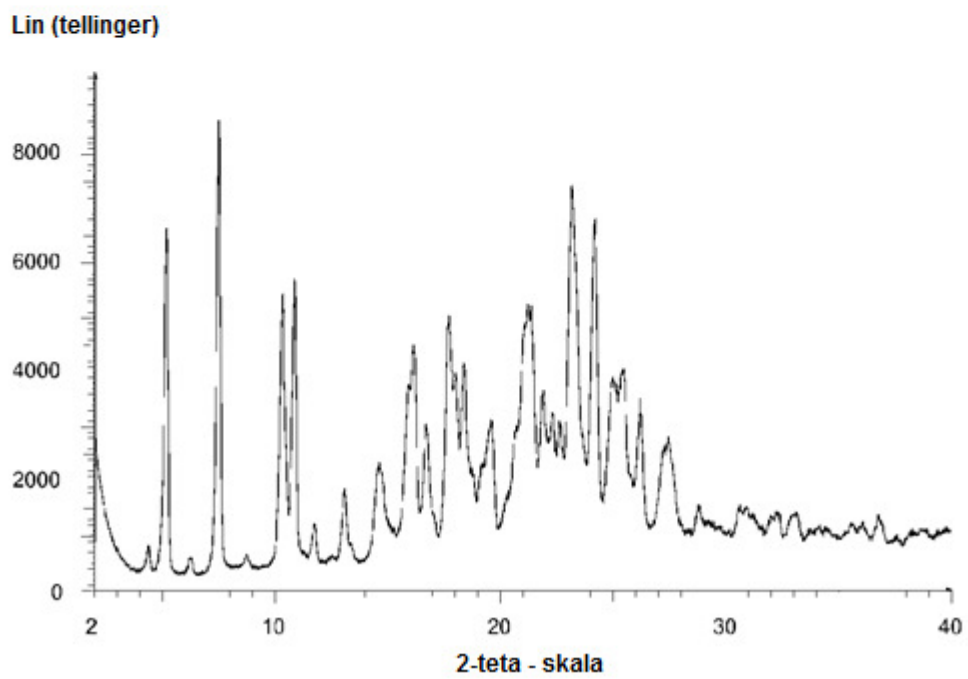
Lin (telling)



Figur 5

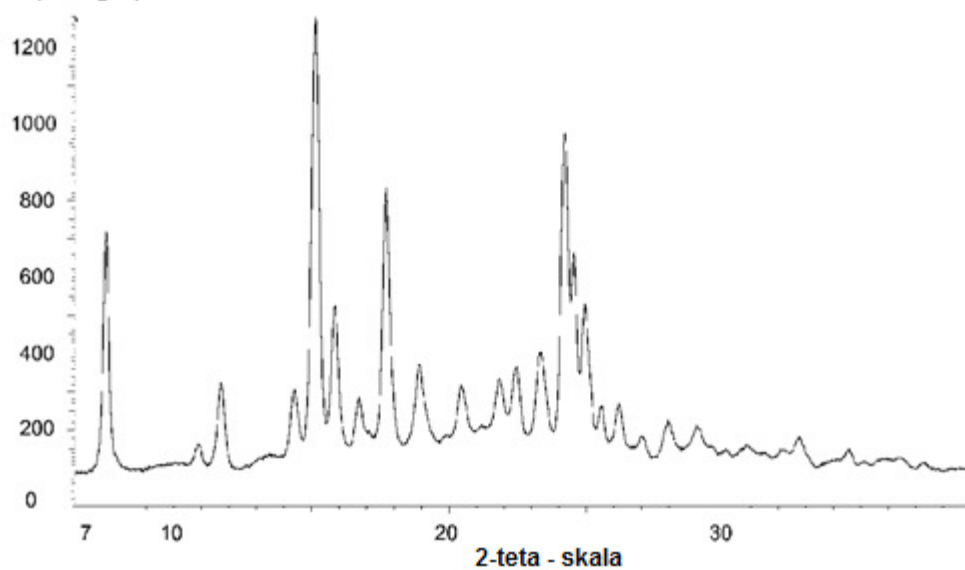


Figur 6



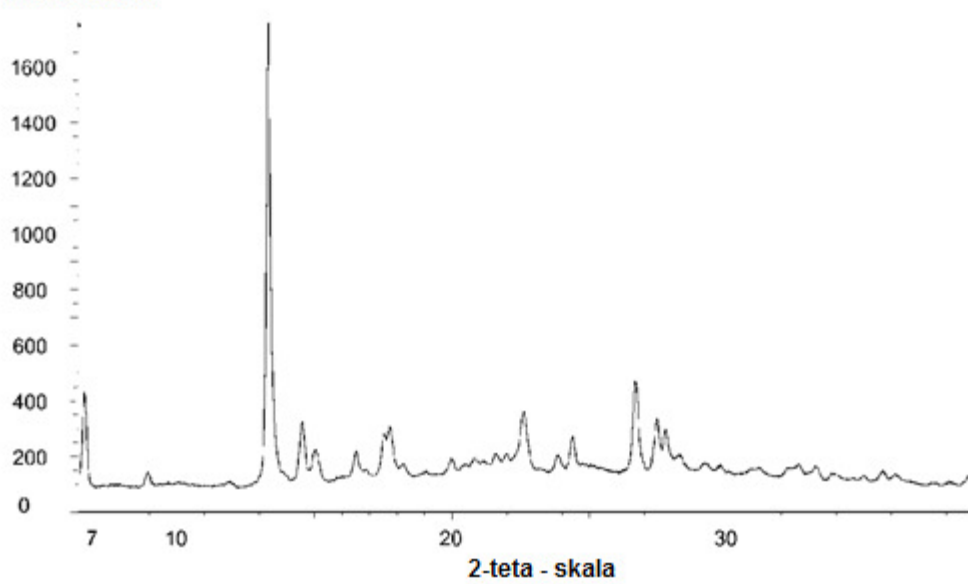
Figur 7

Lin (telling)



Figur 8

Lin (telling)



Figur 9

Lin (telling)

