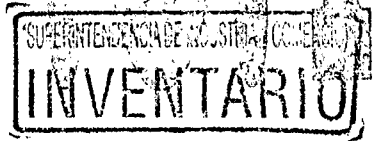




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

10-9431

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA AKT"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/12**

71. SOLICITANTE **ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.**

DOMICILIO BOULDER, ESTADO DE COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

Cur
FW 05-02-2010
de Exh.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009431- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 16:28:27 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYH Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.**

Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América y 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América y South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BENJAMIN, Josef; BLAKE, James, F.; GRAHAM, James, M.; HENTEMANN, Martin, F.; KALLAN, Nicholas, G.; MITCHELL, Ian, S.; SCHLACHTER, Stephen, T.; SPENCER, Keith, L.; YIAO, Dengming; YU, Rui; WELCH, Mike; LIANG, Jun y SAFINA, Brian, S.

Dirección: 1529 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado 80501; 2435 Mallard Circle, Longmont, Colorado 80504; 1518 Chukar Dr., Longmont, Colorado 80501; 343 Lodgewood Point, Lafayette, Colorado 80026; 4651 Dapple Lane, Boulder, Colorado 80301; 2503 Ravenwood Lane, Lafayette, Colorado 80026; 3151 - 11th Street Boulder, Colorado 80301; 373 Stagecoach Trail, Lyons, Colorado 80540; 1911 Glenarbor Way, Longmont, Colorado 80501; 1065 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado 80501; 4834 W. 117th Avenue, Westminster, Colorado 80031; 557 Driscoll Place, Palo Alto, California 94306 y 1280 Woodside Road, Redwood City, California 94061.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/069144

Fecha: 03/07/08

Publicación Internacional No. WO 2009/006567 A2

Fecha: 08/01/09

⑥

Título (54) **"PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA AKT"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12 A61P 9/00, A61P 25/28, C07D 401/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

05/07/07

60/948,138

US

09/01/03

61/020,088

⑨

Comprobante de Pago No. 09-97.015 y 10-574

Fecha: 23/12/09 y 05/01/10

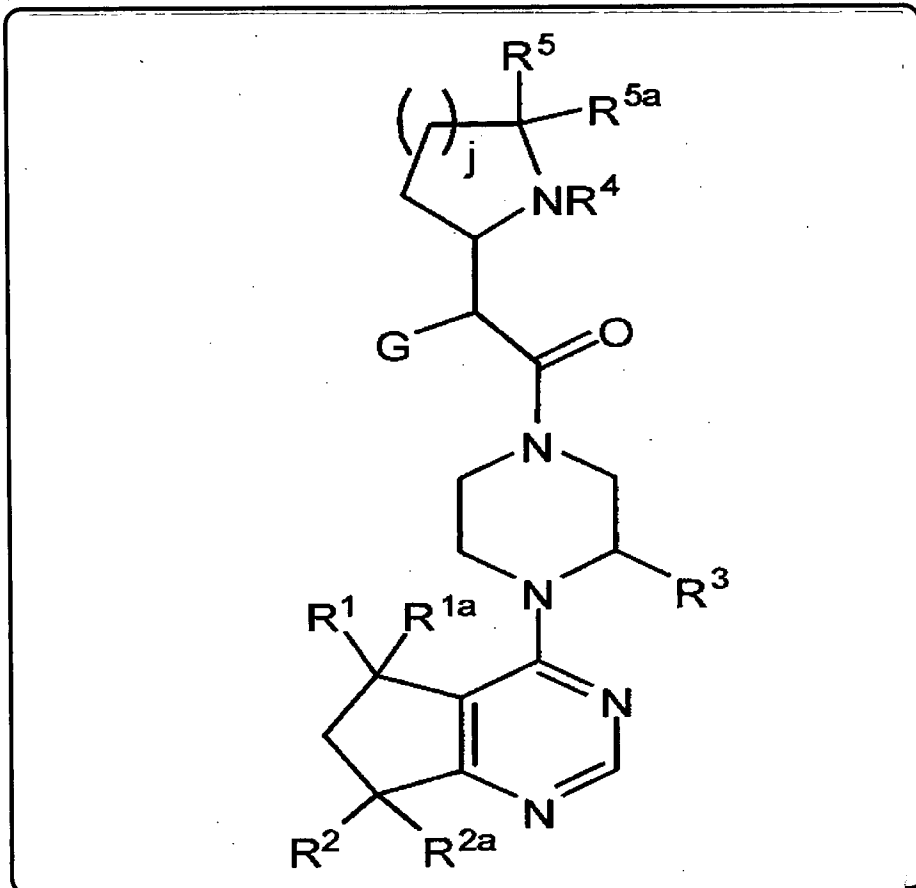
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de cambio de nombre del inventor SCHLACHTER, Stephen, T. y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009431- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 16:28:27 Dep. 2020 DIR.NUELVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97,015
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907905	23/12/2009	17,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

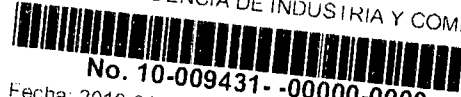
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 574
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009431- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 16:28:27 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

***** DECLARACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	CL. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	000784007	34007864	05/01/2010	5.255.400.00

***** DECLARACION *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	14.000.00
		NO VALID COMPLEMENTO TARIFA A+B ANTO	14.000.00
		TOTAL :	14.000.00

CON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE:

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Los documentos que acreditan la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


/ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.

(firma: ilegible)

John R. Moore

Vicepresidente y Asesor Legal General

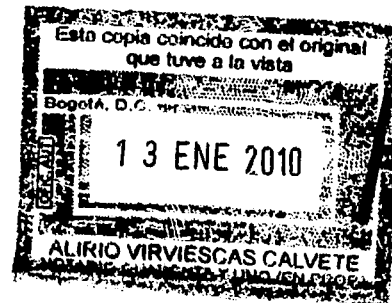
Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007

Sello Notarial.



Sello

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 29 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 21 P 12:13

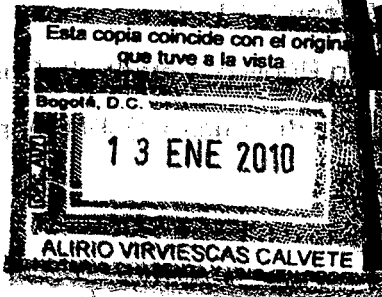
JEFES DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

4 6 6 6 4 2

Anita Escobar

QUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE

BOGOTÁ

(Convención de La Haya) (de la cual es parte el Estado de Colombia)

República de Colombia

Este documento público

ha sido firmado por

según como

lleva el sello

Colombiano

DELEGADO

en Bogotá, Colombia

por el Sr. Alirio Virviescas Calvete

(Identificado No. 119911)

en Bogotá, Colombia

Sello del Estado de Colombia

Introducido según mi mejor saber y conciencia, este día 13 de enero de 2008, en

la ciudad de Bogotá, D.C., por Alirio Virviescas Calvete, Delegado, Titular, en

virtud de la Ley 1099 de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., a las 12:13 horas.



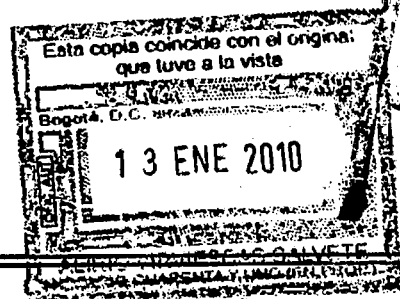
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2008
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

GINETTE DENNIS



Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

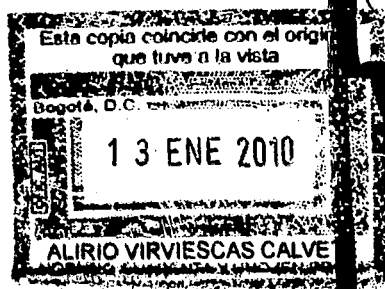
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006



The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled at United States of America.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of June, 2006

John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado {ss
 Condado de Boulder
 Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
 John R. Moore, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente Y asesor General
 de Array BioPharma Inc.,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 , domiciliada en la ciudad de Boulder
 Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Boulder

Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

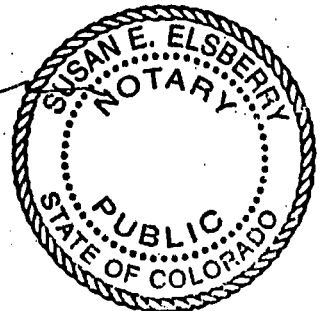
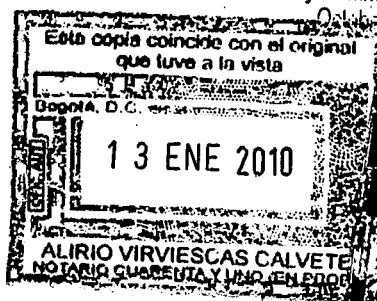
State of Colorado {ss
 County of Boulder
 On this 22 day of June, 2006,
 personally John R. Moore
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice
President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware
 domiciled at the City of Boulder
 County of Boulder State CO of
United States of America

legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
Boulder, State of Colorado, under date of
November 21, 2000, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Marian E. Elsberry

My Commission Expires
 October 15, 2007



Traducción Oficial N° 10-31-191

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

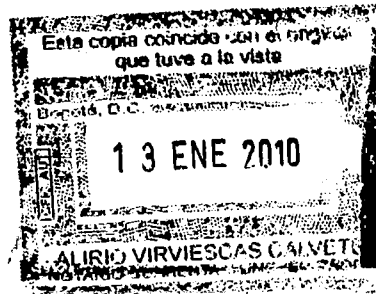
APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: TERI LEE
3. actuando en calidad de: Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello y estampilla de TERI LEE, Notario Público

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
 6. el día tres (3) de Octubre, año 2005
 7. por el Secretario Adjunto de Estado, Estado de California
 8. Número: 258054
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (Ilegible)
- Secretario de Estado



N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "The Great Seal of the State of California"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

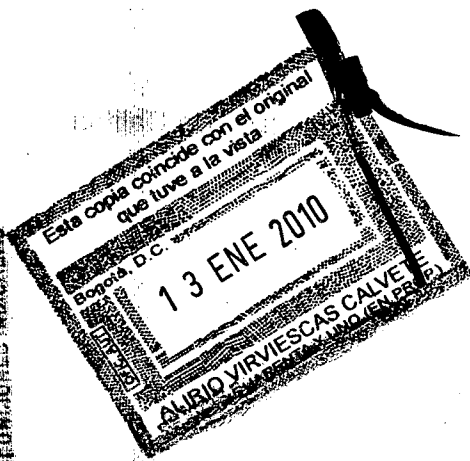
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174484

2005 OCT 31 A 10 58

D. G. Espinoza
CUA FIRMA APT. RECE. DEL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Uch
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODO FIN

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El día 13 de Septiembre, año 2005, ante mi, TERI LEE, Notario Público, compareció personalmente TIMOTHY R. SCHWARTZ, a quien personalmente conozco como la persona cuyo nombre suscribe el documento, y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

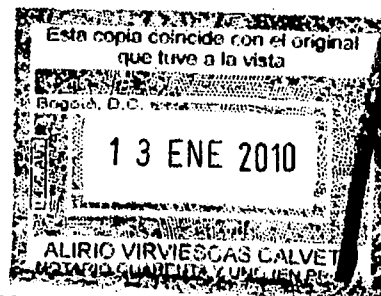
Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello: TERI LEE, Comisión IP 1514234, Notario Público, California, Condado de San Mateo.

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

Título o Clase de Documento: Colombia Power
Fecha: 9/13/2005
Número de páginas: 1
Firma diferente de la mencionada anteriormente: *Ninguna*



PODER DE REPRESENTACION LEGAL

Documento escrito en idioma Inglés y Español, suscrito por Genentech, Inc., con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, EEUU.

DADO Y FIRMADO EL DIA TRECE (13) DE Septiembre año 2005

Firma (ilegible)

N. del T.: Hay un sello de tinta: Timothy R. Schwartz, Ph. D.- Asesor Sección de Patentes - Genentech, Inc. -

Signatario Corporativo Autorizado.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Traducción Oficial N° 10-31-192

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

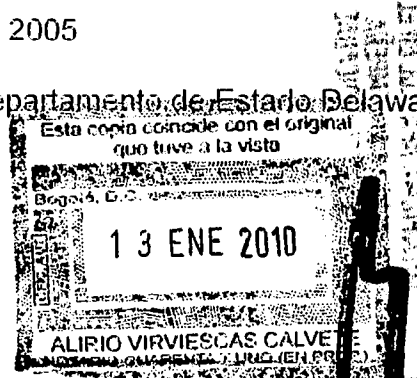
APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
 6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
 7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
 8. Número: 0265282
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (Ilegible)
- Secretario de Estado



N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

174485
Dlbar España
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOLETA ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10 59

JEFE DE DELEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
13 ENE 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
PROFESOR EN LA UNIV. DE LA PAZ

121
Alonso de 1990
Resolución Ministerial 14030
Ley del Español 1990
Ley del Español 1990
Ley del Español 1990
Ley del Español 1990

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "GENENTECH, INC." ESTA DEBIDAMENTE INCORPORADO BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE Y GOZA DE BUENA REPUTACION Y TIENE EXISTENCIA CORPORATIVA LEGAL, TAL COMO LO MUESTRAN LOS REGISTROS DE ESTE DESPACHO, EN LA FECHA DEL SIETE (7) DE OCTUBRE, AÑO 2005.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE DICHO "GENENTECH, INC." FUE INCORPORADO EL DIA VEINTITRES (23) DE DICIEMBRE DEL AÑO 1986.

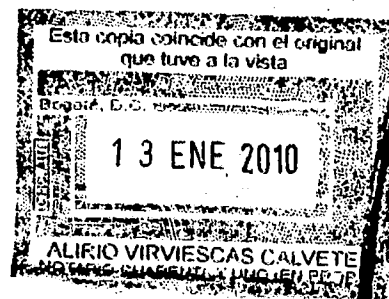
Y ADEMAS CERTIFICO QUE LOS REPORTES ANUALES HAN SIDO RADICADOS HASTA LA FECHA.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LOS IMPUESTOS DE FRANQUICIA HAN SIDO PAGADOS HASTA LA FECHA.

Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACIÓN: 4212779



FECHA 10-07-05

N. del T.: Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

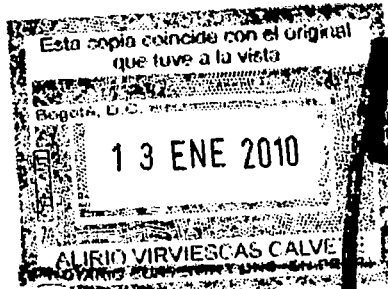
APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
 6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
 7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
 8. Número: 0265283
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (Ilegible)
- Secretario de Estado



N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agoato de 1996

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10:59

JEFE DE RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1174487

Ilbar Espinal
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMEJEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO REFORMULADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA VEINTIDOS DE JULIO DEL AÑO 1999, A LAS 9:00 A.M.

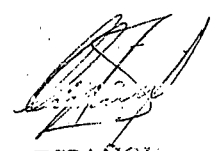
Firma (ilegible)

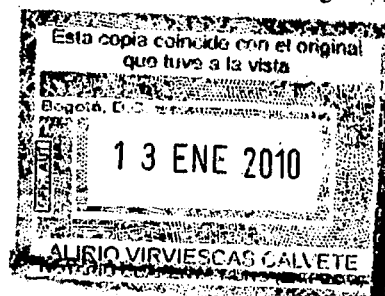
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212780

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
MODIFICADO Y REFORMULADO
DE GENENTECH, INC.**

Genentech, Inc. (la "**Corporación**"), una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, por el presente modifica el Certificado de Incorporación de la Corporación, qué fue registrada originalmente el 23 de diciembre, 1986 bajo el nombre "Genentech Delaware, Inc.", y posteriormente modificado.

El Certificado de Incorporación de la Corporación es por el presente reformulado y adicionalmente modificado, para leerlo en su integridad como sigue:

ARTÍCULO 1

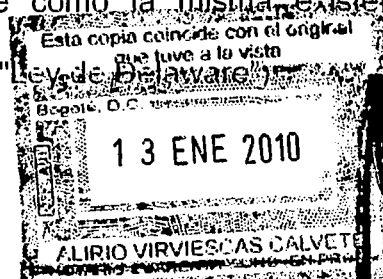
El nombre de la Corporación es: Genentech Inc.

ARTÍCULO 2

La dirección del domicilio social de la Corporación en el Estado de Delaware es Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, Condado de New Castle, Delaware 19805. El nombre de su agente registrado en tal dirección es Corporation Service Company.

ARTÍCULO 3

El objetivo social de la Corporación es llevar a cabo cualquier acto o actividad lícita para la cual puedan organizarse las corporaciones bajo la Ley Corporativa General del Estado de Delaware como la misma existe o cómo pueda modificarse de ahora en adelante ("Ley de Delaware").



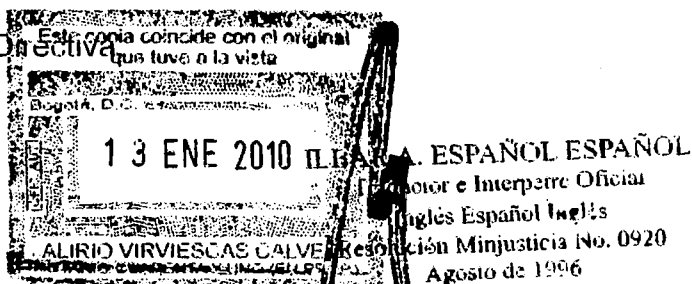
ARTICULO 4

SECCION 4.01. *Capital Accionario.* (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas respectivamente, acción preferencial y

acción ordinaria. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de cuatrocientos millones (400.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, valor nominal \$0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Trescientos millones (300.000.000) se denominarán acciones ordinarias, valor nominal \$0.02 por acción ("**Acción Ordinaria**") La Acción Ordinaria de la Corporación, será toda de una clase.

(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones se puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las mismas, entonces circulación) mediante el voto afirmativo de una mayoría con poder de voto de la acciones en circulación de la Corporación tituladas para votar sobre ello, independiente de las disposiciones de la Sección 242(b)(2) de Ley de Delaware.

SECCION 4.02. *Acción ordinaria.* (a) *Emisión y Consideración.* Cualquiera Acción Ordinaria de tesorería o no emitida, puede emitirse para tal consideración según puede fijarse de acuerdo con la ley aplicable periódicamente por la Junta Directiva

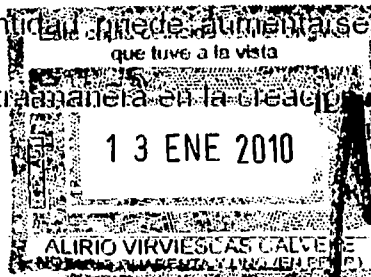


(b) *Dividendos.* Sujeto a los derechos de los titulares de las Acciones Preferenciales, los titulares de las Acciones Ordinarias tendrán derecho a recibir, cuando y cómo lo declare la Junta Directiva, de los recursos de la Corporación que por ley están disponibles para ello, dividendos pagables o en dinero en efectivo, o en propiedades, o en acciones y los titulares de Acciones Preferenciales no tendrán derecho a participar de tales dividendos (a menos que la Junta Directiva lo disponga de otra manera mediante una resolución, estipulando la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

SECCION 4.03. *Acciones Preferenciales*

(a) *Series y Límites de Variaciones entre las Series.* Cualquier acción de tesorería o no emitida de Acciones Preferenciales puede emitirse periódicamente en una o más series para tal consideración, según puede fijarse periódicamente por la Junta Directiva. Antes de la emisión de alguna serie particular de Acciones Preferenciales, se debe registrar un certificado ante la Secretaría de Estado de Delaware manifestando la designación, derechos, privilegios, restricciones, y condiciones a ser adjuntas a las Acciones Preferenciales de tal serie y cualesquiera otros asuntos que sean requeridos, y la Junta Directiva fijará y determinará; y por la presente está expresamente facultada para fijar y determinar, en la manera prevista por la ley, los pormenores de las acciones de tal serie (en tanto que no sean inconsistentes con las disposiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluido, pero no limitado a lo siguiente:

(i) la designación característica de tal serie y el número de acciones que constituirán la misma, cuya cantidad puede aumentarse (excepto cuando la Junta Directiva lo disponga de otra manera en la creación de la serie).



Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...
...the ...

disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces circulantes) periódicamente mediante acción similar de la Junta Directiva.

(ii) la tasa anual de dividendos pagables sobre acciones de tal serie, las condiciones sobre las cuales tales dividendos serán pagables y la fecha desde cuando los dividendos serán acumulativos; en tal evento la Junta Directiva determinará qué dividendos serán acumulativos;

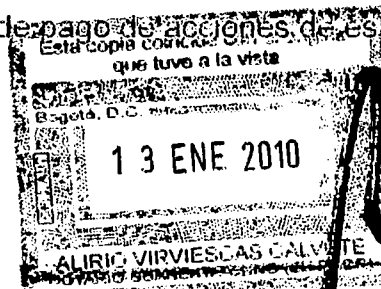
(iii) si tal serie tendrá derecho a voto, además de los derechos de votación proporcionados por la ley, y si es así, las condiciones de tales derechos a voto;

(iv) si tal serie tendrá privilegios de conversión y, en ese caso, los términos y condiciones de tal conversión, incluido, pero no limitado a, disposiciones para el ajuste de la tasa de conversión en tales eventos y en tal manera cómo lo determinará la Junta directiva;

(v) si o no, las acciones de tal serie serán redimibles y, en ese caso, los términos y condiciones de tal redención, incluso la fecha o fechas en o después de que ellas sean redimibles, y la cantidad pagable por acción en caso de redención, cuya cantidad puede variar bajo condiciones diferentes y en fechas diferentes de redención;

(vi) si tal serie tendrá un fondo de amortización para la redención o compra de acciones de esa serie y, en ese caso, las condiciones y cantidad de tal fondo de amortización;

(vii) los derechos de las acciones de tal serie en caso de liquidación voluntaria o involuntaria, disolución o liquidación de la Corporación, y los derechos de prioridad relativos, si los hay, de pago de acciones de esa serie; y



AR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

(viii) cualesquiera otros derechos relacionados preferencias y limitaciones de tal serie.

ARTÍCULO 5

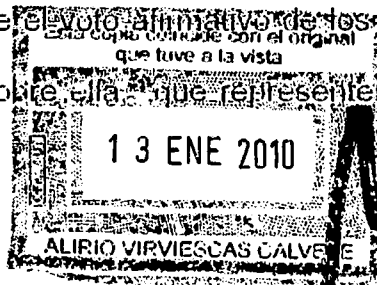
SECCIÓN 5.01. *Modificación de los Estatutos por los Directores.* (a.) En apoyo y no en limitación a los poderes conferidos por el estatuto, la Junta Directiva está autorizada expresamente para formular, modificar, corregir, derogar, y rescindir los estatutos de la Corporación, sujeto a las Secciones 5.01(b) y 5.01(c) del presente.

(b) Las secciones 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, y 5.06, de los estatutos sólo pueden ser modificados, corregidos, derogados, o rescindidos mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultados para votar sobre ello y que representen más del 60% de las acciones tituladas para votación sobre las mismas.

(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos sólo pueden modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario titulados para votar sobre ello, y que representen más del 90% de las acciones tituladas para votación sobre las mismas.

SECCIÓN 5.02. *Modificación del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01

(b) de este Certificado de Incorporación sólo puede modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para Votar sobre ella, que representen más del 60% de

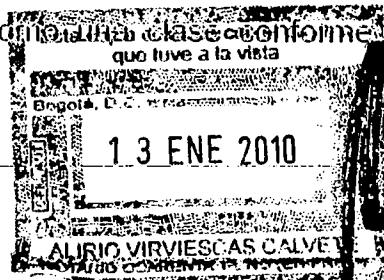


las acciones tituladas para ser votado sobre ello. La sección 5.01 (c) y los Artículos 8 y 9 de este Certificado de Incorporación sólo pueden modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para votar sobre ello, que representen más del 90% de las acciones tituladas para ser votado sobre ello.

ARTÍCULO 6

SECCIÓN 6.01 - *Elección de Directores por los Titulares de Acciones Preferenciales.*

Durante cualquier período cuando los titulares de alguna Acción Preferencial o una o más series de las mismas, votando como una clase, sean titulados para elegir un número específico de directores, por razón de dividendos vencidos u otras disposiciones otorgándoles el derecho para hacerlo, entonces y durante ese período de tiempo mientras continúe el derecho (i) el entonces autorizado número de directores se aumentará por tal número especificado de directores, y los titulares de tales Acciones Preferenciales o tal serie de las mismas, votando como una clase, se facultarán para elegir a los directores adicionales previstos, de conformidad con las disposiciones de tal Acción Preferencial o serie; (ii) cada director adicional desempeñará el cargo durante tal término y tendrá tales poderes de votación como sea expresado en las disposiciones relacionadas con las Acciones Preferenciales o serie; y (iii) cuando los titulares de alguna Acción Preferencial o serie de las mismas son despojados de tales derechos para elegir un número específico de directores, votando como una clase, conforme a las disposiciones de tal Acción Preferencial o serie, los periodos del cargo de todos los directores elegidos por los titulares de Acciones Preferenciales o serie, votando como una clase, conforme a tales



ILBAK A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

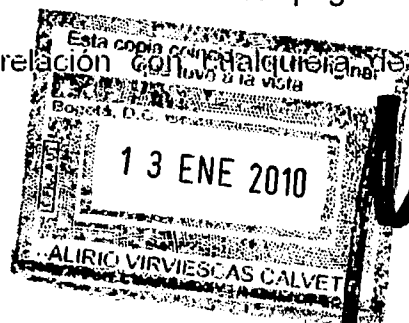
disposiciones, o eligieron llenar alguna vacante resultante de la muerte, dimisión o remoción de directores elegidos por los titulares de Acciones Preferenciales o serie, terminará inmediatamente y el número autorizado de directores por consiguiente, se reducirá.

SECCIÓN 6.02. *Papeletas de votación.* Las elecciones de directores en una asamblea anual o especial no necesitan ser mediante papeletas escritas, a menos que los estatutos de la Corporación lo dispongan de otra manera.

SECCIÓN 6.03. *Eliminación de Cierta obligación Personal de los Directores.* (a.)

Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o ante sus accionistas por los daños y perjuicios por contravención de deberes fiduciarios monetarios como director, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y los herederos, ejecutores o administradores de tal persona) quién era o es una parte o es amenazada ser hecha una parte a, o está involucrada en alguna amenaza, pendiente o a cumplirse, de acción, demanda o procedimiento, sea civil, penal, administrativo o investigativo, por causa del hecho que tal persona es o fue un director de la Corporación, o es o estuvo desempeñando un cargo a petición de la Corporación como un director de otra corporación, sociedad, empresa conjunta, fideicomiso u otra empresa, será indemnizada y será exonerada de responsabilidad por la Corporación, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware - El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 también incluirá el derecho a ser pagado por la Corporación por los gastos incurridos en relación con cualquiera de tales



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

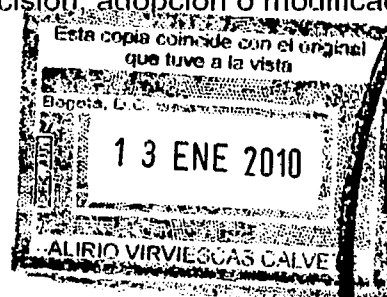
procedimientos, anticipadamente a la disposición final, hasta el máximo punto autorizado por la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 será un derecho contractual.

(c) La Corporación puede, mediante la acción de su Junta Directiva, proporcionar la indemnización a tales funcionarios, empleados y agentes de la Corporación hasta el alcance y hasta tal efecto como lo determine la Junta Directiva que sea apropiado y autorizado por la Ley de Delaware.

(d) La Corporación tendrá la facultad para adquirir y mantener seguros en nombre de cualquier persona que es o fue director, funcionario, empleado o agente, de la Corporación o es o estuvo desempeñando un cargo a petición de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente, de otra corporación, sociedad, empresa conjunta, fiduciaria u otra empresa; contra cualquier gasto, obligación o pérdida, incurrida por tal persona en cualquier capacidad o surgida de su status como tal, la Corporación tuviera o no la facultad para indemnizarlo contra tal obligación bajo la Ley de Delaware.

(e) Los derechos y autoridad conferidos en esta Sección 6.03 no serán excluyentes de cualquier otro derecho el cual cualquier persona de otra manera pudiera tener o adquirir de ahora en adelante.

(f) Ni la modificación, corrección, derogación o rescisión, de esta Sección 6.03, ni la adopción de cualquier provisión de este Certificado de Incorporación o los Estatutos de la Corporación, tampoco, al alcance máximo permitido por la Ley de Delaware, cualquier modificación legal, eliminará o reducirá el efecto de esta Sección 6.03 con respecto de cualesquier actos u omisiones que ocurran antes de tal modificación, corrección, derogación, rescisión, adopción o modificación.



ILBAF A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretador Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

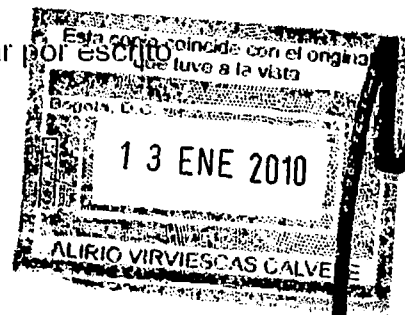
ARTÍCULO 7

SECCION 7.01. *Sección 203 de Ley de Delaware.* La Corporación por el presente, elige no ser regida por la Sección 203 de Ley de Delaware.

ARTÍCULO 8

SECCIÓN 8.01. *Relación con Roche.* En anticipación a que la Corporación deje de ser una subsidiaria totalmente propiedad de Roche Holdings, Inc., pero que Roche (como se definió en la Sección 8.05) siga siendo accionista de la Corporación, y en anticipación a que la Corporación (como se definió en la sección 8.05) y Roche puedan involucrarse en similares o en las mismas actividades o líneas comerciales y tengan interés en las mismas áreas de oportunidades corporativas, y en reconocimiento de (i) los beneficios a ser derivados por la Corporación a través de sus continuas relaciones contractuales, corporativas y comerciales con Roche (incluyendo el servicio de funcionarios y directores de Roche como directores de la Corporación) y (ii) las dificultades inherentes a cualquier director quien desea y se esfuerza plenamente para satisfacer tales obligaciones fiduciarias del director, en la determinar el alcance total de tales obligaciones en una situación particular, las disposiciones de este Artículo 8 son expresadas para regular, definir y guiar la conducta de ciertos negocios de la Corporación por cuanto ellos pueden involucrar a Roche y a sus funcionarios y directores, y las facultades, derechos obligaciones y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con las mismas.

SECCIÓN 8.02. *Actividades Comerciales Similares.* Excepto que Roche Holdings, Inc - pueda de otro modo aceptar por escrito



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpreté Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

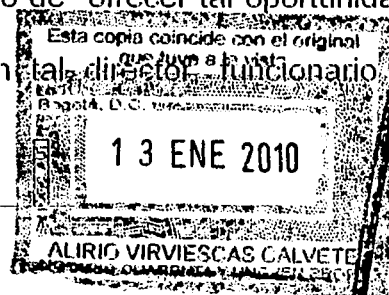
(a) Roche no tendrá una obligación de abstenerse, de comprometerse directa o indirectamente, en las mismas o similares actividades comerciales o líneas comerciales como la Corporación, y

(b) ni Roche ni ningún funcionario o director del mismo serán responsables ante la Corporación o ante sus accionistas por la trasgresión de cualquier deber fiduciario por causa de cualquiera de tales actividad de Roche o de la participación en ello de tal persona.

En caso que Roche tenga conocimiento de una transacción potencial o materia que pueda ser una oportunidad corporativa para Roche y la Corporación;

Roche no tendrá el deber de comunicar u ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación y no será responsable ante la Corporación o ante sus accionistas por la trasgresión de cualquier deber fiduciario como accionista de la Corporación o persona controladora de un accionista por el hecho que Roche prosiga o adquiera tal oportunidad corporativa para sí misma, dirija tal oportunidad corporativa a otra persona o entidad o no comuniqué la información referente, o no ofrezca tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCIÓN 8.03. *Oportunidades Corporativas.* En caso que un director, funcionario o empleado de la Corporación que también es director, funcionario o empleado de Roche, tenga conocimiento de una transacción potencial o material que pueda ser una oportunidad corporativa para la Corporación y Roche (si tal transacción potencial o material es propuesta por un tercero o es concebida por tal director, funcionario o empleado de la Corporación), tal director, funcionario o empleado tendrá el privilegio de ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación o a Roche, según tal director, funcionario o

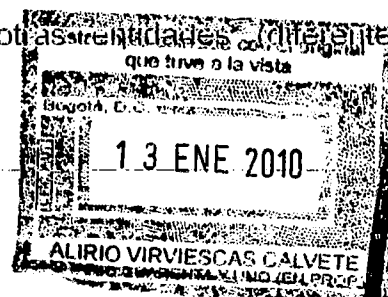


ILEAF. A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

empleado, lo juzgue apropiado bajo las circunstancias y a su entera discreción; y ningún director, funcionario o empleado, será responsable ante la Corporación o ante sus Accionistas por la infracción de cualquier deber fiduciario o deber de lealtad o falta de actuar en (o no opuesto a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de cualquier beneficio personal impropio por causa del hecho que (i) tal director, funcionario o empleado, ofreció tal oportunidad corporativa a Roche (en lugar de la Corporación) o no comunicó la información referente a tal oportunidad corporativa a la Corporación o (ii) Roche prosigue o adquiere tal oportunidad corporativa para sí mismo o dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o no comunica la información referente a tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCIÓN 8.04. *Consentimiento Implícito de los Accionistas.* Cualquier persona o entidad comprando o adquiriendo algún interés en cualquier acción del capital accionario de la Corporación será considerada que ha tenido aviso de y ha consentido a las disposiciones de este Artículo 8.

SECCIÓN 8.05. *Definiciones.* Para los propósitos de este Artículo 8 y Artículo 9 solamente, (i) el término "**Corporación**" significará la Corporación y todas las corporaciones, sociedades, empresas conjuntas, asociaciones y otras entidades en las cuales la Corporación posea beneficiosamente (directa o indirectamente) cincuenta por ciento o más de las acciones votantes en circulación, poder de voto o intereses de votación similares, y (ii) el término "**Roche**" significará Roche Holdings, Inc. y todas las corporaciones, sociedades, empresas conjuntas, asociaciones y otras entidades que tienen o la vista



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

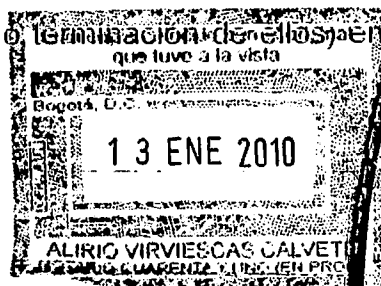
Corporación, definida de acuerdo con la cláusula (i) de esta Sección 8.05) que son las "**afiliadas**" (como se definió en la Norma 12b-2 bajo las Leyes de la Bolsa de Valores (Securities Exchange) de 1934, (según enmienda) de Roche Holdings. Inc.

SECCIÓN 8.06. *Terminación: Efecto Vinculante.* No obstante algo al contrario en este Certificado de Incorporación, las disposiciones anteriores de este Artículo 8 expirarán en la fecha cuando Roche deje de poseer Acciones Ordinarias que representen por lo menos el 5% del número de acciones circulantes de Acciones Ordinarias de la Corporación y ninguna persona que siendo director o funcionario de la Corporación, sea también director o funcionario de Roche. Tampoco tal expiración, ni la modificación, corrección, cambio o derogación, de cualquier provisión de este Artículo 8, tampoco la adopción de cualquier provisión de este Certificado de Incorporación Enmendado y Reformulado, inconsistente con cualquier provisión de este Artículo 8, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 8 con respecto de cualquier asunto que ocurra o cualquier causa de acción, demanda o reivindicación que, pero para este Artículo 8, se acumulara o surgiera, antes de tal expiración, modificación, corrección, revocación o adopción.

SECCION 8.07. *Artículo 9.* Las disposiciones de este Artículo 8 son adiciones a las disposiciones del Artículo 9.

ARTÍCULO 9

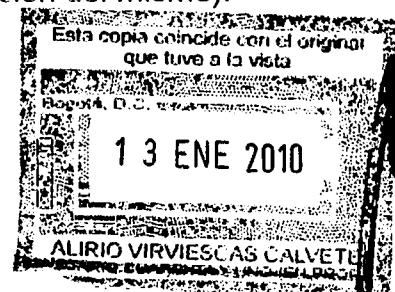
SECCIÓN 9.01. *Acuerdos no Invalidados.* Ningún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier corrección, modificación o terminación de ellos) entre



ILEAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Aprobada el 10 de 1997

la Corporación y Roche será inválido, nulo o anulable, solamente por la razón que Roche es una de las partes de ellos o solamente porque algunos directores o funcionarios de la Corporación quienes están afiliados con Roche, están presentes en o participan en la asamblea de la Junta Directiva o comité de los mismos, lo cual autoriza el contrato, acuerdo, arreglo, transacción, corrección, modificación o terminación, o solamente porque su o sus votos se cuentan para tal propósito; pero tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier corrección, modificación o terminación de los mismos) se registrará por las disposiciones de estos Estatutos de la Corporación Modificados y Reformulados, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y alguna otra ley aplicable. Para los propósitos de este Artículo 9, las expresiones la "Corporación" y "Roche" tienen los significados manifestados en la Sección 8.05.

SECCIÓN 9.02. *Quórum*. Los Directores de la Corporación que también son directores o funcionarios de Roche pueden ser contabilizados en la determinación de la presencia de un quórum en una asamblea de la Junta Directiva o de un comité que autoriza o aprueba algún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o corrección, modificación o terminación del mismo). Las Acciones Circulantes Ordinarias poseídas por Roche pueden contabilizarse para la determinación de la presencia de un quórum en una asamblea de accionistas que autoriza o aprueba cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o corrección, modificación o terminación del mismo).



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés Español Inglés

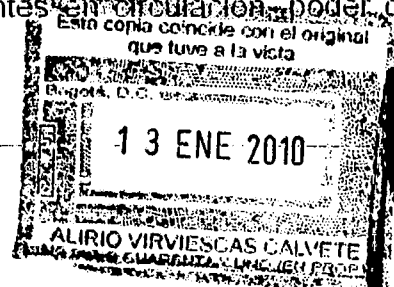
Resolución: Minjusticia No. 0920

Agosto de 1996

SECCIÓN 9.03 - *Ninguna Responsabilidad Por Actividades de Buena Fe.* Roche ni cualquier funcionario o director será responsable ante la Corporación o ante los accionistas para la infracción de cualquier deber fiduciario o deber de lealtad o falta para actuar en (o no opuesto a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de cualquier beneficio personal impropio por el hecho de que Roche o algún funcionario o director del mismo, emprende cualquier acción o ejerce algunos derechos o entrega o retiene de buena fe cualquier aprobación en relación con cualquier acuerdo o contrato entre Roche y la Corporación. Ningún voto sufragado u otra acción tomada por alguna persona que es director, funcionario u otro representante de Roche, cuyo voto es sufragado o tal persona emprende una acción en su capacidad como director de esta Corporación, constituirá una acción de o el ejercicio de un derecho por o un consentimiento de Roche para los efectos de algún acuerdo o contrato.

SECCIÓN 9.04. *Consentimiento Implícito de los Accionistas.* Cualquier persona o entidad comprando o adquiriendo algún interés en cualquier acción del capital accionario de la Corporación será considerada que ha tenido aviso de y ha consentido a las disposiciones de este Artículo 9.

SECCIÓN 9.05 - *Contratos Protegidos.* Para los propósitos de este Artículo 9, cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación o con cualquier corporación, sociedad, empresa conjunta, asociación u otra entidad en la cual la Corporación posea beneficios (directa o indirectamente) del cincuenta por ciento o más de la acciones votantes en circulación, poder de



ILEAN A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

voto o intereses de votación similares, se juzgará ser un contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación.

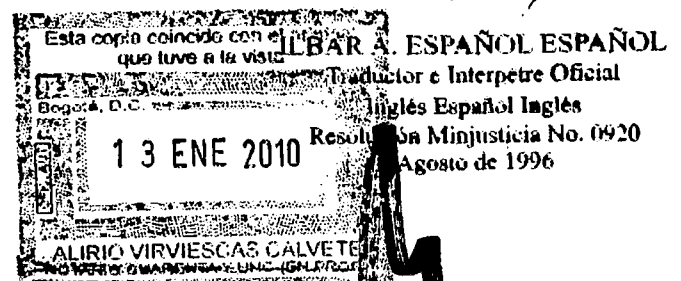
SECCIÓN 9.06. *Efecto Vinculante.* Ni la modificación, corrección, cambio o derogación de cualquier provisión de este Artículo 9, tampoco la adopción de cualquier provisión inconsistente con cualquier provisión de este Artículo 9, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 9 con respecto de cualquier asunto que ocurra o cualquier causa de acción, demanda o reivindicación que, pero para este Artículo 9, se acumulara o surgiera, antes de tal alteración, modificación, cambio, revocación o adopción.

SECCIÓN 9.07. *Artículo 8.* Las disposiciones de este Artículo 9 son en adición a las disposiciones del Artículo 8.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado, habiendo sido debidamente adoptado de acuerdo con las Secciones 242 y 245 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware y por el consentimiento escrito del único accionista de la Corporación de acuerdo con la Sección 228 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, ha sido otorgado este día veintidós (22) de Julio, 1999.

GENENTECH, INC.

Por: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente Senior.
Asesor General y Secretario.



Traducción Oficial N° 10-31-194

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

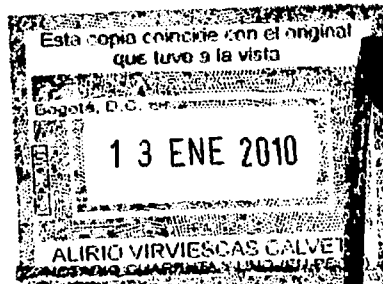
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: 0265284
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado



N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

174488

Elbar Espinola
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10 59

JEFE DE DELEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE
DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO
ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO DE
MODIFICACION DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO
EL DIA QUINCE (15) DE MAYO DEL AÑO 2000, A LAS 5:00 P.M.

Firma (ilegible)

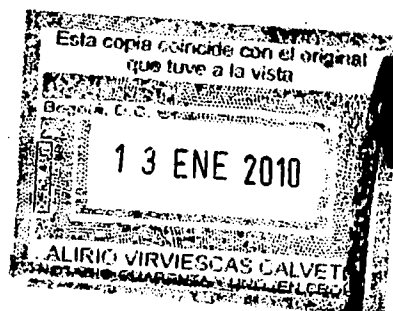
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212781

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office, Delaware"

MA
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

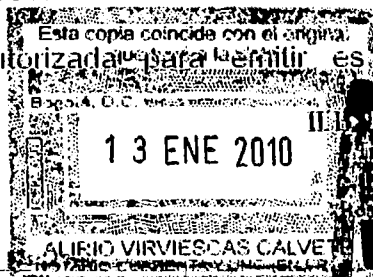
Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

RESUELTO, que el Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de esta corporación se modifique cambiando "Sección 4.01 (a)" del Artículo número "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

"Sección 4.01. *Capital Accionario*. (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas: acción preferencial y acción ordinaria, respectivamente. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de setecientos millones



(700.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Seiscientos millones (600.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que, posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día quince (15) de Mayo, año 2000.

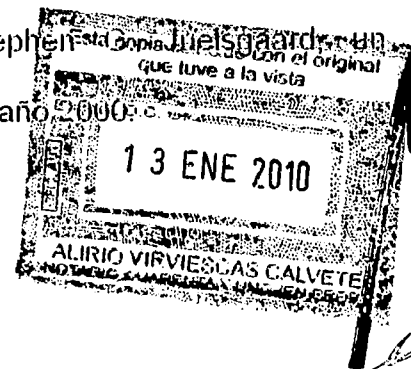
GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



Traducción Oficial N° 10-31-195

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

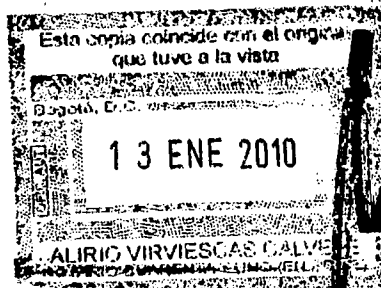
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: 0265285
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado



N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

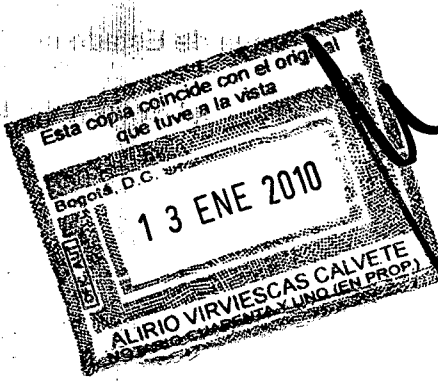
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

17148
F. J. G. expand
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A D 59

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



BOGOTA D.C. 13 ENE 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CHAPARRA Y LINO (EN PROP)

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA DIEZ (10) DE MAYO DEL AÑO 2001, A LAS 2:05 P.M.

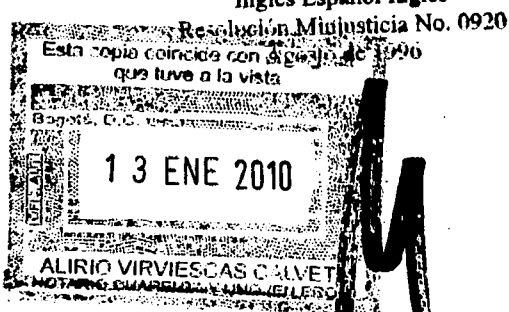
Firma: Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212782

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés



**CERTIFICADO DE MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

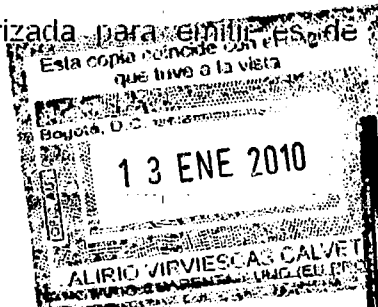
Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

RESUELTO, que el Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de esta corporación se modifique cambiando "Sección 4.01 (a)" del Artículo número "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

"Sección 4.01. *Capital Accionario*. (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas: acción preferencial y acción ordinaria, respectivamente. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de mil trescientos millones



ILBAR A. ESPANOL ESPANOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

(1.300.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Un mil doscientos millones (1.200.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción Ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

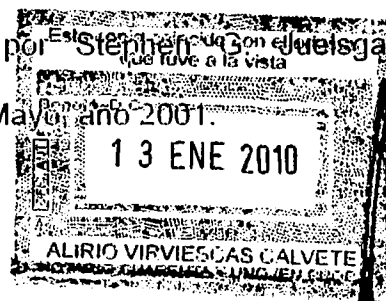
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día diez (10) de Mayo, año 2001.

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Traducción Oficial N° 10-31-196

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

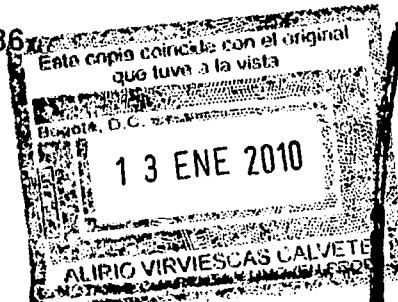
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: 0265286
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado



N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Ago de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

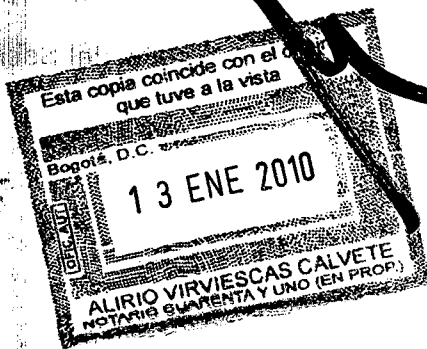
174490

2006 OCT 31 A 11:00

Illegar Espinal

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



RECEIVED
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTA D.C.

DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA DIEZ Y SEIS (16) DE ABRIL DEL AÑO 2004, A LAS 7:39 P.M.

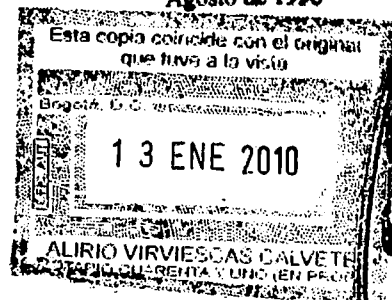
Firma: Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212783

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE TERCERA MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACION MODIFICADO Y REFORMULADO**

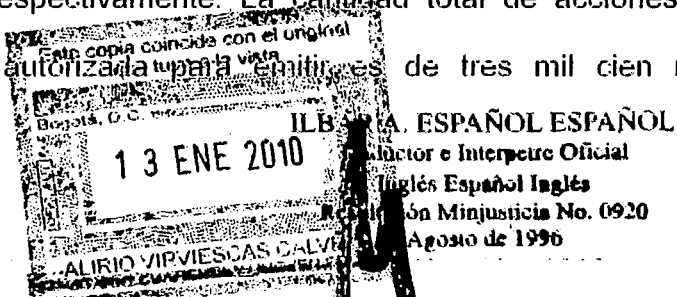
Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

RESUELTO, que el Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de esta corporación se modifique cambiando "Sección 4.01 (a)" del Artículo número "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

"Sección 4.01. *Capital Accionario*. (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas: acción preferencial y acción ordinaria, respectivamente. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de tres mil cien millones



(3.100.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Tres mil millones (3.000.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción Ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día diez y seis (16) de Abril del año 2004.

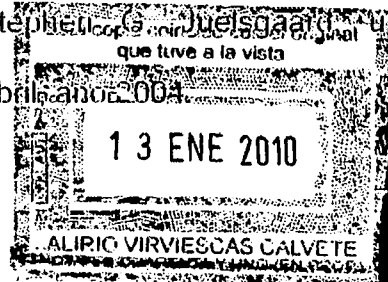
GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBARA. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



[Handwritten signature]

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

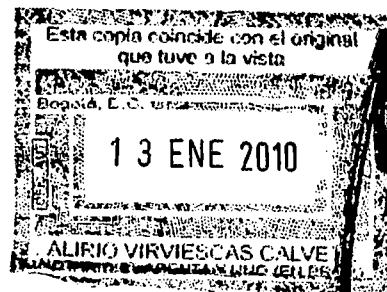
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by TERI LEE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of TERI LEE, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 3rd day of October 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 258054*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Ernesto M. Chumacero

Secretary of State



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

ss.

On 9/13/2005

before me, Teri Lee, Notary Public

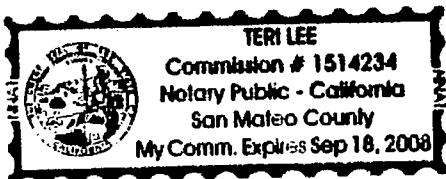
Name and Title of Officer (e.g., "Jano Doe, Notary Public")

personally appeared Timothy R. Schwartz

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Teri Lee
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Colemanville Bulletin

Document Date: 9/13/2005

Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: None

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney-in-Fact

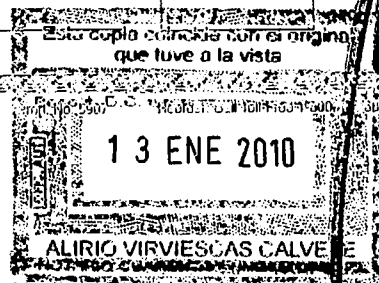
☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



Los abajo firmados,

GENENTECH, INC.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware Towne, Estados Unidos de America.

con domicilio en

1 DNA way

South San Francisco, CA 94080, USA

The undersigned,

Genentech, Inc

A Corporate organized and existing under the domiciled at laws of State of Delaware Inc, E.U.A

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080, USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 643 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando al descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perdir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado a los 13 días de Sep. 2005

Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Section Patent Counsel
Genentech, Inc.
Authorized Corporate Signatory

heraby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, resources and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

13 Sept 2005

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See Attached 3 ENE 2010

Apostille

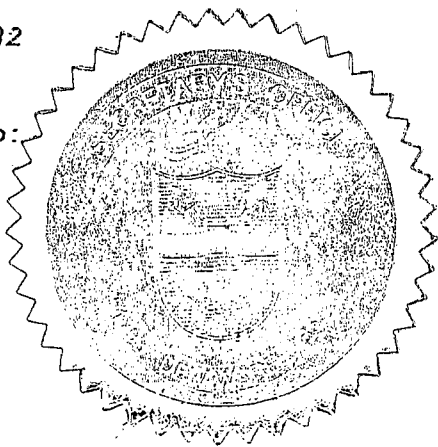
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
- 2. This public document:
has been signed by Harriet Smith Windsor
- 3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware
- 4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

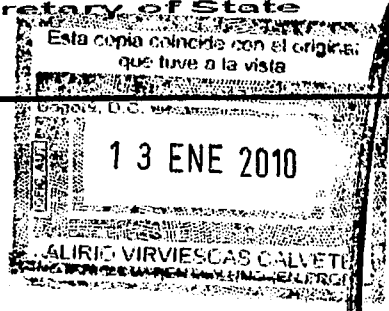
- 5. at Dover, Delaware
- 6. the seventh day of October, A.D. 2005
- 7. by Secretary of State, Delaware Department of State
- 8. No. 0265282

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



Delaware

PAGE 1

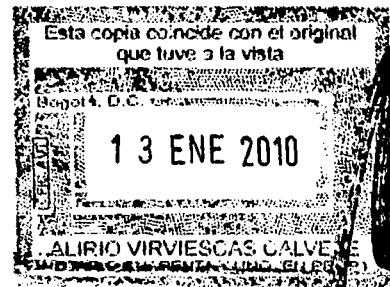
The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "GENENTECH, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE SEVENTH DAY OF OCTOBER, A.D. 2005.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE SAID "GENENTECH, INC." WAS INCORPORATED ON THE TWENTY-THIRD DAY OF DECEMBER, A.D. 1986.

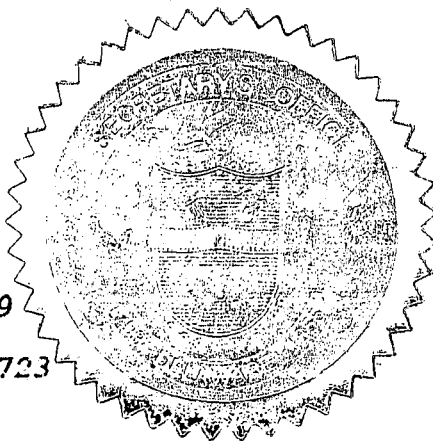
AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.



2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212779

DATE: 10-07-05

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

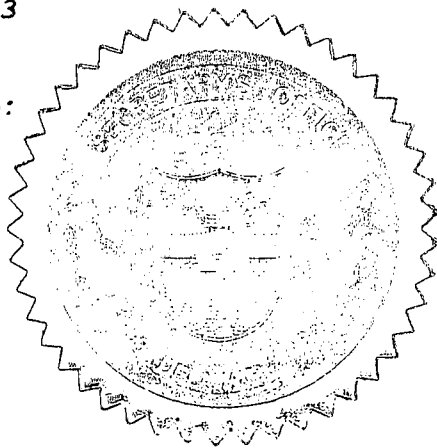
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265283

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

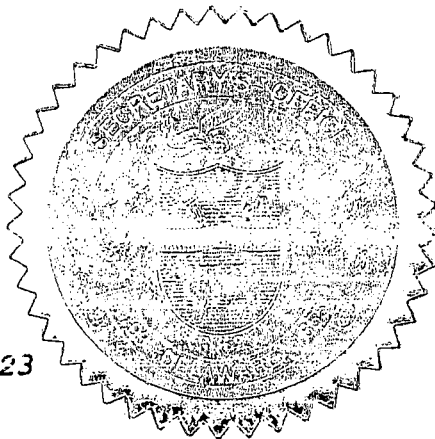
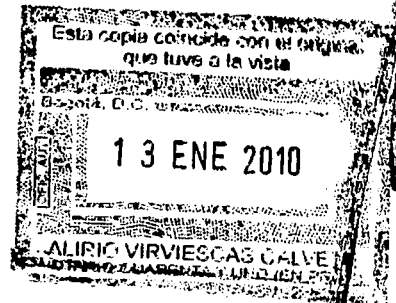
Harriet Smith Windsor
Secretary of State
Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Pogón, D.C. 13 ENE 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVE

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SECOND DAY OF JULY, A.D. 1999, AT 9 O'CLOCK A.M.



2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212780

DATE: 10-07-05

AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

GENENTECH, INC.

Genentech, Inc. (the "Corporation"), a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby amend the Certificate of Incorporation of the Corporation, which was originally filed on December 23, 1986 under the name "Genentech Delaware, Inc.", and subsequently amended.

The Certificate of Incorporation of the Corporation is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE 1

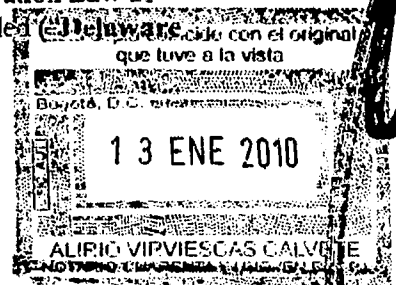
The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

ARTICLE 2

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19805. The name of its registered agent at such address is Corporation Service Company.

ARTICLE 3

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware as the same exists or may hereafter be amended ("Delaware Law").



STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 07/25/1999
991302331 - 2112549

ARTICLE 4

SECTION 4.01. Capital Stock. (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is four hundred million (400,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three hundred million (300,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock") The Common Stock of the Corporation shall be all of one class.

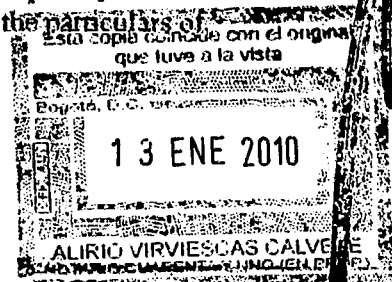
(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of Delaware Law.

SECTION 4.02. Common Stock. (a) *Issuance and Consideration.* Any unissued or treasury shares of the Common Stock may be issued for such consideration as may be fixed in accordance with applicable law from time to time by the Board of Directors.

(b) *Dividends.* Subject to the rights of holders of the Preferred Stock, the holders of the Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of the assets of the Corporation which are by law available therefor, dividends payable either in cash, in property, or in shares of stock and the holders of the Preferred Stock shall not be entitled to participate in any such dividends (unless otherwise provided by the Board of Directors in any resolution providing for the issue of a series of Preferred Stock).

SECTION 4.03. Preferred Stock.

(a) *Series and Limits of Variations between Series.* Any unissued or treasury shares of the Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series for such consideration as may be fixed from time to time by the Board of Directors. Before any shares of Preferred Stock of any particular series shall be issued, a certificate shall be filed with the Secretary of State of Delaware setting forth the designation, rights, privileges, restrictions, and conditions to be attached to the Preferred Stock of such series and such other matters as may be required, and the Board of Directors shall fix and determine, and is hereby expressly empowered to fix and determine, in the manner provided by law, the particulars of



the shares of such series (so far as not inconsistent with the provisions of this Article 4 applicable to all series of Preferred Stock), including, but not limited to, the following:

(i) the distinctive designation of such series and the number of shares which shall constitute such series, which number may be increased (except where otherwise provided by the Board of Directors in creating such series) or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) from time to time by like action of the Board of Directors;

(ii) the annual rate of dividends payable on shares of such series, the conditions upon which such dividends shall be payable and the date from which dividends shall be cumulative in the event the Board of Directors determines that dividends shall be cumulative;

(iii) whether such series shall have voting rights, in addition to the voting rights provided by law and, if so, the terms of such voting rights;

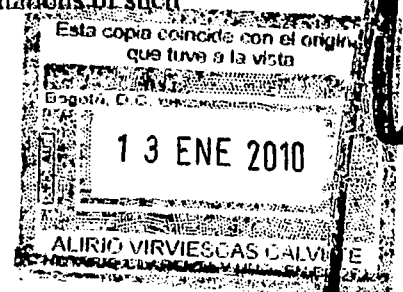
(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(v) whether or not the shares of such series shall be redeemable and, if so, the terms and conditions of such redemption, including the date or dates upon or after which they shall be redeemable, and the amount per share payable in case of redemption, which amount may vary under different conditions and at different redemption dates;

(vi) whether such series shall have a sinking fund for the redemption or purchase of shares of that series and, if so, the terms and amount of such sinking fund;

(vii) the rights of the shares of such series in the event of voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, and the relative rights of priority, if any, of payment of shares of that series; and

(viii) any other relative rights, preferences and limitations of such series.



ARTICLE 5

SECTION 5.01. *Amendment of Bylaws by Directors.* (a) In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to make, alter, amend, repeal and rescind the bylaws of the Corporation, subject to Sections 5.01(b) and 5.01(c) hereof.

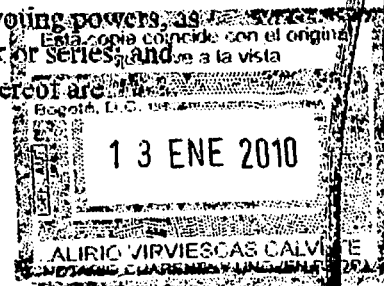
(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(c) Sections 3.03(c) and 3.15 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

SECTION 5.02. *Amendment of Certificate of Incorporation.* Section 5.01(b) of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon. Section 5.01(c) and Articles 8 and 9 of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

ARTICLE 6

SECTION 6.01. *Election of Directors by Holders of Preferred Stock.* During any period when the holders of any Preferred Stock or any one or more series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect a specified number of directors, by reason of dividend arrearages or other provisions giving them the right to do so, then and during such time as such right continues (i) the then otherwise authorized number of directors shall be increased by such specified number of directors, and the holders of such Preferred Stock or such series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect the additional directors so provided for, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series; (ii) each such additional director shall serve for such term, and have such voting powers, as shall be stated in the provisions pertaining to such Preferred Stock or series; and (iii) whenever the holders of any such Preferred Stock or series thereof are



divested of such rights to elect a specified number of directors, voting as a class, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series, the terms of office of all directors elected by the holders of such Preferred Stock or series, voting as a class pursuant to such provisions or elected to fill any vacancies resulting from the death, resignation or removal of directors so elected by the holders of such Preferred Stock or series, shall forthwith terminate and the authorized number of directors shall be reduced accordingly.

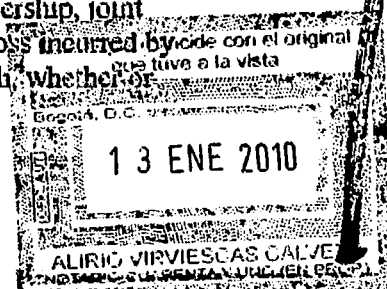
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

SECTION 6.03. *Elimination of Certain Personal Liability of Directors.* (a) A director of the Corporation shall not be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director to the fullest extent permitted by Delaware Law.

(b) Each person (and the heirs, executors or administrators of such person) who was or is a party or is threatened to be made a party to, or is involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative, by reason of the fact that such person is or was a director of the Corporation or is or was serving at the request of the Corporation as a director of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise, shall be indemnified and held harmless by the Corporation to the fullest extent permitted by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall also include the right to be paid by the Corporation the expenses incurred in connection with any such proceeding in advance of its final disposition to the fullest extent authorized by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall be a contract right.

(c) The Corporation may, by action of its Board of Directors, provide indemnification to such of the officers, employees and agents of the Corporation to such extent and to such effect as the Board of Directors shall determine to be appropriate and authorized by Delaware Law.

(d) The Corporation shall have power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any expense, liability or loss incurred by such person in any such capacity or arising out of his status as such, whether or



not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under Delaware Law.

(e) The rights and authority conferred in this Section 6.03 shall not be exclusive of any other right which any person may otherwise have or hereafter acquire.

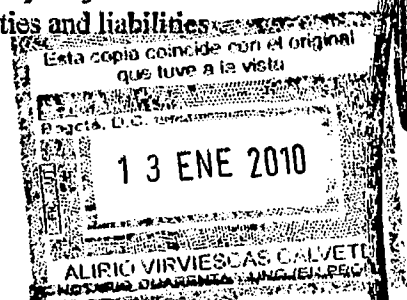
(f) Neither the alteration, amendment, repeal or rescission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect of this Section 6.03 in respect of any acts or omissions occurring prior to such alteration, amendment, repeal, rescission, adoption or modification.

ARTICLE 7

SECTION 7.01. *Section 203 of Delaware Law.* The Corporation hereby elects not to be governed by Section 203 of Delaware Law.

ARTICLE 8

SECTION 8.01. *Relationship With Roche.* In anticipation that the Corporation will cease to be a wholly owned subsidiary of Roche Holdings, Inc., but that Roche (as defined in Section 8.05) will remain a stockholder of the Corporation, and in anticipation that the Corporation (as defined in Section 8.05) and Roche may engage in the same or similar activities or lines of business and have an interest in the same areas of corporate opportunities, and in recognition of (i) the benefits to be derived by the Corporation through its continued contractual, corporate and business relations with Roche (including service of officers and directors of Roche as directors of the Corporation) and (ii) the difficulties attendant to any director, who desires and endeavors fully to satisfy such director's fiduciary duties, in determining the full scope of such duties in any particular situation, the provisions of this Article 8 are set forth to regulate, define and guide the conduct of certain affairs of the Corporation as they may involve Roche and its officers and directors, and the powers, rights, duties and liabilities



of the Corporation and its officers, directors and stockholders in connection therewith.

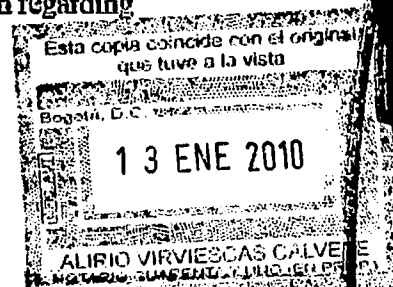
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(a) Roche shall not have a duty to refrain from engaging directly or indirectly in the same or similar business activities or lines of business as the Corporation, and

(b) neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty by reason of any such activities of Roche or of such person's participation therein.

In the event that Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for both Roche and the Corporation, Roche shall have no duty to communicate or offer such corporate opportunity to the Corporation and shall not be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty as a stockholder of the Corporation or controlling person of a stockholder by reason of the fact that Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself, directs such corporate opportunity to another person or entity, or does not communicate information regarding, or offer, such corporate opportunity to the Corporation.

SECTION 8.03. *Corporate Opportunities.* In the event that a director, officer or employee of the Corporation who is also a director, officer or employee of Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for the Corporation and Roche (whether such potential transaction or matter is proposed by a third-party or is conceived of by such director, officer or employee of the Corporation), such director, officer or employee shall be entitled to offer such corporate opportunity to the Corporation or Roche as such director, officer or employee deems appropriate under the circumstances in his sole discretion, and no such director, officer or employee shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that (i) such director, officer or employee offered such corporate opportunity to Roche (rather than the Corporation) or did not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation or (ii) Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself or directs such corporate opportunity to another person or does not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation.



SECTION 8.04. *Deemed Consent of Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 8.

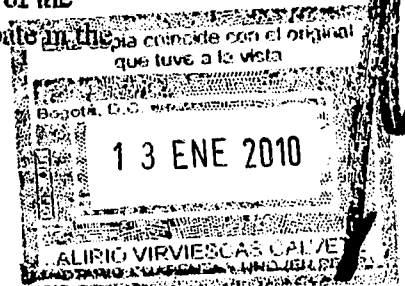
SECTION 8.05. *Definitions.* For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "**Corporation**" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests, and (ii) the term "**Roche**" shall mean Roche Holdings, Inc. and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities (other than the Corporation, defined in accordance with clause (i) of this Section 8.05) that are "**affiliates**" (as defined in Rule 12b-2 under the Securities Exchange Act of 1934, as amended) of Roche Holdings, Inc.

SECTION 8.06. *Termination: Binding Effect.* Notwithstanding anything in this Certificate of Incorporation to the contrary, the foregoing provisions of this Article 8 shall expire on the date that Roche ceases to own beneficially Common Stock representing at least 5% of the number of outstanding shares of Common Stock of the Corporation and no person who is a director or officer of the Corporation is also a director or officer of Roche. Neither such expiration, nor the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 8 nor the adoption of any provision of this Amended and Restated Certificate of Incorporation inconsistent with any provision of this Article 8 shall eliminate or reduce the effect of this Article 8 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 8, would accrue or arise, prior to such expiration, alteration, amendment, repeal or adoption.

SECTION 8.07. *Article 9.* The provisions of this Article 8 are in addition to the provisions of Article 9.

ARTICLE 9

SECTION 9.01. *Contracts Not Void.* No contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) between the Corporation and Roche shall be void or voidable solely for the reason that Roche is a party thereto, or solely because any directors or officers of the Corporation who are affiliated with Roche are present at or participate in the



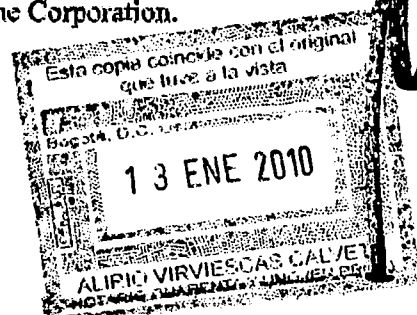
meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) shall be governed by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Corporation's Bylaws, Delaware Law and other applicable law. For purposes of this Article 9, the terms the "Corporation" and "Roche" have the meanings set forth in Section 8.05.

SECTION 9.02. *Quorum.* Directors of the Corporation who are also directors or officers of Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of the Board of Directors or of a committee that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof). Outstanding shares of Common Stock owned by Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of stockholders that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof).

SECTION 9.03. *No Liability For Good Faith Actions.* Neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that Roche or an officer or director thereof in good faith takes any action or exercises any rights or gives or withholds any consent in connection with any agreement or contract between Roche and the Corporation. No vote cast or other action taken by any person who is an officer, director or other representative of Roche, which vote is cast or action is taken by such person in his capacity as a director of this Corporation, shall constitute an action of or the exercise of a right by or a consent of Roche for the purpose of any such agreement or contract.

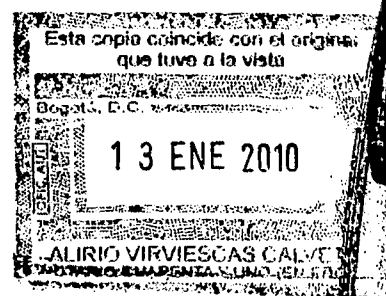
SECTION 9.04. *Deemed Consent by Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

SECTION 9.05. *Contracts Covered.* For purposes of this Article 9, any contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation or any corporation, partnership, joint venture, association or other entity in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests shall be deemed to be a contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation.



SECTION 9.06. *Binding Effect.* Neither the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 9 nor the adoption of any provision inconsistent with any provision of this Article 9 shall eliminate or reduce the effect of this Article 9 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 9, would accrue or arise, prior to such alteration, amendment, change, repeal or adoption.

SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.



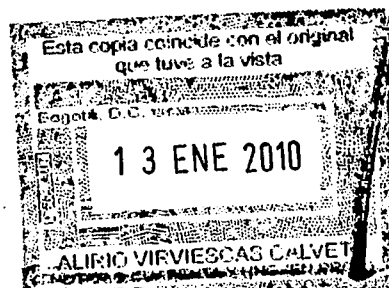
IN WITNESS WHEREOF, this Amended and Restated Certificate of Incorporation, having been duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware and by the written consent of the sole stockholder of the Corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law of the State of Delaware, has been executed this 22nd day of July, 1999.

GENENTECH, INC.

By: /s/ Stephen G. Juelsgaard

Name: Stephen G. Juelsgaard

Title: Senior Vice President,
General Counsel and Secretary



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

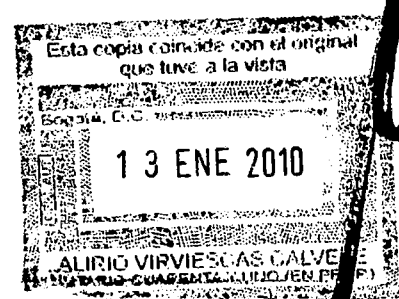
This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified



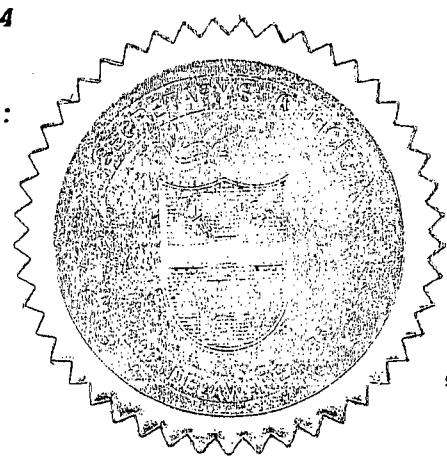
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265284

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

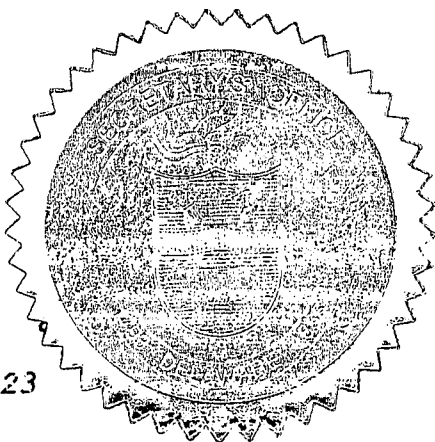
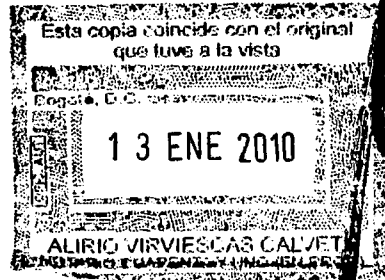
Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.



2112549

050823723

Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212781

DATE: 10-07-05

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Six hundred million (600,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

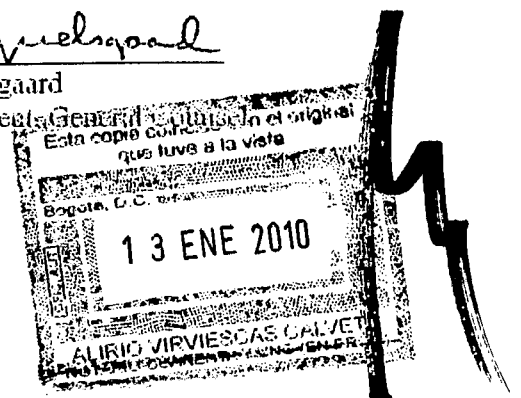
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 15th day of May, 2000.

GENENTECH, INC.

By: Stephen Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President,
and Secretary

75841



5

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

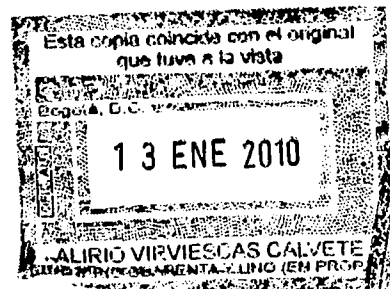
This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified



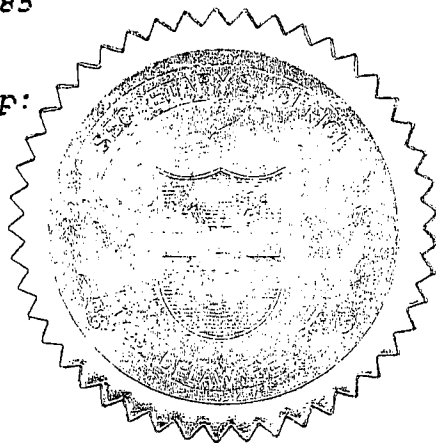
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265285

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

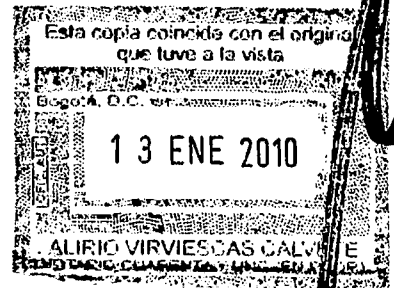
Secretary of State

Delaware

PAGE 1

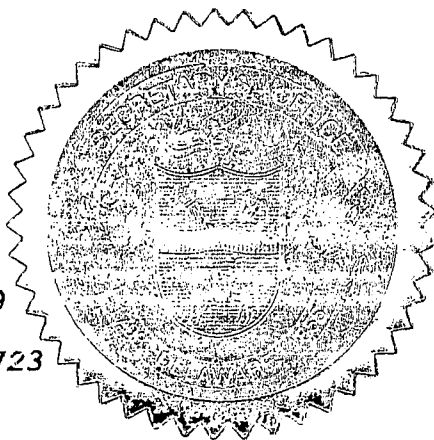
The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF MAY, A.D. 2001, AT 2:05 O'CLOCK P.M.



2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212782

DATE: 10-07-05

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is one billion three hundred million (1,300,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). One billion two hundred million (1,200,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

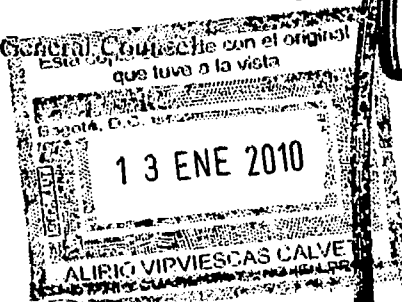
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 10th day of May, 2001.

GENENTECH, INC.

By: Stephen Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President,
and Secretary

86747



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

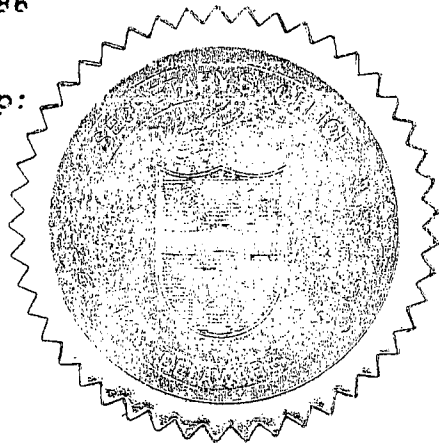
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

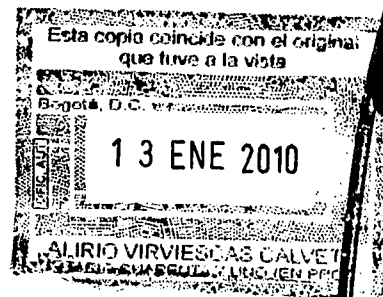
8. No. 0265286

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State

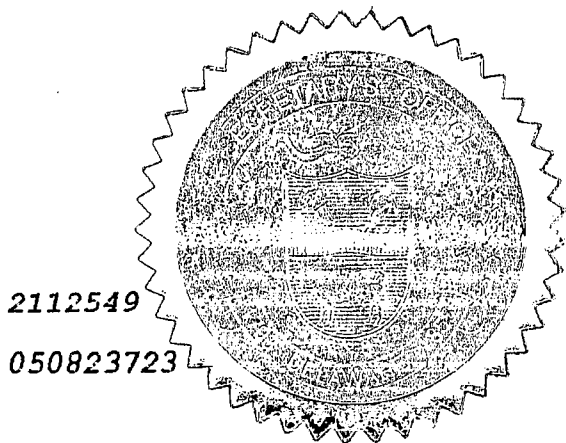
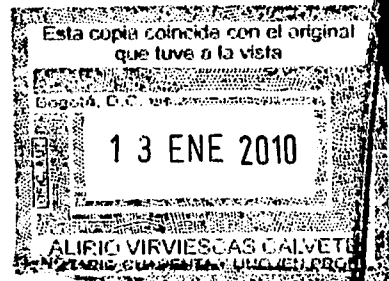


Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE SIXTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2004, AT 7:39 O'CLOCK P.M.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212793

DATE: 10-07-05

CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three billion (3,000,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The common stock of the Corporation shall be all of one class.

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

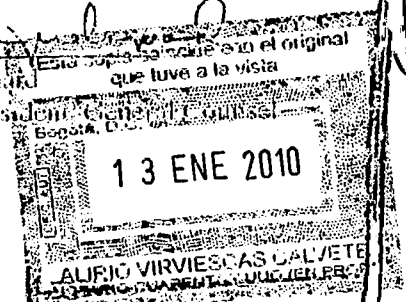
IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Third Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 16th day of April, 2004.

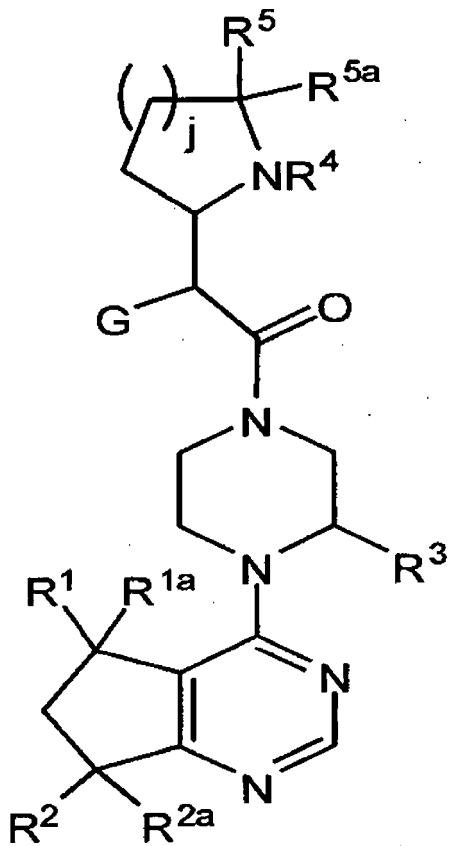
GENENTECH, INC.

By:

Name: Stephen G. Juelsgaard

Title: Executive Vice President, General Counsel
and Secretary



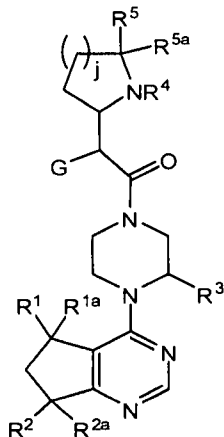


(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 401/12	
(22) Fecha de solicitud: 29-01-10				(71) Solicitante(s): ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): BENOSIK, Josef; BLAHE, James, F.; GRAHAM, James, M.; HENTEMANN, Martin, F.; KALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian, S.; SCHLACHTER, Stephen, T.; SPENCER, Keith, L.; XIAO, Dengming; XU, Rui; WELCH, Mike; LIANG, Jun y SAFINA, Brian, S.	
	60/948,138	05-07-07	US		
	61/020,068	09-01-08	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 05-02-10			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 08-01-09	
	Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-08			N° publicación: WO 2009/006567 A3	
	No. de solicitud: PCT/US2008/069144				
(54) Título: PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA AKT					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la Fórmula:



y enantiómeros y sales del mismo,

en donde:

G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² es H, -OH, -OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F; o

R² y R^{2a} son oxo;

R³ es H, Me, Et o CF₃;

R⁴ es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con F, -OH o -O(alquilo C₁-C₃);

R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo C₁-C₄ o R⁵ y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₃), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, fenilo, OCH₂-fenilo, NH₂, NO₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; y

j es 1 ó 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR⁴ puede reemplazarse con un heteroátomo O.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-01-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.**

(72) Inventor(es): BENCOSE, Josef; BLAKE, James, F.; GRAHAM, James, M.; HENTEMANN, Martin, F.; FALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian, S.; SCHLAGTER, Stephen, T.; SPENCER, Keith, L.; YIAO, Dengming; FU, Rui; WELCH, Mike; LIANG, Jun y SAFINA, Brian, S.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/948,138	05-07-07	US
	61/020,088	09-01-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-02-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **08-01-09**

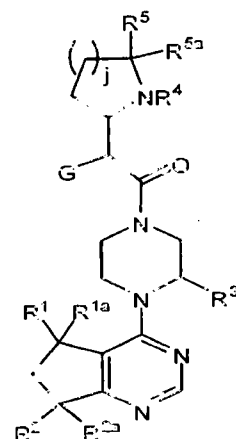
Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-08

N° publicación: **WO 2009/006567 A3**

No. de solicitud: **PCT/US2008/069144**

(54) Título: **PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA AKT**

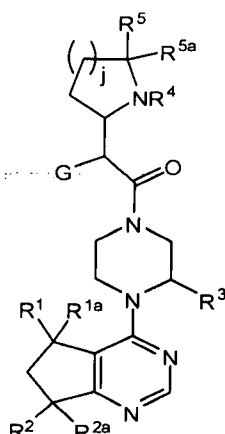
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 29-01-10	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12			
(71) Solicitante(s): ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.			
(72) Inventor(es): BENOSIE, Josef; BLAKE, James, F.; GRAHAM, James, M.; HENTEMANN, Martin, F.; KALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian, S.; SCHLACHTER, Stephen, T.; SPENCER, Keith, L.; XIAO, Dengming; XU, Rui; WELCH, Mike; LIANG, Jun y SAFINA, Brian, S.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/948,138	05-07-07	US
	61/020,088	09-01-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-02-10		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT		Fecha: 08-01-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-08		No. Publicación: WO 2009/006567 A3	
No. de solicitud: PCT/US2008/069144			



(54) Título:	PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA AKT
(57) Resumen:	

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la Fórmula:



y enantiómeros y sales del mismo,

en donde:

G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicyclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicyclico de 9 a 10 miembros se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² es H, -OH, -OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F; o

R² y R^{2a} son oxo;

R³ es H, Me, Et o CF₃;

R⁴ es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con F, -OH o -O(alquilo C₁-C₃);

R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo C₁-C₆ o R⁵ y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, fenilo, OCH₂-fenilo, NH₂, NO₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; y j es 1 ó 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR⁴ puede reemplazarse con un heteroátomo O.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/12 A61K31/517 A61P9/00 A61P25/28
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 803 710 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 4 July 2007 (2007-07-04) abstract Formula 1; page 3 Formula 5; page 4 Formula 6; page 5 page 5, line 19 Formula 9; page 9 page 25; example 99/f	1-57
A	US 2004/009968 A1 (BINCH HAYLEY [GB] ET AL) 15 January 2004 (2004-01-15) page 1, paragraphs 2, 5 page 54, paragraphs 260, 261 Formula I; page 3 Table 1; page 10 - page 45	1-57

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2009

Date of mailing of the international search report

06/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5316 Patentleer 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/069144

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1903710	A1	04-07-2007	AU 2005297743 A1	27-04-2006
			BR PI0516237 A	26-08-2008
			CA 2584666 A1	27-04-2006
			CN 101044123 A	26-09-2007
			WO 2006043490 A1	27-04-2006
			KR 20070084035 A	24-03-2007
			US 2008070896 A1	20-03-2008
US 2004009968	A1	15-01-2004	NONE	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2009 (08.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/006567 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/069144

(22) International Filing Date: 3 July 2008 (03.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/948,138 5 July 2007 (05.07.2007) US
61/020,688 9 January 2008 (09.01.2008) US

(71) Applicants (for all designated States except US): ARRAY
BIOPHARMA INC. [US/US]; 3200 Walnut Street,
Boulder, Colorado 80301 (US). GENENTECH, INC.
[US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California
94080-4990 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BENCSIK, Josef
[CA/US]; 1529 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado
80501 (US). BLAKE, James, F. [US/US]; 2435 Mallard
Circle, Longmont, Colorado 80504 (US). GRAHAM,
James, M. [US/US]; 1518 Chukar Dr., Longmont, Col-
orado 80501 (US). HENTEMANN, Martin, F. [US/US];
343 Lodgewood Point, Lafayette, Colorado 80026 (US).
KALLAN, Nicholas, C. [US/US]; 4651 Dapple Lane,
Boulder, Colorado 80301 (US). MITCHELL, Ian, S.
[GB/US]; 2503 Pavenwood Lane, Lafayette, Colorado
80026 (US). SCHLACTER, Stephen, T. [US/US]; 3151

- 11th Street, Boulder, Colorado 80301 (US). SPENCER,
Keith, L. [US/US]; 273 Stagecoach Trail, Lyons, Colorado
80540 (US). XIAO, Dengming [CN/US]; 1911 Glenar-
bor Way, Longmont, Colorado 80501 (US). XU, Rui
[CN/US]; 1065 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado
80501 (US). WELCH, Mike [US/US]; 4834 W. 117th
Avenue, Westminster, Colorado 80031 (US). LIANG, Jun
[CN/US]; 557 Driscoll Place, Palo Alto, California 94306
(US). SAFINA, Brian, S. [US/US]; 1280 Woodside Road,
Redwood City, California 94061 (US).

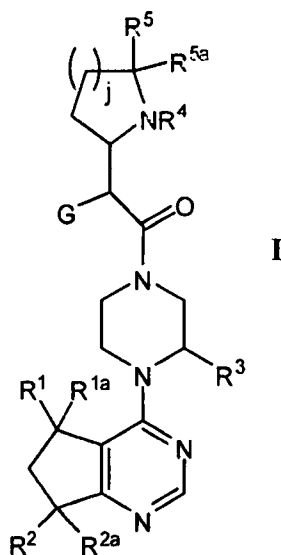
(74) Agents: VIKSNINS, Ann, S. et al.; VIKSNINS HARRIS
& PADYS PLLP, P.O. Box 111092, St. Paul, Minnesota
55111-1098 (US).

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: PYRIMIDYL CYCLOPENTANES AS AKT PROTEIN KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of Formula (I), including tau-
tomers, resolved enantiomers, diastereomers, solvates, metabolites, salts and pharmaceutically
acceptable prodrugs thereof. Also provided are methods of using the compounds of this
invention as AKT protein kinase inhibitors and for the treatment of hyperproliferative diseases
such as cancer.

WO 2009/006567 A3



Declaration under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

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

Published:

— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:

19 March 2009

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VIKSNINS, Ann, S.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

11 May 2009 (11.05.2009)

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference

02120.013WOT 02121.024WOT MAY 26 2009

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2008/069144

International filing date (day/month/year)

03 July 2008 (03.07.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SCHLACTER, Stephen, T.
3151 - 11th Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SCHLACHER, Stephen, T.
3151 - 11th Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The request for recording of the above change was received by the International Bureau between 20 and 30 months from the priority date.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dezempte Anne

e-mail pt04.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 04

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Form PCT/IE/306 (January 2009)

1/D1YVK57J0

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
Attn: Viksnins, Ann S.
P.O. Box 11098
St. Paul, MN 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
FEB 11 2009
5

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 02120.013W01	Date of mailing (day/month/year) 06/02/2009
International application No. PCT/US2008/069144	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.	International filing date (day/month/year) 03/07/2008

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 84 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 325.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(C)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders:**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IE/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.O. 5818 Patentkanal 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Maria Ganzer
---	------------------------------------

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purpose of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 24 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 24 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 60.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2003/069144

International filing date (day/month/year)
03.07.2003

Priority date (day/month/year)
05.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D403/12 A61P31/17 A61P9/00 A61P25/28 A61P35/00

Applicant
ARRAY BIOPHARMA INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 32 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10965 Berlin
Tel. +49 30 25901-0
Fax: +49 30 25901-240

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hoeftner, Wolfgang

Telephone No. +49 30 25901-327



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/069144

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/069144

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-57</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-57</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-57</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 EP 1 803 710 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) < 4 July 2007 (2007-07-04) >
D2 US 2004/009968 A1 (BINCH HAYLEY [GB] ET AL) < 15 January 2004 (2004-01-15) >

Claims directed to medical treatment of humans and/or animals

Claims 49-51 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Novelty

The document D1 discloses "pyrimidine derivatives condensed with a non-aromatic ring" and their use for the treatment of (*inter alia*) obesity from which the compounds of claims 1 and 2 structurally differ in that the carbon atom at position 2 of the pyrimidine moiety is unsubstituted and the carbon atom adjacent to the carbonyl group is substituted with a (hetero)aryl group (see abstract; page 3, Formula I; page 4, Formula 5; page 5, Formula 6; page 5, line 19; page 9, Formula 9; page 25, Example 99/f).

Furthermore, the document D2 discloses "indazole compounds useful as protein kinase inhibitors" and their use for the treatment of (*inter alia*) cancer from which the compounds of claims 1 and 2 structurally differ in various points the most important ones being that the five-membered moiety of the bicyclic system is based on cyclopentene and the bridging group between the pyrimidine moiety and the carbonyl function is based on piperazine (see page 1, paragraphs 2, 5; page 3, Formula I; page 54, paragraphs 260, 261; page 10-45, Table 1).

In view of this prior art, novelty has to be acknowledged for the subject-matter of independent claims 1, 2, 48, 49, 51-54, 56 and 57 and dependent claims 3-47, 50 and 55.

Inventive step

Although at least some of the compounds of D1 come structurally closer to the novel subject-matter, the document D2 is deemed the closest prior art, since it addresses the same problem, namely the provision of compounds suitable for the treatment of cancer, inflammatory diseases, hypertension, heart diseases and the like due to their inhibiting action towards the AKT protein kinase.

The distinguishing feature between the said novel subject-matter and D2 is to be seen in the particular chemical structure of the compounds of claims 1 and 2 as being outlined above.

The (experimental) data on file give rise to the assumption that the novel compounds of claims 1 and 2 are suitable to solve the (*subjective*) problem underlying the application (see description, pages 2, 3). However, since they fail to show, if these compounds bring about technical advantages when compared to the compounds of D2, the *objective* problem underlying the said novel subject-matter can merely be seen as the provision of *further* compounds suitable for the treatment of cancer, inflammatory diseases, hypertension, heart diseases and the like.

The claimed solution to this very general problem was the provision of the particular compounds of claims 1 and 2. However, since this solution was not derivable from any of the prior art on file, either read alone or in combination, and since the skilled person could not expect that of all things the said compounds of claims 1 and 2 would likewise be useful medicaments, the presence of inventive step has to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of a visible technical progress.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Although claims 1 and 2 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

Claims 45-47 contain references to the description (i.e. the Examples). According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

Medical use claims 49 and 51-53 are not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological

condition (disease).

This deficiency could have been overcome by either introducing into the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition/s would fall within the functional definition.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, CU 11/2003, CU 12/2003

PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA

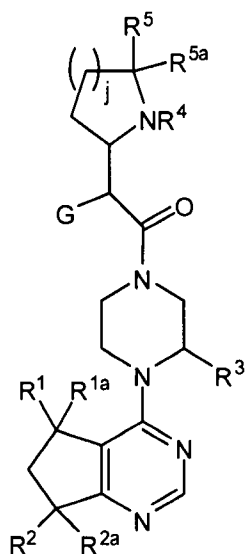
AKT

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos, metabolitos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10



15

I

20

También se proporcionan métodos para utilizar los compuestos de esta invención como inhibidores de la proteína cinasa AKT y para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer.

PIRIMIDIL CICLOPENTANOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA

AKT

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Prioridad de la Invención

5 Esta solicitud reivindica la prioridad para la
Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número
60/948,138 que se presentó el 5 de Julio de 2007, y de la
Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número
61/020,088, que se presentó el 9 de Enero de 2008, ambas de
10 las cuales se incorporan en la presente mediante la
referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

 Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de
proteína cinasas de serina/treonina (e.g., AKT y cinasas
15 relacionadas), a composiciones farmacéuticas que contienen
los inhibidores y a métodos para preparar estos
inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para
el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales
como cáncer e inflamación en mamíferos.

20 Descripción del Estado de la Técnica

 Las proteína cinasas (PK) son enzimas que
catalizan la fosforilación de los grupos hidroxil en
residuos de tirosina, serina y treonina de las proteínas
mediante la transferencia del fosfato terminal (gamma) de
25 ATP. A través de las trayectorias de transducción de
señal, estas enzimas modulan el crecimiento, la
diferenciación y la proliferación celular, i.e.,
virtualmente todos los aspectos de la vida celular en una
forma u otra dependen de la actividad de PK (Hardie, G., y
30 Hanks, S. (1995) "The Protein Kinase Facts Book I y II",
Academic Press, San Diego, CA). Además, la actividad

anormal de PK se ha relacionado con un huésped de trastornos, variando desde enfermedades que relativamente no amenazan la vida, tales como la psoriasis, hasta enfermedades extremadamente virulentas tales como glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteína cinasas son una clase de objetivo importante para la modulación terapéutica (Cohen P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309).

Significativamente, la fosforilación y/o la expresión atípica de las proteínas se reporta frecuentemente como uno de los efectos causantes de la proliferación celular anormal, la metástasis y la supervivencia celular en el cáncer. La regulación y/o la expresión anormal de varias cinasas, incluyendo Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PNC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre numerosas otras, se han implicado específicamente en el cáncer.

Las proteína cinasas incluyen dos clases; proteína tirosina cinasas (PTK) y serina-treonina cinasas (STK). Las enzimas de proteína cinasa B/Akt son un grupo de cinasas de serina/treonina que se encuentran sobreexpresadas en una variedad de tumores humanos. Uno de los objetivos mejor caracterizados de los productos de lípidos de PI3K es la proteína cinasa de serina/treonina Akt de 57 KD, secuencia abajo del PI3K en la trayectoria de transducción de señal (Hemmings, B.A., (1997) Science 275:628; Hay N., (2005) Cancer Cell 8:179-183). Akt es el homólogo humano del protooncógeno v-akt del retrovirus de transformación aguda AKT8. Debido a su alta homología de secuencia con las proteína cinasas A y C, Akt se denomina también proteína cinasa B (PKE) y se relaciona con A y C

(RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, es decir Akt1, Akt2 y Akt3, que exhiben una homología total de 80% (Staal, S.P., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84:5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:906; 5 Li et al., (2002) Current Topics in Med. Chem., 2:939-971; WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominio común que consiste de un dominio de homología de pleckstrina en la terminación N, un dominio de cinasa catalítico y una región reguladora corta en la 10 terminación C. Además, tanto Akt2 como Akt3 exhiben variantes de corte y empalme. Al reclutarse en la membrana celular mediante PtdInd (3,4,5) P₃, la Akt se fosforila (se activa) mediante PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ), 15 respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3 respectivamente. Tal fosforilación se presenta mediante una cinasa aún desconocida (nombrada putativamente PDK2), aunque la PDK1 (Balendran A., (1999) Curr. Biol. 9:393), la autofosforilación (Toker A., (2000) 20 J. Biol. Chem., 275:8271) y la cinasa enlazada a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 95:11211) se han implicado en este proceso. La activación de Akt requiere de su fosforilación en el residuo Ser 473 en el motivo hidrófobo del extremo C-terminal (Brodbeck et 25 al., (1999) J. Biol. Chem., 274:9133-9136; Coffey et al., (1991) Eur. J. Biochem., 201:475-481; Alessi et al., (1997) Curr. Biol. 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la cinasa, se requiere la bis(fosforilación) para la máxima actividad de la cinasa.

30 Se cree que Akt asegura su efecto en el cáncer suprimiendo la apoptosis y mejorando tanto la angiogénesis

como la proliferación (Toker et al., (2006) Cancer Res., 66(8):3963-3966). La Akt se sobreexpresa en muchas formas de cáncer humano incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de colon (Zinda et al., (2001) Clin. Cancer Res., 7:2475),
5 ovárico (Cheng et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., USA 89:9267), cerebral (Haas Kogan et al., (1998) Curr. Biol. 8:1195), pulmonar (Brognaard et al., (2001) Cancer Res. 61:3986), pancreático (Bellacosa et al., (1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng et al., (1996) Proc. Natl. Acad.
10 Sci. 93:3636-3641), prostático (Graff et al., (2000) J. Biol. Chem., 275:24500) y carcinomas gástricos (Staal et al., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:5034-5037).

El objetivo PI3K/Akt/mamífero de la trayectoria de rapamicina (mTOR) se ha explorado para la terapia
15 dirigida al inhibidor de molécula pequeña (Georgakis G. y Younes A. (2006) Expert. Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140; Granville et al., (2006) Clin. Cancer Res., 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de PI3K/Akt induce la apoptosis e inhibe el crecimiento de células tumorales
20 que tienen elevados niveles de Akt (Kim et al., (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo et al., (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986).

El desarrollo de los inhibidores de cinasa que se dirigen a las trayectorias anormalmente reguladas que
25 finalmente dan como resultado la enfermedad, es de un enorme interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhiba (1) el reclutamiento de Akt en la membrana celular, (2) la activación mediante PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato o (4) uno de
30 los objetivos secuencia abajo de Akt, podría ser un valioso agente anticáncer, ya sea como una terapia autónoma o en

conjunto con otros procedimientos aceptados.

La Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2005/0130954 describe, inter alia, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT.

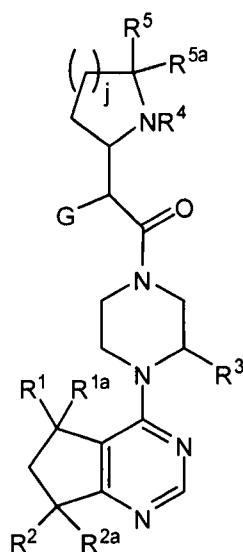
5 Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

La Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2008/0058327 y la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2008/0051399
10 describen, inter alia, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona nuevos compuestos que inhiben las proteína cinasas AKT. Los compuestos de la
15 presente invención tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades y condiciones que pueden tratarse mediante la inhibición de las proteína cinasas AKT.

La presente invención incluye compuestos que
20 tienen la Fórmula general I:



I

y enantiómeros y sales de los mismos, en donde G, R¹, R^{1a},

R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} y j , son como se define a continuación.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero, mediadas por proteína cinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno. Las condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de esta invención, incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la producción de proteína cinasas AKT en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de la Fórmula I o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la producción de una proteína cinasa AKT.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para inhibir la actividad de las proteína cinasas AKT, que comprenden poner en contacto dicha cinasa con un compuesto de la Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes

terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación
5 con un segundo agente terapéutico.

Esta invención proporciona también compuestos de la Fórmula I y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como medicamentos en el tratamiento de condiciones mediadas por la proteína
10 cinasa AKT.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula I o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia. En una modalidad, la terapia comprende el tratamiento de una
15 condición mediada por la proteína cinasa AKT.

Esta invención proporciona además kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la proteína cinasa AKT, comprendiendo dicho kit un compuesto de la Fórmula I o un enantiómero o sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo, un envase y, opcionalmente, un inserto de empaque o etiqueta que indica un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En un aspecto adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

Esta invención incluye además métodos para
30 preparar, métodos para separar y métodos para purificar los compuestos de esta invención.

Las ventajas adicionales y nuevas características de esta invención se establecerán en parte, en la siguiente descripción, y, en parte, serán aparentes para los expertos en la técnica al examinar la siguiente especificación, o
5 pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse por medio de las instrumentaciones, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones anexas.

10 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas anexas. Aunque la invención se describirá en conjunto con las modalidades enumeradas, se
15 entenderá que no pretenden limitar la invención a esas modalidades. Por el contrario, la invención se destina a cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por medio de las
20 reivindicaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales
25 descritos. En caso de que uno o más de la literatura incorporada y los materiales similares difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a los términos definidos, el uso de términos, las técnicas descritas o lo similar, esta solicitud lo controla.

DEFINICIONES

El término "alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical de alquilo puede sustituirse opcionalmente independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos abajo. En una modalidad, alquilo incluye grupos alquilo C₁-C₄. En otra modalidad, alquilo incluye grupos alquilo C₁-C₃. En otra modalidad, alquilo incluye grupos alquilo C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo ("Me", -CH₃), etilo ("Et", -CH₂CH₃), 1-propilo ("n-Pr", n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo ("i-Pr", i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo ("n-Bu", n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo ("i-Bu", i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo ("s-Bu", s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo ("t-Bu", t-butilo, ter-butilo -C(CH₃)₃), 2,2-dimetilpropilo (CH₂C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y lo similar.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado

que tiene de tres a doce átomos de carbono. En una modalidad, cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo de 5 a 6 miembros. En otra modalidad, cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo C₃-C₆. En otra modalidad, cicloalquilo incluye un cicloalquilo de 5 miembros. En otra modalidad, cicloalquilo incluye un cicloalquilo de 6 miembros. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (e.g., bicíclicas y tricíclicas), en donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo de cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. El cicloalquilo puede encontrarse opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en la presente.

Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano y biciclo[3,2,2]nonano.

Las abreviaturas se utilizan algunas veces en conjunto con abreviaturas y estructuras químicas elementales, por ejemplo, metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH").

La abreviatura elemental para hidrógeno, i.e., "H", se utiliza a lo largo de toda la solicitud.

El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un radical aromático monovalente de

un anillo de 5, 6 o 7 miembros e incluye sistemas de anillo fusionados (de los cuales al menos uno es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo puede encontrarse enlazado a C o enlazado a N en donde esto es posible. Los grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en la presente. En una modalidad, heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En otra modalidad, heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fluoropiridinilo.

El término "heterociclo", se refiere a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo, en el cual al menos un átomo de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C, en donde uno o más átomos de anillo pueden encontrarse opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en la

presente. En una modalidad, el heterociclo es un grupo de 4 a 6 miembros. En otras modalidades, el heterociclo es un grupo de 5 a 6 miembros, un grupo de 5 miembros o un grupo de 6 miembros. "Heterociclo" incluye radicales en donde
5 los radicales heterociclo se fusionan con grupos cíclicos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos.

Los grupos heterociclico ejemplares incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-
10 ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo,
15 tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-
20 azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, y azabicyclo[2.2.2]hexanilo.

El término "halógeno", como se utiliza en la presente, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "enantiómero" se refiere a dos
25 estereoisómeros de un compuesto, que son imágenes especulares no superponibles uno del otro.

El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares uno del otro.

30 El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de energías diferentes que

pueden inter-convertirse a través de una barrera de baja energía.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible químicamente y/o
5 toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero al que se trata con la misma.

La frase "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un
10 mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno particular mediada por la actividad de una o más proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, cinasas de serina/treonina adicionales y/o cinasas de doble especificidad, (ii)
15 atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) evitar o retardar el inicio de uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, descrito en la presente.

20 "Tratar" pretende significar al menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un humano, que se encuentra afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, cinasas de serina/treonina adicionales
25 y/o cinasas de especificidad doble. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a medidas tanto de tratamiento terapéutico como profiláctico o preventivas, en donde el objetivo es evitar o retardar (aminorar) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los propósitos de
30 esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los

síntomas, la disminución del grado de enfermedad, el estado estabilizado (i.e., no empeoramiento) de la enfermedad, el retardo o retraso del progreso de la enfermedad, el mejoramiento o disminución del estado de enfermedad y la
5 remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento. Aquellos que necesitan el tratamiento incluyen los que ya
10 tienen la condición o trastorno así como aquellos que se encuentran predispuestos a tener la condición de enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que la tengan; modulando y/o inhibiendo la condición de enfermedad. Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" abarcan el
15 tratamiento tanto preventivo, i.e., profiláctico, como paliativo.

Como se utiliza en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una
20 enfermedad descrita en la presente, e incluye, pero no se limita a, conejillos de Indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters, y primates, incluyendo humanos.

El término "inserto de empaque" se utiliza para referirse a las instrucciones comúnmente incluidas en los
25 empaques comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o alertas concernientes al uso de tales productos terapéuticos.

El término "un", como se utiliza en la presente,
30 significa uno o más.

Como se utilizan en la presente, los términos

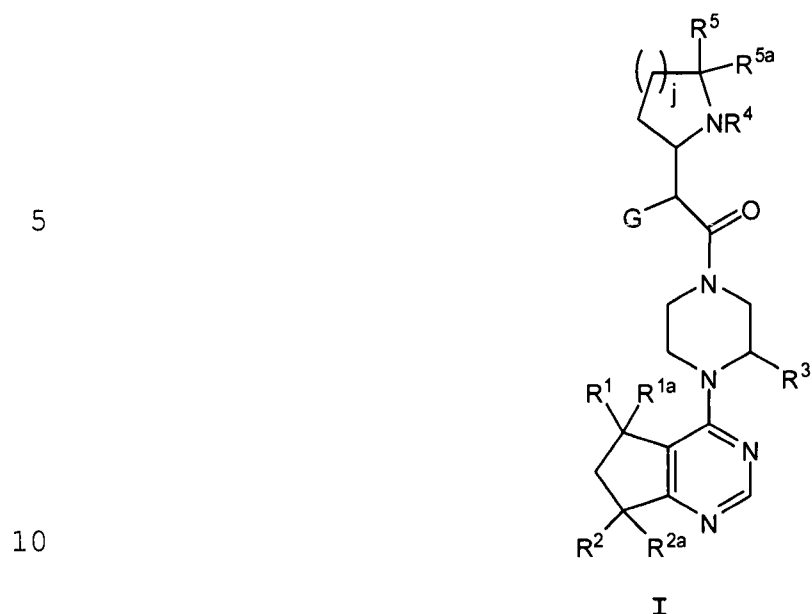
"compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de la Fórmula I" incluyen los compuestos de la Fórmula I y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos, metabolitos, sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se entenderá que, en ejemplos en donde se utilizan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el radical nombrado primero se considera la terminación y el radical nombrado al final se considera unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, un radical de heteroarilalquilo se encuentra unido a la estructura en cuestión por medio del grupo alquilo.

INHIBIDORES DE AKT

Los compuestos de la invención de la Fórmula I, son útiles para inhibir las proteína cinasas AKT. Los compuestos de la Fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina cinasas así como de cinasas de serina y treonina además de AKT. Tales compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de la trayectoria de señalización de la proteína cinasa AKT y de las trayectorias del receptor de cinasa de tirosina y serina/treonina.

En general, la invención incluye los compuestos de la Fórmula I:



y enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

15 en donde:

G es fenilo, naftaleno, heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno o heteroarilos se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a;

20 R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² se selecciona de H, OH, OMe o F;

R^{2a} se selecciona de H, Me o F; o

R² y R^{2a} son oxo;

25 R³ es H, Me, Et o CF₃;

R⁴ es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con F, -OH o -O(alquilo C₁-C₃);

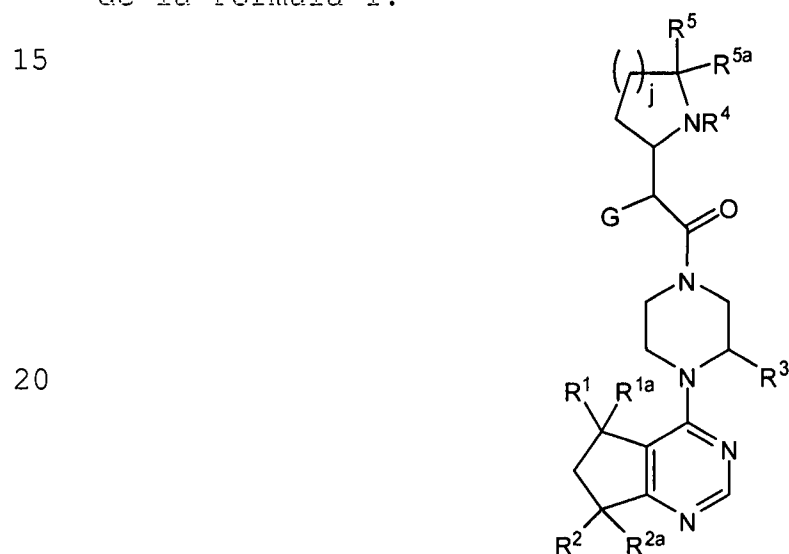
30 R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo C₁-C₄ o R⁵ y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo, un

cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

5 cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-(alquilo C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , S(alquilo C_1-C_6), CN, fenilo, OCH_2 -fenilo, NH_2 , NO_2 , NH-(alquilo C_1-C_6), N-(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$,
10 $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) y $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂; y

j es 1 ó 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR^4 puede reemplazarse con un heteroátomo O.

En general, la invención incluye los compuestos de la Fórmula I:



I

25 y enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a
30 cuatro grupos R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente de H, Me, Et, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;

R^2 se selecciona de H, OH, OMe o F;

R^{2a} se selecciona de H, Me o F; o

5 R^2 y R^{2a} son oxo;

R^3 es H, Me, Et o CF_3 ;

R^4 es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con F, $-\text{OH}$ o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$;

10 R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o R^5 y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

15 cada R^a es independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CN , $-\text{OCH}_2\text{-fenilo}$, NH_2 , $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
20 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ y $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$;

j es 1 ó 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR^4 puede reemplazarse con un heteroátomo O.

En una modalidad adicional de la Fórmula I, R^2 se selecciona de H, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ o F;

25 R^{2a} se selecciona de H, Me o F;

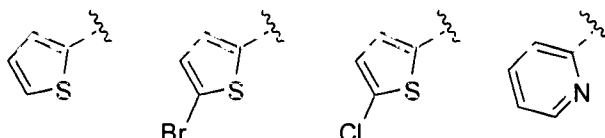
R^4 es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H y
30 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

j es 1 ó 2.

Con referencia al grupo G de la Fórmula I, los ejemplos incluyen fenilo ("Ph") opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^a independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, 5 ciclopropilo, CN, CF₃, -OMe, -OEt, -OCF₃, -NO₂, -SMe y -OCH₂Ph. Las modalidades ejemplares de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 10 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4- 15 diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5- 20 difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)fenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4- 25 difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-ter-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4- 30 trifluorometilfenilo y 4-trifluorometoxifenilo.

Con referencia al grupo G de la Fórmula I, la frase "heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno", incluye tiofenos, y piridinas opcionalmente sustituidos por halógenos. Los ejemplos
5 particulares incluyen, pero no se limitan a, las estructuras:



10

En una modalidad de la Fórmula I, R^3 es H.

En una modalidad adicional la Fórmula I, R^3 es metilo, donde dicho metilo está opcionalmente en la configuración (S).

15 En otra modalidad de la Fórmula I, R^3 es etilo.

En una modalidad, R^5 es H. En una modalidad adicional R^{5a} es H.

En una modalidad, R^5 es metilo. En una modalidad adicional R^{5a} es metilo.

20 En otra modalidad, R^5 es etilo. En una modalidad adicional R^{5a} es etilo.

En una modalidad, R^{5a} es H.

En otra modalidad, R^{5a} es metilo.

En otra modalidad, R^{5a} es etilo.

25 En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_4 , o R^5 y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el
30 heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.

En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} se seleccionan

independientemente de H y alquilo C₁-C₄, o R⁵ y R^{5a} son oxo, o conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.

En ciertas modalidades, R⁵ y R^{5a}, conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo que tiene la estructura:



en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

15 En ciertas modalidades, R⁵ y R^{5a}, conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros. Esta modalidad forma un espirociclo bicíclico. En ciertas modalidades, R⁵ y R^{5a}, conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, 20 forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene la estructura:

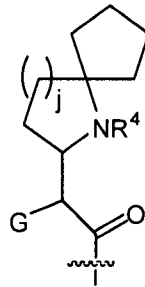


en donde k es 1 o 2 y la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

30 En ciertas modalidades, R⁵ y R^{5a}, conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un

cicloalquilo de 5 miembros que tiene la estructura:

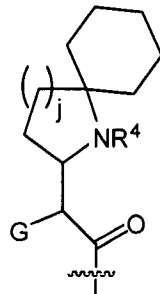
5



en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 6 miembros que tiene la estructura:

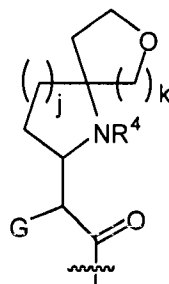
15



en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno. Esta modalidad forma un espirociclo. En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:

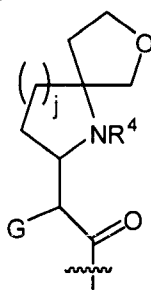
30



en donde k es 1 ó 2 y la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 5 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:

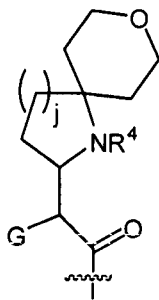
10



en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

En ciertas modalidades, R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:

20



en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

En ciertas modalidades, R^1 se encuentra en la configuración (R).

En una modalidad de la Fórmula I, R^1 es metilo, en donde dicho metilo se encuentra opcionalmente en la configuración (R). En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{1a} es H. En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^1 y R^{1a}

30

son ambos metilo.

En otra modalidad de la Fórmula I, R^1 es H. En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{1a} es H.

En otra modalidad de la Fórmula I, R^1 es etilo.

5 En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{1a} es H.

En otra modalidad de la Fórmula I, R^1 es $\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo). En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{1a} es H.

En otra modalidad de la Fórmula I, R^1 es CH_2OH .

10 En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{1a} es H.

En ciertas modalidades, R^1 es CH_2F . En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{1a} es H.

En una modalidad de la Fórmula I, R^{1a} es H.

15 En ciertas modalidades, R^2 se encuentra en la configuración (R).

En ciertas modalidades, R^2 se encuentra en la configuración (S).

En ciertas modalidades, R^2 es H.

En una modalidad de la Fórmula I, R^2 y R^{2a} son H.

20 En ciertas modalidades, R^2 es F.

En otra modalidad de la Fórmula I, R^2 y R^{2a} son F.

25 En otra modalidad de la Fórmula I, R^2 es F y R^{2a} es H. En ciertas modalidades, R^2 es F en la configuración (R). En ciertas modalidades, R^2 es F en la configuración (S).

En otra modalidad de la Fórmula I, R^2 es OH. En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{2a} es H. En ciertas modalidades, R^2 es OH en la configuración (R). En ciertas modalidades, R^2 es OH en la configuración (S).

30 En otra modalidad de la Fórmula I, R^2 es OH. En ciertas modalidades de la Fórmula I, R^{2a} es CH_3 . En ciertas

modalidades, R^2 es OH en la configuración (R). En ciertas modalidades, R^2 es OH en la configuración (S).

En otra modalidad de la Fórmula I, R^2 es -OMe. En ciertas modalidades, R^2 es -OMe en la configuración (R).

5 En ciertas modalidades, R^2 y R^{2a} son oxo.

En ciertas modalidades, R^{2a} se encuentra en la configuración (R).

En ciertas modalidades, R^{2a} se encuentra en la configuración (S).

10 En ciertas modalidades, R^{2a} es H.

En ciertas modalidades, R^{2a} es CH_3 .

En ciertas modalidades, R^{2a} es F.

En ciertas modalidades, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico
15 de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno o heteroarilos se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a . En ciertas modalidades, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el
20 fenilo, naftaleno o heteroarilos se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a , en donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En ciertas modalidades, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a
25 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno o heteroarilos se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a , en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros es un tiofeno, y el heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es un indol o un
30 bencisoxazol. En ciertas modalidades, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un

heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno o heteroarilos se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a , en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros es un tiofeno, y el

5 heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es un indol.

En ciertas modalidades, G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^a , un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, naftaleno, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros.

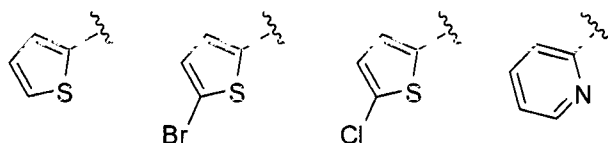
10 En una modalidad de la Fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^a . En ciertas modalidades, cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, CF_3 , $-OCF_3$, $S(alquilo\ C_1-C_6)$, CN , fenilo, $-OCH_2-fenilo$,
15 NH_2 , $-NO_2$, $-NH-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N-(alquilo\ C_1-C_6)_2$, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(alquilo\ C_1-C_6)$ y $C(O)N(alquilo\ C_1-C_6)$. Las modalidades ejemplares de G incluyen fenilo, 2-
20 clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-
25 fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-
30 diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-

difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)fenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-ter-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo), bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, y 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo.

En una modalidad de la Fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, CN, CF₃, OMe, OEt, OCF₃, NO₂, SMe y OCH₂Ph. Las modalidades ejemplares de G incluyen, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-

difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-
difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-
difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-
(OCH₂Ph)fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-
5 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-
bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-
difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-
metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-
trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-ter-
10 butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-
fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-
trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-
trifluorometoxifenilo. En modalidades particulares, G se
selecciona de 4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-
15 fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-ciclopropilfenilo.

En una modalidad de la Fórmula I, G puede ser un
heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente
sustituido por uno o más halógenos. En ciertas
modalidades, G puede ser un tiofeno o una piridina
20 opcionalmente sustituida por halógenos. Las modalidades
particulares incluyen:



25 En ciertas modalidades, G es naftaleno
opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^a. en
ciertas modalidades, G es naftaleno. En ciertas
modalidades, G es naftalen-1-il o naftalen-2-il.

En ciertas modalidades, G es un heteroarilo
30 bicíclico de 9 a 10 miembros. En ciertas modalidades, G es
un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el

heteroarilo contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En ciertas modalidades, G es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el heteroarilo contiene un heteroátomo de nitrógeno. En ciertas modalidades, G es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el heteroarilo es un indol o bencisoxazol. En ciertas modalidades, G es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el heteroarilo es un indol. En ciertas modalidades, G es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el heteroarilo es un 1H-indol-3-ilo.

En ciertas modalidades, G se sustituye por un grupo R^a.

En ciertas modalidades, R^a es Cl.

En ciertas modalidades, R^a es Br.

En ciertas modalidades, R^a es ciclopropilo.

En ciertas modalidades, R^a es trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R^a es ciano.

En ciertas modalidades, R^a es -SO₂(alquilo C₁-C₆).

En ciertas modalidades, R^a es -SO₂CH₃.

En ciertas modalidades, R^a es C(O)NH₂. En ciertas modalidades, G es benzamida.

En ciertas modalidades, R^a es F.

En ciertas modalidades, R^a es fenilo.

En ciertas modalidades, R^a es 2-aminopirimidina.

En ciertas modalidades, R^a es 2-aminopirimidin-5-ilo.

En ciertas modalidades, R^a es alquilo C₁-C₆. En ciertas modalidades, R^a es metilo o ter-butilo.

En ciertas modalidades, R^a es 1H-pirazol. En ciertas modalidades, R^a es 1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas modalidades, R^a es metoxi.

En ciertas modalidades, R^a es trifluorometoxi.

En ciertas modalidades, G se sustituye por dos grupos R^a. En ciertas modalidades, R^a se selecciona de F, Cl, CF₃ o CN.

5 En ciertas modalidades, G es, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-
10 cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-
15 fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo y 3-fluoro-4-
20 (trifluorometoxi)fenilo.

 En ciertas modalidades, G es, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-
25 fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-
30 metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 2,3-

difluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo y 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo.

5 En ciertas modalidades, G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-4-cianofenilo.

10 En una modalidad de la Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄. En modalidades particulares, R⁴ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo o isobutilo.

En una modalidad de la Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OH. En modalidades
15 particulares, R⁴ es CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH o CH₂C(CH₃)₂OH.

En una modalidad de la Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -O(alquilo C₁-C₃). En una modalidad particular, R⁴ es CH₂CH₂OCH₃.

En una modalidad de la Fórmula I, R⁴ es alquilo
20 C₁-C₄ opcionalmente sustituido con F. En modalidades particulares, R⁴ es CH₂CF₃, CH₂CH₂F o CH₂CHF₂.

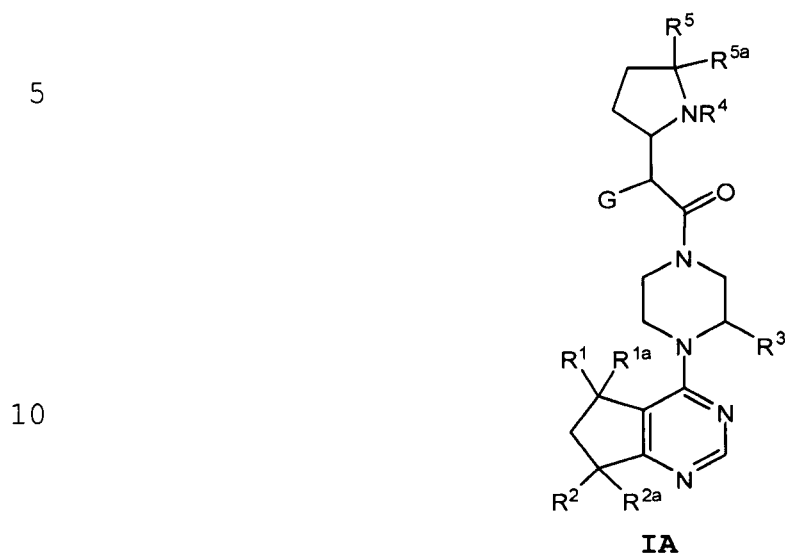
En una modalidad de la Fórmula I, R⁴ es ciclopropilmetilo.

En una modalidad de la Fórmula I, R⁴ es un
25 heterociclo de 4 a 6 miembros. En una modalidad particular, R⁴ es un heterociclo de 6 miembros. En una modalidad adicional, R⁴ es un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno. En una modalidad adicional, R⁴ es tetrahidropiranilo.

30 En una modalidad adicional, R⁴ es tetrahidropiran-4-ilo.

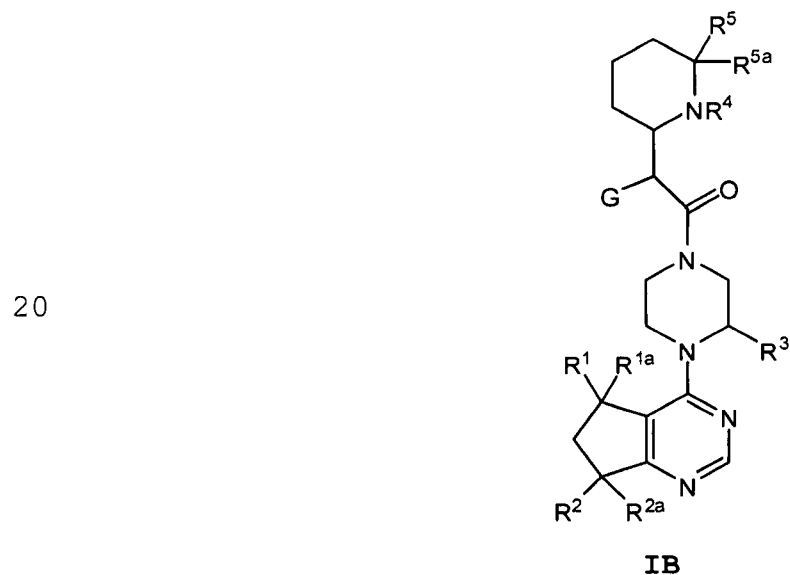
En otra modalidad de la Fórmula I, R^4 es H.

En una modalidad de la Fórmula I, j es 1. Cuando j es 1, la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula IA:



En otra modalidad de la Fórmula I, j es 2. Cuando j es 2, la Fórmula I tiene la estructura de la

15 Fórmula IB:

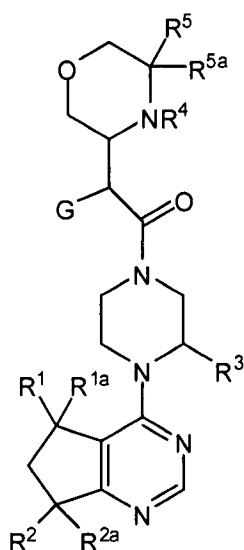


25 En otra modalidad de la Fórmula I, j es 2 y el carbono en anillo j opuesto a NR^4 puede reemplazarse con un heteroátomo O. Esta modalidad de la Fórmula I se muestra a continuación como la Fórmula IC:

30

5

10

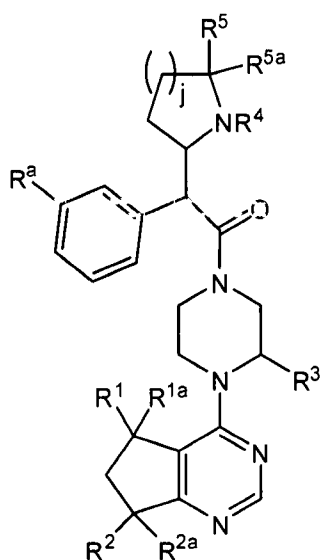


IC

En otra modalidad de la Fórmula I, G es fenilo 3-sustituido. Esta modalidad de la Fórmula I se muestra a continuación como la Fórmula II:

15

20



25

II

en donde R¹, R¹ᵃ, R², R²ᵃ, R³, R⁴, R⁵, R⁵ᵃ, Rᵃ y j, son como se define en la presente.

En ciertas modalidades de la Fórmula II, Rᵃ es halógeno o CF₃.

30

En ciertas modalidades, los compuestos de la Fórmula I excluyen los compuestos de la Fórmula II.

En ciertas modalidades, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" que, a menos que se indique de otra manera, incluye sales que retienen la efectividad biológica del ácido o base libre correspondiente del compuesto especificado y no son biológicamente, o de otra manera, indeseables.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen también otras sales de tales compuestos, que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar los compuestos de la Fórmula I y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de la Fórmula I.

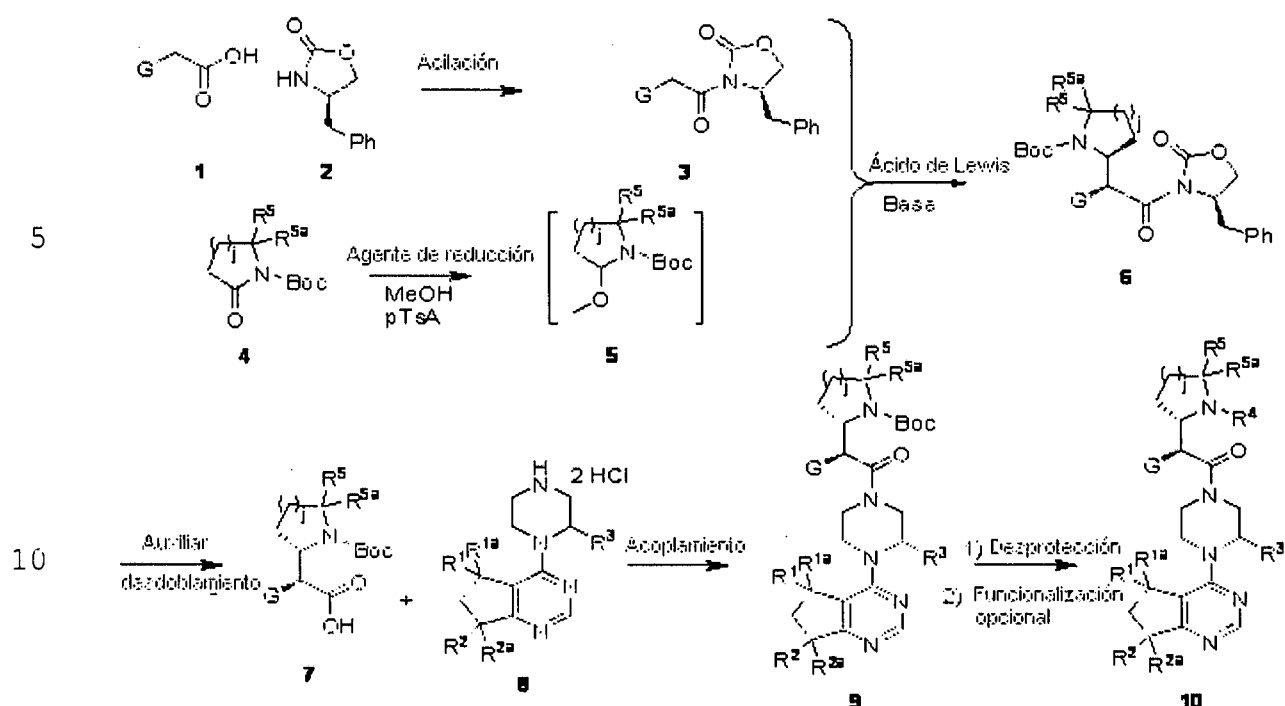
SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante vías sintéticas que incluyen procesos análogos a los muy conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de inicio se encuentran generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemicals (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente utilizando métodos muy conocidos para los expertos en la técnica (e.g., preparados por medio de los métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis (Reactivos para la síntesis orgánica), v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl., ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (disponibles también mediante la base de datos en línea Beilstein).

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse

solos o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo, de 5 a 1,000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento de
5 'separación y mezcla' combinatorial o mediante síntesis paralelas múltiples utilizando química ya sea de fase de solución o de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se
10 proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la Fórmula 1, o sales de los mismos.

Para propósitos ilustrativos, los Esquemas 1 a 8, muestran métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención así como los intermediarios clave.
15 Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos abajo. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan en los Esquemas y se
20 tratan a continuación los materiales de inicio y reactivos específicos, otros materiales de inicio y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos
25 abajo pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción utilizando química convencional muy conocida por los expertos en la técnica.



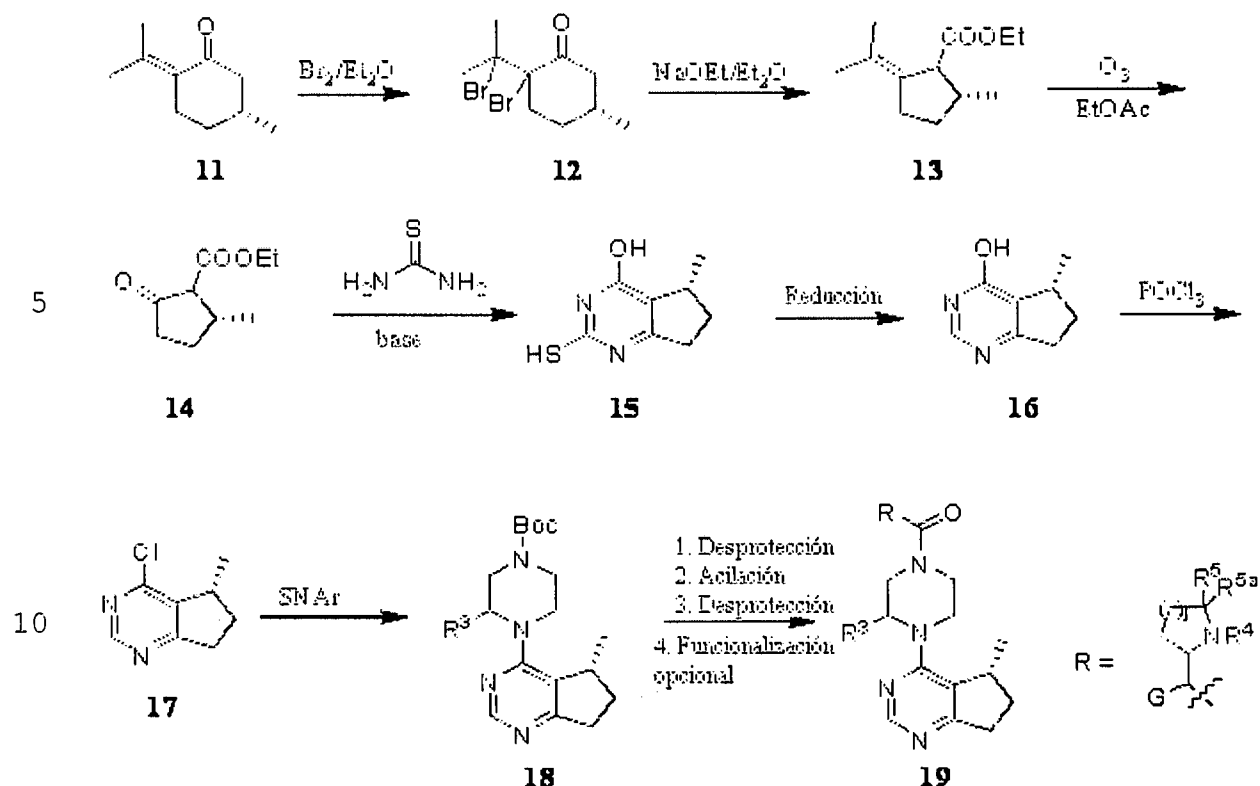
El Esquema 1 muestra un método para preparar los compuestos de la Fórmula general 10. La condensación de un ácido fenil acético apropiadamente sustituido (1) con un auxiliar quiral (e.g., una oxazolidinona de Evans (2)) puede llevarse a cabo utilizando un cloruro ácido tal como cloruro de pivaloilo, como agente de activación, en presencia de una base de amina terciaria tal como la base de Hunig. La reducción del lactam (4) con un agente de reducción (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio ("DIBAL-H") de -78°C a 25°C) y el templado con metanol en presencia de un ácido tal como el ácido p-toluenosulfónico ("pTsA") produce el metoxiheterociclo intermediario (5). La condensación de (3) y (5) puede lograrse utilizando un ácido Lewis apropiado y una base suave (e.g., tetracloruro de titanio y diisopropiletilamina) para formar un heterociclo 2-sustituido (6). Es posible que sea necesario llevar a cabo esta reacción a baja temperatura (e.g., -100°C a 0°C) para obtener una diastereoselectividad

aceptable en la reacción. La hidrólisis del auxiliar quiral utilizando una base (e.g., LiOH, H₂O₂) de 0°C a 50°C, produce el ácido carboxílico (7). Un análogo totalmente elaborado puede sintetizarse acoplando un ácido (7) al intermediario de piperazina (8) utilizando condiciones de formación de unión de péptido (e.g., hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio ("HBTU"), N,N-diisopropiletilamina ("DIEA") de 0°C a 50°C). La desprotección del compuesto (9) utilizando ácido anhidro (e.g., HCl en dioxano) produce la amina libre. Si se desea, la aminación reductiva de esta amina (utilizando un aldehído y un agente de reducción (e.g., NaBH(OAc)₃)), la alquilación o la acilación bajo condiciones estándar, permite la preparación de la amina terciaria (10).

El uso de un auxiliar quiral alternativo, una estereoquímica del auxiliar de Evans o condiciones/reactivos de reacción diferentes, pueden conducir a estereoisómeros alternos del producto que va a aislarse, proporcionando una ruta general hacia estereoquímicas alternativas absolutas del compuesto 6.

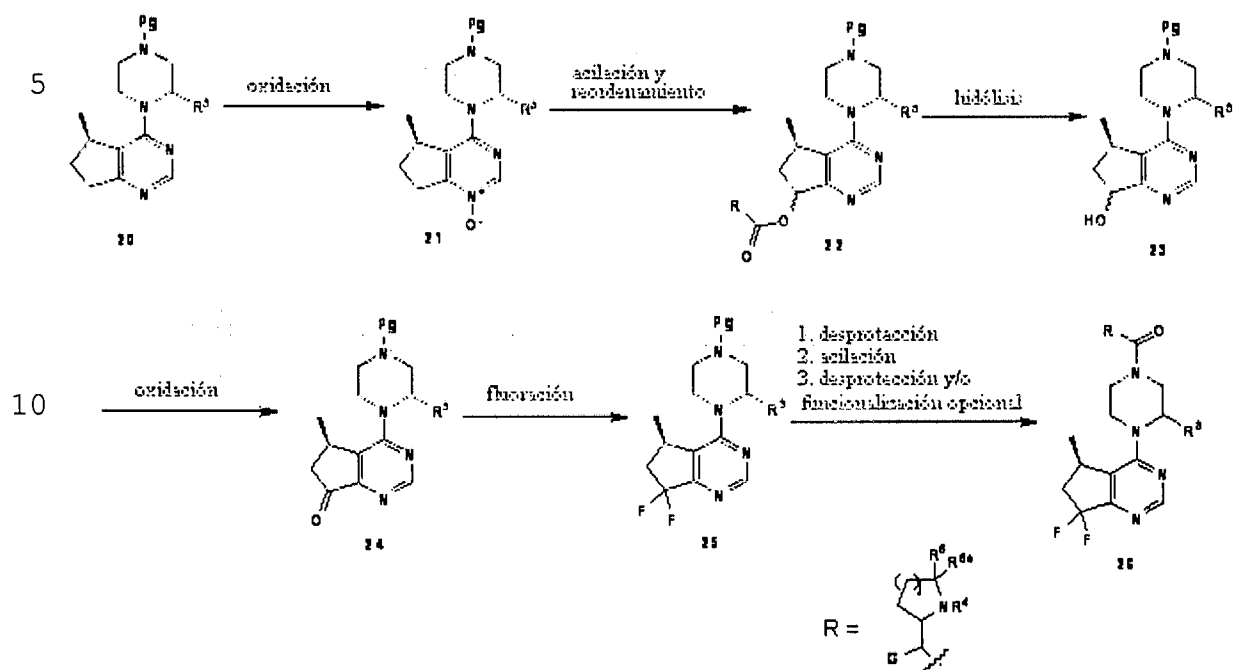
25

30



El Esquema 2 muestra un método para preparar los compuestos 19 de la Fórmula I, en donde R^2 , R^{2a} , y R^1 , son hidrógeno y R^{1a} es metilo. De acuerdo con el Esquema 1, el intermediario 13 puede prepararse mediante la brominación de (+)-pulegona 11 para proporcionar el di-bromuro 12, seguido por el tratamiento del di-bromuro 12 con una base, tal como etóxido de sodio. La ozonólisis del pulgenato 13 proporciona el cetoéster 14. El anillo de pirimidina se construye haciendo reaccionar el cetoéster 14 con tiourea en presencia de una base, tal como KOH. El grupo mercapto en la posición 2 del compuesto 15 se elimina mediante la reducción con un catalizador tal como Ni Raney en amoníaco. La cloración de la hidroxipirimidina 16, proporciona la 4-cloropirimidina 17. La reacción del S_NAr de la cloropirimidina 17 con piperazina, proporciona el intermediario 18. Después de la desprotección del intermediario 18, la acilación de los derivados de piperazina con un aminoácido apropiadamente sustituido

seguida por la segunda etapa de desprotección y la funcionalización adicional opcional, proporciona el compuesto 19.



15

Esquema 3

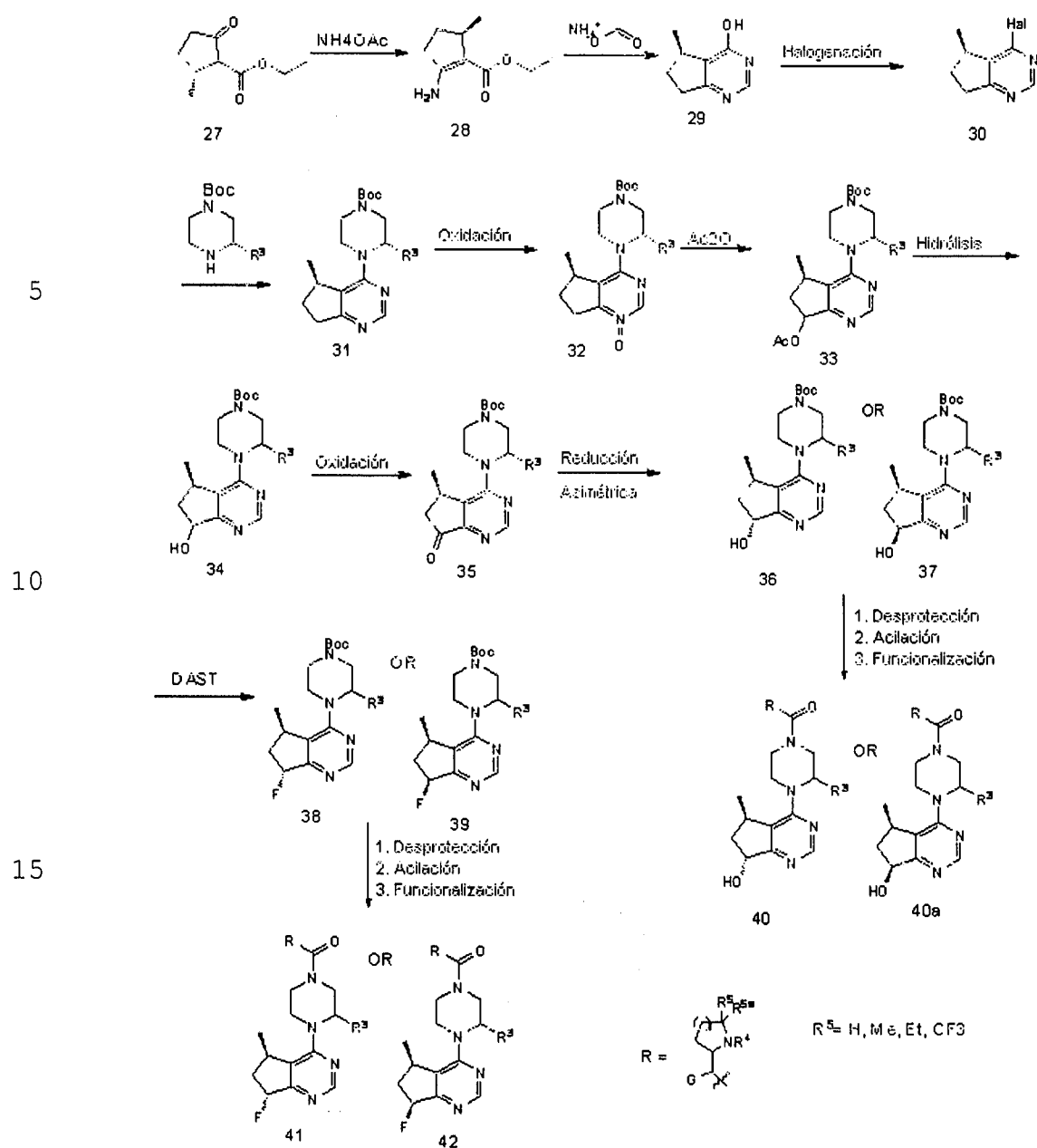
El Esquema 3 ilustra un método para preparar el compuesto 26 de la Fórmula I, en donde R^1 es metilo, R^2 y R^{2a} son F, y R^{1a} es H. De acuerdo con el Esquema 3, la oxidación del compuesto 20 (preparado de acuerdo con el método del Esquema 2), en donde Pg es un grupo de protección amina apropiado (ver Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos de protección en la síntesis orgánica), por Greene y Wuts, Wiley Interscience, tercera edición, Capítulo 7, para grupos de protección amina adecuados), utilizando un agente de oxidación apropiado tal como ácido meta-cloroperbenzoico ("m-CPBA"), Oxone, etc., a una temperatura adecuada (e.g., de 0°C a temperatura ambiente) en un solvente apropiado tal como diclorometano ("DCM") o cloroformo, proporciona el N-óxido 21, que después puede acilarse con un anhídrido apropiado, tal como anhídrido acético, y calentarse para producir una mezcla de

20

25

30

ésteres 22. La hidrólisis del éster utilizando una base acuosa tal como NaOH o LiOH, produce la mezcla de los alcoholes secundarios 23, que después puede oxidarse bajo condiciones estándar (ver *Comprehensive Organic Transformations* de Larock, para ejemplos apropiados de la oxidación de alcoholes a cetonas) para proporcionar la cetona 24. El tratamiento de 24 con un agente de fluoración tal como DAST o Doexo-Fluor, en un solvente apropiado tal como DCM o cloroformo, proporciona el compuesto gem-difluoruro 25. El retiro del grupo de protección de nitrógeno del compuesto 25 bajo condiciones apropiadas (ver *Protective Groups in Organic Synthesis* (Grupos de protección en la síntesis orgánica), por Greene y Wuts, Wiley Interscience, tercera edición, Capítulo 7), proporciona la amina desprotegida correspondiente (no mostrada). La acilación de la piperazina desprotegida utilizando un reactivo de acoplamiento estándar (ver, por ejemplo, *Principles of Peptide Synthesis* (Principios de la síntesis del péptido) por Miklos Bodanszky), en presencia o ausencia de una base de amina terciaria y en un solvente adecuado (e.g., dimetilformamida ("DMF"), DCM, cloroformo, tetrahidrofurano ("THF"), etc.), con un aminoácido apropiadamente protegido, seguida por el retiro del grupo de protección y la funcionalización adicional opcional, produce el compuesto 26.



Esquema 4

El Esquema 4 muestra un método para preparar los compuestos 40, 40a, 41 y 42. De acuerdo con el Esquema 4, la aminación del compuesto 27 utilizando un síntón de amonio, proporciona el compuesto 28. La formación de pirimidina utilizando, por ejemplo, formiato de amonio, en presencia de formamida de 50°C a 250°C y/o a alta presión, proporciona la unidad bicíclica 29. La activación del compuesto 29 utilizando, por ejemplo, POCl₃ o SOCl₂, proporciona la pirimidina activada 30. El desplazamiento de este grupo de saliente, utilizando una piperidina

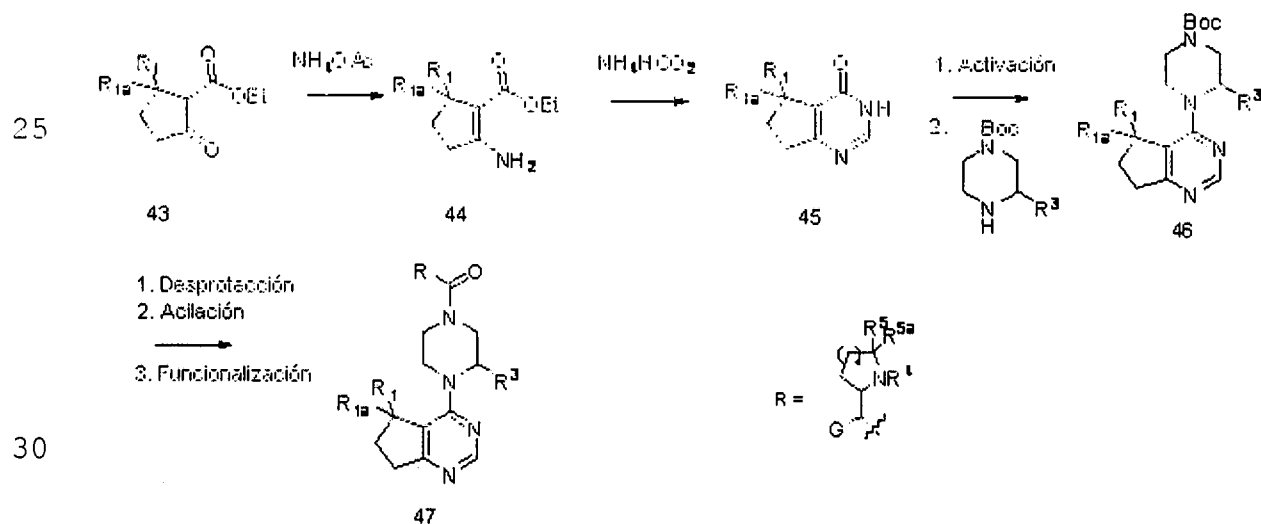
protegida/sustituida adecuada de 0°C a 150°C, proporciona la piperidina 31. La oxidación utilizando, por ejemplo, mCPBA u Oxone de -20°C a 50°C proporciona el N-óxido 32. El tratamiento con un agente de acilación (e.g., anhídrido acético) seguido por calentamiento (de 40°C a 200°C) ocasiona el reordenamiento para proporcionar el compuesto 33. La hidrólisis utilizando, por ejemplo, LiOH o NaOH de 0°C a 50°C proporciona el alcohol 34. La oxidación utilizando, por ejemplo, condiciones Swern, MnO₄ o complejo de piridina-SO₃ a las temperaturas apropiadas proporciona la cetona 35. La reducción asimétrica utilizando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador Corey-Bakshi-Shibata ("catalizador CBS") o un agente de reducción de borohidruro en presencia de un ligando quiral, da lugar a la estereoquímica ya sea (R) o (S) en el alcohol 36 o 37. Alternativamente, podría utilizarse un agente de reducción no quiral (e.g., H₂, Pd/C), permitiendo que el grupo metilo en la unidad de ciclopentano proporcione la selectividad facial y la diastereoselectividad. Si la reducción proporciona una diastereoselectividad más baja, los diastereómeros podrían separarse, por ejemplo, mediante cromatografía, cristalización o derivatización. El tratamiento del compuesto 36 o 37 con un agente de fluoración (e.g., DAST de -20°C a 100°C), da lugar a los análogos fluorados con estereoquímica invertida 38 o 39, respectivamente. Finalmente, el retiro del grupo t-butoxicarbonilo ("Boc"), utilizando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, la acilación utilizando apropiadamente un aminoácido funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (e.g., el retiro de todo grupo de

protección, la alquilación, la aminación o acilación reductiva para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 41 y 42.

Alternativamente, el retiro del grupo Boc de 36 o 37, utilizando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, la acilación utilizando apropiadamente un aminoácido funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (e.g., el retiro de todo grupo de protección, la alquilación, la aminación o acilación reductiva para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 40 y 40a.

Alternativamente, el compuesto 34 podría funcionalizarse opcionalmente y después separarse mediante técnicas cromatográficas o diastereoméricas seguido por la desfuncionalización opcional (e.g., ver Esquema 8) para proporcionar ambos compuestos 36 y 37.

En el Esquema 4, R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_4 , o R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.

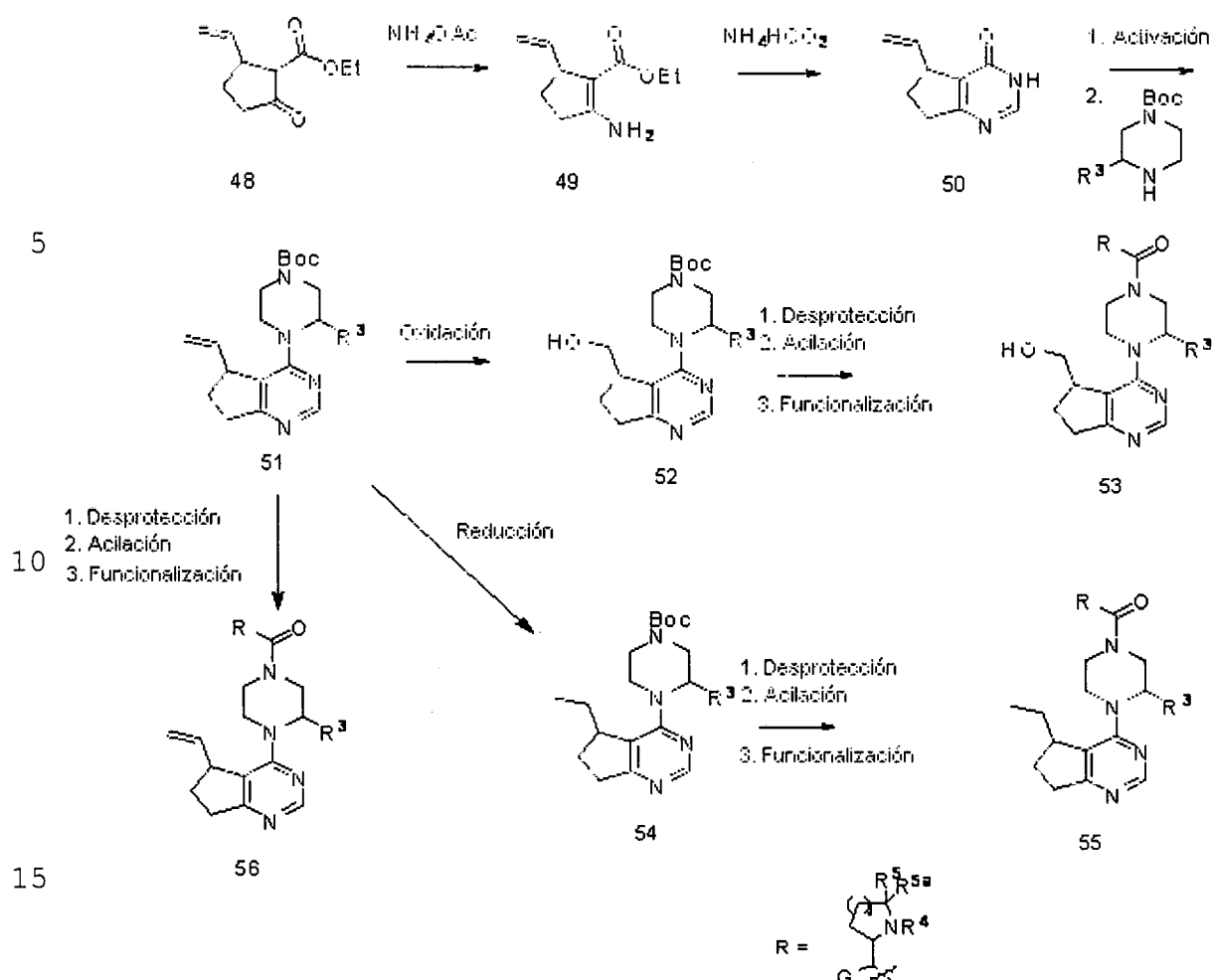


Esquema 5

El Esquema 5 muestra un método para preparar el compuesto 47. De acuerdo con el Esquema 5, la aminación del compuesto 43 utilizando un síntón de amonio, proporciona el compuesto 44. La formación de pirimidina utilizando, por ejemplo, formiato de amonio, en presencia de formamida de 50°C a 250°C y/o a alta presión, proporciona la unidad bicíclica 45. La activación del compuesto 45 utilizando, por ejemplo, POCl₃ o SOCl₂, proporciona la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo de saliente utilizando una piperidina protegida/sustituída adecuada de 0°C a 150°C, proporciona la piperidina 46. El retiro del grupo Boc utilizando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, la acilación utilizando apropiadamente un aminoácido funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (e.g., el retiro de todo grupo de protección, la alquilación, la aminación o acilación reductiva para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 47. Estos análogos pueden entonces someterse a técnicas de separación para proporcionar los enantiómeros únicos.

25

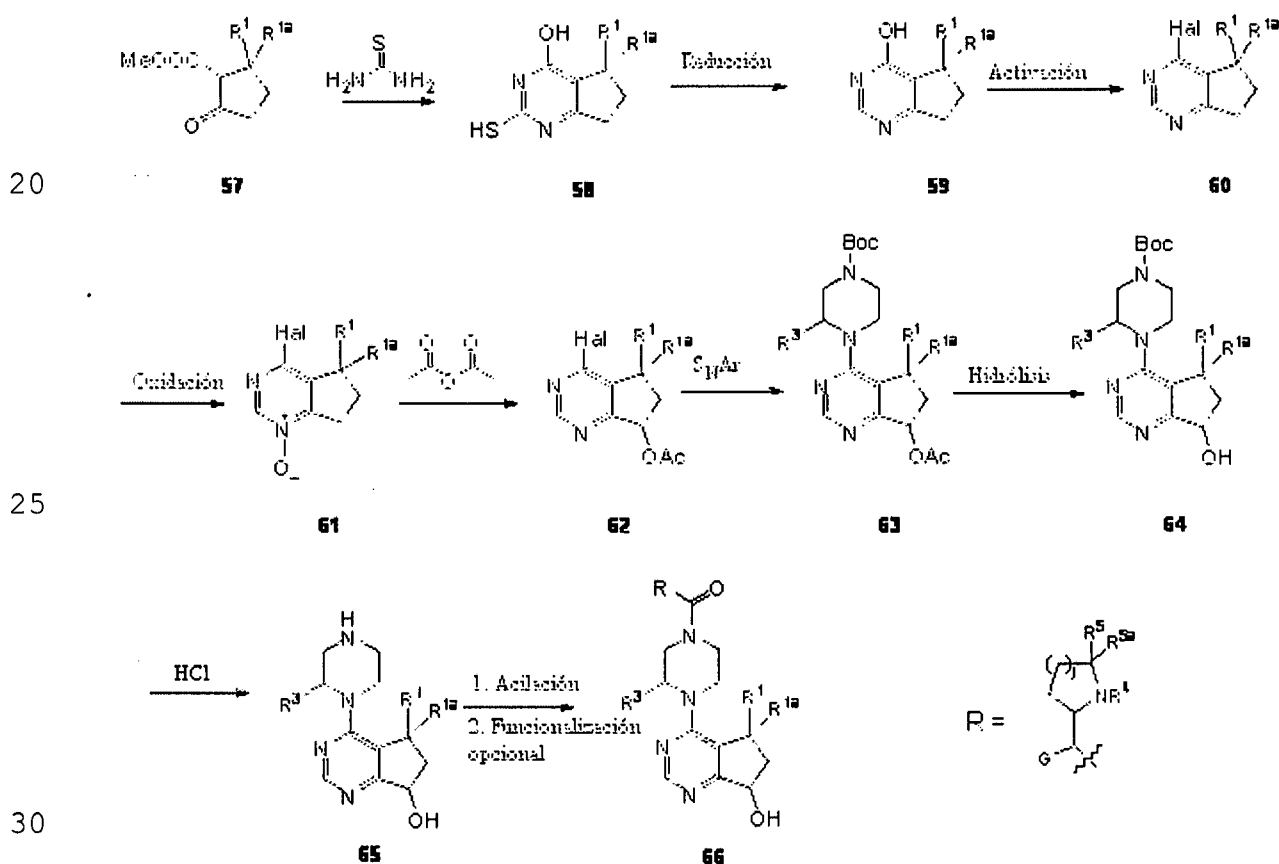
30



Esquema 6

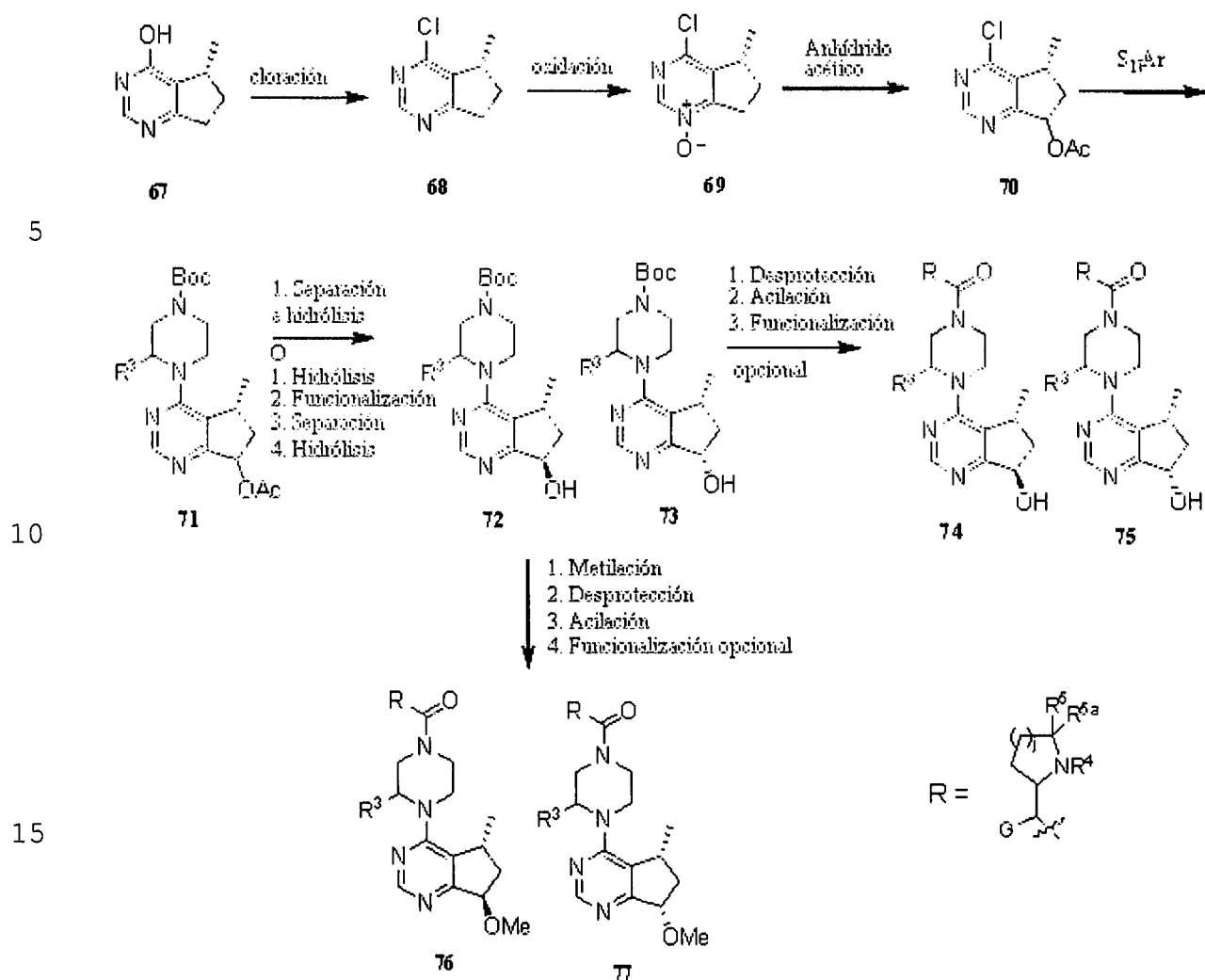
El Esquema 6 muestra un método para preparar los compuestos 53, 55 y 56, que incluye una etapa tardía de funcionalización de R^1 . De acuerdo con el Esquema 6, la aminación del compuesto 48 utilizando un síntón de amonio, proporciona el compuesto 49. La formación de pirimidina utilizando, por ejemplo, formiato de amonio, en presencia de formamida de 50°C a 250°C y/o a alta presión, proporciona la unidad bicíclica 50. La activación del compuesto 50 utilizando, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 , proporciona la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo de saliente utilizando una piperidina protegida/sustituída adecuada de 0°C a 150°C , proporciona la piperidina 51. La olefina puede dejarse intacta o

funcionalizada utilizando, por ejemplo, ozono de -100°C a -50°C , seguido por un tratamiento final reductivo (e.g., NaBH_4), que puede proporcionar el derivado de hidroximetilo 52. Alternativamente, la reducción de la olefina 5 utilizando, por ejemplo, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ de 0°C a 50°C a 1 atmósfera, da lugar al derivado de etilo 54. La subsecuente desprotección del grupo Boc utilizando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C , la acilación utilizando apropiadamente un aminoácido funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (e.g., el retiro de todo grupo de protección, la alquilación, la aminación o acilación reductiva para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 53, 55 y 56. Estos análogos pueden entonces someterse a técnicas de separación para proporcionar los enantiómeros únicos.



Esquema 7

El Esquema 7 muestra un método para preparar el compuesto 66 de la Fórmula I, en donde R^2 es OH y R^{2a} es H. La formación de pirimidina 58 puede lograrse mediante la reacción del ceto éster 57 con tiourea en presencia de una base tal como KHO en un solvente apropiado, tal como etanol. Después de la reducción del grupo mercapto del compuesto 58 bajo condiciones de reducción estándar (e.g., Ni Raney y NH_4OH) para proporcionar el compuesto 59, la hidroxipirimidina 59 puede activarse bajo condiciones estándar (e.g., $POCl_3$ en DIEA/dicloroetileno ("DCE")) para proporcionar el compuesto 60. El compuesto 60 se oxida entonces bajo condiciones estándar (e.g., m-CPBA en un solvente apropiado tal como $CHCl_3$) para proporcionar la pirimidina-óxido 61. El tratamiento de la pirimidina-óxido con anhídrido acético, proporciona el producto de reordenamiento 62. El compuesto 63 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto 62 con una piperidina apropiadamente sustituida bajo condiciones de reacción de S_NAr estándar para proporcionar el compuesto 63. El compuesto 63 se hidroliza para proporcionar el compuesto 64, que se desprotege entonces para producir el intermediario 65. La acilación de la piperazinil ciclopenta[d]pirimidina 65 con un aminoácido apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HBTU, seguida por la funcionalización opcional, proporciona el compuesto 66 de la Fórmula I.



Esquema 8

El Esquema 8 muestra un método para preparar los compuestos 74, 75, 76 y 77 de la Fórmula I, en donde R^1 es metilo y R^2 es ya sea hidroxilo o metoxi. De acuerdo con el Esquema 8, la cloración de la hidroxipirimidina 67 bajo condiciones estándar (e.g., POCl_3) proporciona la 4-cloropirimidina 68. La oxidación de la 4-cloropirimidina 68 con un agente de oxidación tal como m-CPBA o peróxido de hidrógeno, proporciona el N-óxido 69. El reordenamiento del N-óxido 69 con anhídrido acético proporciona el intermediario 70. El compuesto 70 se hace reaccionar con la piperazina deseada para proporcionar el compuesto 71.

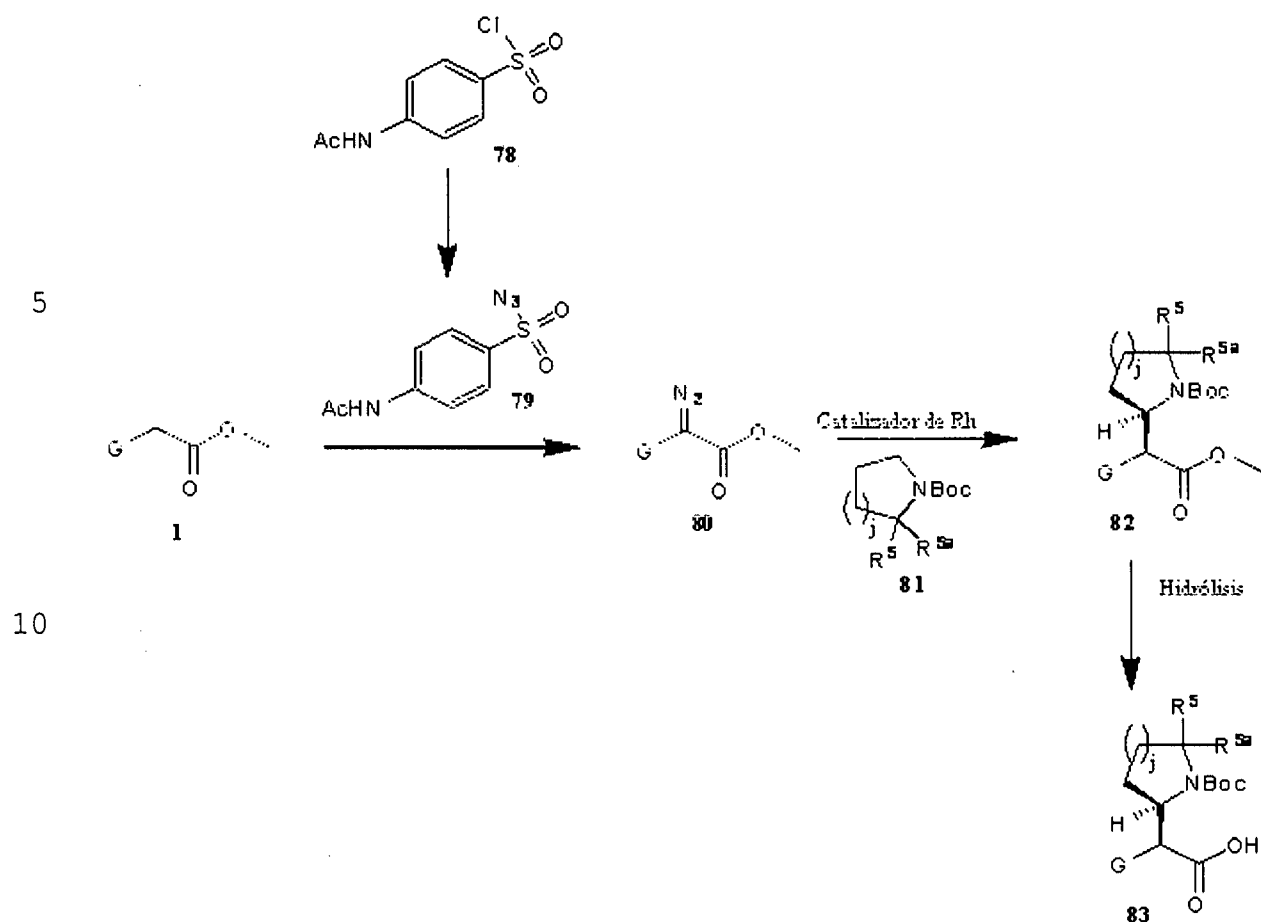
El compuesto 71 se somete a separación (e.g., HPLC con una fase estacionaria quiral) y después se hidroliza al tratamiento con una base tal como hidróxido de litio para proporcionar los compuestos 72 y 73, respectivamente. Los
5 compuestos 72 y 73 se someten entonces a desprotección (e.g., 4N de HCl/dioxano para un grupo Boc) y después se hacen reaccionar con el aminoácido apropiado y opcionalmente funcionalizado (e.g., aminación reductiva, alquilación, acilación, etc.) para proporcionar los
10 compuestos 74 y 75, respectivamente.

Alternativamente, el grupo 7-hidroxi de los compuestos 72 y 73, puede alquilarse con un reactivo de alquilación tal como haluro de alquilo (e.g., MeI) en presencia de una base tal como NaH o KOH, seguido por la
15 desprotección (e.g., 4N de HCl/dioxano para un grupo Boc); reacción con el aminoácido apropiado y opcionalmente funcionalizarse (e.g., aminación reductiva, alquilación, acilación, etc.) para proporcionar los compuestos 76 y 77, en donde R² es metoxi.

20

Alternativamente, el compuesto 71 puede hidrolizarse (e.g., una base tal como LiOH) y después funcionalizarse para facilitar la separación (e.g., cloruro de 4-nitrobenzoilo, trietilamina), separarse y después
25 hidrolizarse (e.g., una base tal como hidróxido de litio) para proporcionar los alcoholes 72 y 73.

30

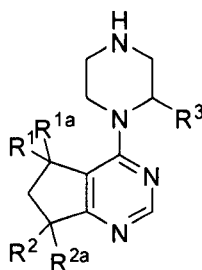


El Esquema 9 muestra un método para formar la unidad de aminoácido protegida 83, con una estereoquímica alternativa a la representada en el compuesto 7. Un éster adecuado (e.g., el compuesto 1), puede convertirse en el análogo diazo 80 mediante el tratamiento con una azida adecuada (e.g., 4-acetamidobencenosulfonil azida 79; obtenida en sí mediante el tratamiento del sulfonil cloruro 78, con azida de sodio en acetona/agua de 0°C a temperatura ambiente), por ejemplo, en presencia de una base amina (e.g., DBU) de -20°C a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto 80. Este compuesto 80 puede tratarse con una amina cíclica apropiada protegida y opcionalmente sustituida 81, en presencia del catalizador quiral de rodio (e.g., $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (Tetrakis[N-[(4-dodecilfenil)sulfonil]-(L)-prolinato)]) o catalizadores similares según se reporta, por ejemplo, en Davies, Huw ML,

et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 118, No. 29, pp. 6897-6907 (1996) y Davies, Huw ML, et al., J. Am. Chem. Soc. vol. 125, No. 21, pp. 6462-6468 (2003) a temperaturas entre -78°C y 100°C, para proporcionar el compuesto 82. Al
5 variar el ligando, su estereoquímica o la temperatura, pueden obtenerse resultados estereoquímicos o excesos enantioméricos/diastereoméricos alternativos (ver, por ejemplo, Davies, Huw ML, et al., J. Am. Chem. Soc. vol. 125, No. 21, pp. 6462-6468 (2003) y las referencias citadas
10 en la misma). La hidrólisis subsecuente utilizando, por ejemplo, hidróxido de litio, en un sistema de solvente acuoso-orgánico (e.g., H₂O/THF) de 0°C a temperatura ambiente, proporciona el ácido 83 deseado. Este puede acoplarse con cualquiera de los sistemas de núcleo-
15 piperazina (e.g., el compuesto 8) descritos en los Esquemas 1 a 8.

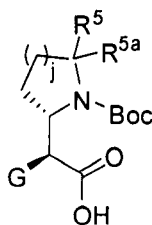
Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la Fórmula I, que comprende:

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 8:



25

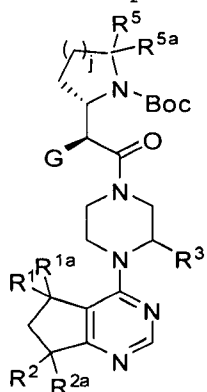
o una sal del mismo, en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a} y R³ son como se define en la presente, con un compuesto de la fórmula 7:



30

en donde R^5 , R^{5a} y j , son como se define en la presente para preparar un compuesto de la Fórmula 9:

5



10

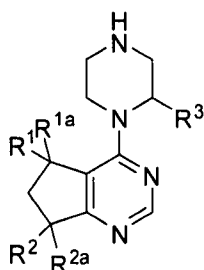
- (b) desproteger el compuesto de la fórmula 9: y
(c) opcionalmente, funcionalizar el compuesto de la Fórmula 9 para preparar un compuesto de la Fórmula I.

Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la Fórmula I, que comprende:

15

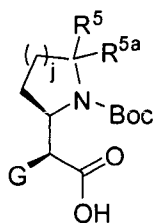
- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 8:

20



o una sal del mismo, en donde R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} y R^3 son como se define en la presente con un compuesto de la fórmula 83:

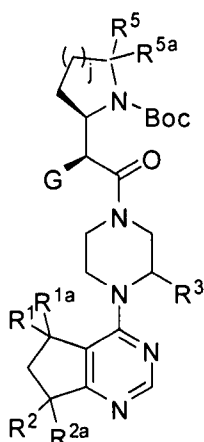
25



en donde R^5 , R^{5a} y j , son como se define en la presente para preparar un compuesto de la Fórmula 84:

30

5



- (b) desproteger el compuesto de la Fórmula 84; y
 10 (c) opcionalmente, funcionalizar el compuesto de la Fórmula 84 para preparar un compuesto de la Fórmula I.

Al preparar los compuestos de la Fórmula I, puede ser necesaria la protección de las funcionalidades remotas (e.g., aminas primarias o secundarias, etc.) de los
 15 intermediarios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos de protección de amino (NH-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC),
 20 benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por el experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos de protección y su uso, ver T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,
 25 John Wiley & Sons, New York, 1991.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos, en
 30 consecuencia, pueden producirse como los estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A

menos que se indique de otra manera, la descripción o el nombre de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones, pretende incluir tanto los enantiómeros como los diastereómeros individuales y mezclas, racémicas u
5 otras, de los mismos. Por consiguiente, esta invención incluye también todos tales isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, e.g., puntos de
10 fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

Puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno del otro y/o de los materiales de inicio. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas, se
15 separan y/o se purifican (en adelante se separan) al grado deseado de homogeneidad, mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican la extracción multifases, la cristalización a partir de un solvente o de una mezcla de solventes, la destilación,
20 sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo, fase reversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida a alta, media y baja presión; pequeña escala
25 analítica; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía de preparación de capa delgada o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa delgada a pequeña escala e instantánea. El experto en la técnica aplicará las técnicas que es más probable que logren la separación
30 deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en

sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico químicas mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden
5 separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (e.g., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (e.g.,
10 hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna quiral de HPLC.

Un solo estereoisómero, e.g., un enantiómero,
15 sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse mediante la reducción de la mezcla racémica utilizando un método tal como la formación de diastereómeros utilizando agentes de reducción ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen S. "Stereochemistry of Organic Compounds" (Estereoquímica
20 de compuestos orgánicos), John Wiley & Sons, Inc., New York., 1994; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1)
25 formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y
30 (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales.

Ver: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology" (Estereoquímica de fármacos, métodos analíticos y farmacología), Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

5 Bajo el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y lo similar, con compuestos asimétricos que contienen una
10 funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse para separarse mediante cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos quirales
15 carboxílico o sulfónico, tales como el ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

 Alternativamente, mediante el método (2), el
20 sustrato que va a reducirse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds" (Estereoquímica de compuestos orgánicos), John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos
25 diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar los compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como los derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el enantiómero puro o
30 enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica producir ésteres quirales tales como un mentil

éster, e.g., (-) mentil cloroformiato, en presencia de la base, o un éster de Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III, J. Org. Chem., (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el
5 espectro ^1H NMR por la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía normal y en fase inversa siguiendo los métodos para la separación de naftil-
10 isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111).

Mediante el método (3), la mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse mediante cromatografía utilizando una fase quiral estacionaria ("Chiral Liquid Chromatography" (Cromatografía líquida quiral) (1989) W. J.
15 Lough, Ed. Chapman y Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como la rotación
20 óptica y el dicroísmo circular.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas y todas tales formas se encuentran abarcadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de protón
25 (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como ceto-enol e isomerizaciones de imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

30 En las estructuras mostradas en la presente, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral no se

especifica, entonces todos los esteroisómeros se contemplan y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una barra sólida o una línea en guiones que representa una configuración particular, entonces el esteroisómero se especifica y se define así.

ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente apropiada para la condición que va a tratarse. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, e.g., tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, e.g., diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de volumen, y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son muy conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle, e.g., en Howard C. Ansel et al., Pharmaceutical

Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Formas de dosis farmacéutica y sistemas de suministro de fármacos) (8ª ed., 2004); Alfonso R. Gennaro et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: La ciencia y práctica de la farmacia) (20ª ed., 2000); y Raymond C. Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de excipientes farmacéuticos) (5ª ed., 2005). Las formulaciones también pueden incluir uno o más amortiguadores, agentes estabilizadores, surfactantes, 5 agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, conservadores, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, auxiliares de procesamiento, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, para 10 proporcionar una presentación elegante del fármaco (i.e., un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o auxiliar a la fabricación del producto farmacéutico (i.e., medicamento).

Una modalidad de la presente invención incluye 20 una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la 25 Fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Los compuestos de la presente invención pueden 30 utilizarse como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por la modulación

o la regulación de las proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad doble. Las condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT que pueden tratarse de acuerdo con los
5 métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

En una modalidad, dicha composición farmacéutica
10 es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmonar: carcinoma broncogénico (de
15 célula escamosa, de célula pequeña no diferenciada, de célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmonar de célula no pequeña, pulmonar de célula pequeña; (3)
20 Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estomacal (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino
25 delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto genitourinario: renal
30 (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de célula

escamosa, carcinoma de célula de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testis (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de

5 célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hepático: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Óseo:

10 sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula de retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de célula gigante maligna, osteocronfoma (exotosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma,

15 osteoma osteoide y tumores de célula gigante; (7) Sistema nervioso: craneal (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebral (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma],

20 glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: de útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumor), ovarios (carcinoma ovárico

25 [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de célula granulosa-tecal, tumores de célula Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma,

30 melanoma), vagina (carcinoma de célula transparente, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide

(rabdomiosarcoma embrional), trompas de falopio (carcinoma); (9) Hematológico: en sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, 5 mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, moles displásico nevi, lipoma, angioma, 10 dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas adrenales: neuroblastoma; (12) Mama: metastásico de mama; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavidad oral; (15) Leucemia de célula cabelluda; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros, incluyendo enfermedad metastásica refractaria; 15 sarcoma de Kaposi; síndrome Bannayan-Zonana; y enfermedad Cowden o enfermedad Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos y métodos de esta invención pueden utilizarse también para tratar enfermedades y condiciones 20 tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Chron, angiofibroma, enfermedades oculares (e.g., vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, restenosis, 25 enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, arteriosclerosis, estenosis de injerto de vena, estenosis de injerto protésico perianastomático, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a la 30 reparación de tejidos, formación de tejido de cicatrización (y puede ayudar en la cicatrización de heridas), esclerosis

múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones, particularmente infecciones bacterianas, virales, retrovirales o parasitarias (incrementando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasma, enfermedad de Parkinson, rechazo al trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero, mediadas por proteína cinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno.

En el caso del cáncer, una cantidad efectiva del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (i.e., retrasar hasta algún grado y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (i.e., retrasar hasta algún grado y preferentemente detener) la metástasis del tumor; inhibir, hasta algún grado, el crecimiento del tumor; y/o aliviar hasta algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Al grado en que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, éste puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo para el progreso de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

La cantidad de un compuesto de la Fórmula I que corresponderá a tal cantidad, variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición

de la enfermedad y su severidad, la identidad (e.g., peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero, no obstante, puede determinarse rutinariamente por el experto en la técnica.

5 Esta invención proporciona también compuestos de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT.

 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula I en la preparación de un
10 medicamento para terapia, tal como para el tratamiento o la prevención de condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

 Los compuestos de esta invención y los
15 esteroisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratamiento. En una modalidad, los compuestos de esta invención pueden emplearse solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos. Los
20 compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un compuesto anti-inflamatorio que funciona mediante un mecanismo de acción diferente. El segundo compuesto de la formulación en combinación farmacéutica o
25 régimen de dosis, tiene preferentemente actividades complementarias al compuesto de esta invención, de tal manera que no se afecten adversamente entre sí. Tales moléculas se encuentran adecuadamente presentes en combinación, en cantidades que son efectivas para el
30 propósito destinado. Los compuestos pueden administrarse conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o

por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de manera simultánea o secuencial en cualquier orden. Tal administración secuencial puede encontrarse cercana en tiempo o remota en tiempo.

5 Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech Inc/OSI Pharm.), Trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech, Inc.); bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.); Rituximab (RITUXAN®, Genentech, Inc./Biogen Idec, Inc.), Bortezomib (VELCADE®, Millenium
10 Pharm.), Fluvestrant (FASOLDEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozole (FEMARA®, Novartis), Imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorin, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth),
15 Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs.), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes de alquilación tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida, ADRIAMYCIN® (doxorubicin),
20 TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libra de cremofor) y TAXOTERE® (docetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia).

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

En otra modalidad de la invención, se proporciona
25 un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una modalidad, el kit comprende un envase que comprende un compuesto de esta invención. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo,
30 botellas, viales, jeringas, empaques de ampulas, etc. El envase puede formarse de una variedad de materiales tales

como vidrio o plástico. El envase puede contener un compuesto de esta invención o una formulación del mismo, que es efectiva para tratar la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un obturador perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

El kit puede comprender además una etiqueta o inserto de empaque en o asociado con el envase. En una modalidad, la etiqueta o insertos de empaque indican que la composición que comprende un compuesto de esta invención puede utilizarse para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por la cinasa AKT. La etiqueta o inserto de empaque también puede indicar que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos.

En ciertas modalidades, los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tales como tabletas o cápsulas. Tal kit incluye preferentemente un número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosis orientadas en el orden de su uso destinado. Un ejemplo de tal kit es un "empaque blíster". Los empaques blíster son muy conocidos en la industria del empaque y se utilizan ampliamente para formas de empaque de dosis farmacéuticas unitarias. Si se desea, puede proporcionarse un auxiliar de memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto calendario que designa los días, en el programa de tratamiento, en los cuales pueden administrarse las dosis.

De acuerdo con otra modalidad, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de esta

invención contenido en el mismo; y (b) un segundo
contenedor con una segunda formulación farmacéutica
contenida en el mismo, en donde la segunda formulación
farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para
5 tratar un trastorno mediado por la cinasa AKT.
Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender
además un tercer envase que comprende un amortiguador
farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática
para inyección (BWFI), salina amortiguada con fosfato,
10 solución de Ringer y solución de dextrosa. Éste puede
incluir además otros materiales deseables desde un punto de
vista comercial y del usuario, incluyendo otros
amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además instrucciones para
15 la administración del compuesto de esta invención y, si se
encuentra presente, de la segunda formulación farmacéutica.
Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición
que comprende un compuesto de esta invención y una segunda
formulación farmacéutica, el kit puede comprender además
20 instrucciones para la administración simultánea, secuencial
o separada de la primera y segunda composiciones
farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

En ciertas otras modalidades, en donde el kit
comprende una composición de esta invención y un segundo
25 agente terapéutico, el kit puede comprender un envase para
contener las composiciones separadas tales como una botella
dividida, o un paquete de láminas divididas, sin embargo,
las composiciones separadas también pueden encontrarse
contenidas dentro de un envase único no dividido. En
30 ciertas modalidades, el kit comprende instrucciones para la
administración de los componentes separados. La forma del

presente invención puede determinarse por medio del siguiente análisis de cinasa, que mide la fosforilación de un péptido marcado de manera fluorescente mediante AKT-1 activa humana recombinante de longitud total por medio de polarización fluorescente utilizando un kit IMAP comercialmente disponible.

Los materiales del análisis se obtienen de un kit de análisis en volumen IMAP AKT, producto #R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un amortiguador de reacción IMAP (5 x). El amortiguador de reacción IMAP diluido 1x contiene 10 mM de Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM de MgCl₂, BSA al 0.1%, NaN₃ al 0.05%. Rutinariamente se agrega DTT a una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de su uso. También se incluye el amortiguador de unión IMAP (5x), y reactivo de unión IMAP. La solución de unión se prepara como una dilución de 1:400 del reactivo de unión IMAP en 1x de amortiguador de unión IMAP.

El sustrato de AKT marcado con fluorescencia (Crosstide) tiene la secuencia (F1)-GRPRTSSFAEG. Se prepara una solución de reserva de 20 µM en 1x de amortiguador de reacción IMAP.

Las placas utilizadas incluyen un Costar 3657 (382 pozos, hecho de polipropileno y que tiene un fondo blanco en V) que se utiliza para la dilución del compuesto y para preparar la mezcla de compuesto-ATP. La placa de análisis es una Packard ProxyPlate™ -384 F.

El AKT-1 utilizado se produce a partir de AKT-1 recombinante humano de longitud total que se activa con PDK1 y MAP cinasa 2.

Para llevar a cabo el análisis, se preparan

soluciones de reserva de los compuestos a 10 mM en dimetilsulfóxido ("DMSO"). Las soluciones de reserva y el compuesto de control se diluyen en serie 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl del compuesto + 10 µl de DMSO) para
5 proporcionar series de dilución 50x sobre el rango de dosificación deseado. Enseguida, se transfieren 2.1 µl de alícuotas de los compuestos en DMSO a una placa Costar 3657 que contiene 50 µl de 10.4 µM de ATP en 1x de amortiguador de reacción IMAP conteniendo 1 mM de DTT. Después de
10 mezclar completamente, se transfieren 2.5 µl de alícuotas a una placa ProxyPlate™ -384 F.

El análisis se inicia mediante la adición de 2.5 µl de alícuotas de una solución que contiene 200 nM del sustrato de péptido marcado de manera fluorescente y 4 nM
15 de AKT-1. La placa se centrifuga durante 1 minuto a 1000 g y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se desactiva entonces mediante la adición de 15 µl de solución de unión, se centrifuga de nuevo y se incuba durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente
20 previo a la lectura en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización de fluorescencia.

Los compuestos de los Ejemplos 1-100 se probaron en el análisis anterior y se encontró que tienen un IC₅₀
25 menor que 1 µM.

Los compuestos de los Ejemplos 1-141 se probaron en el análisis anterior y se encontró que tienen un IC₅₀ menor que 1 µM.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

30 A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se entenderá que estos

ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un método para practicar la invención. Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para
5 preparar un número de diferentes compuestos de la invención y que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados, de acuerdo con la invención, puede llevarse
10 a cabo con éxito mediante modificaciones aparentes para los expertos en la técnica, e.g., mediante la protección apropiada de los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes a los descritos y/o efectuando modificaciones de rutina de
15 las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en la presente o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos abajo, a menos que se
20 indique de otra manera, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI, y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique de otra manera. El tetrahidrofurano
25 ("THF"), diclorometano ("DCM"), tolueno y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas selladas "Sure" y se utilizaron como se recibieron.

Las reacciones expuestas a continuación se efectuaron generalmente bajo una presión positiva de
30 nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca de otra manera) en solventes anhidros y los

matraces de reacción se adaptaron típicamente con septum de caucho para la introducción de los sustratos y reactivos mediante jeringa. Los artículos de vidrio se secaron en horno y/o se secaron con calor.

5 Los espectros ^1H NMR se registraron en un instrumento Varian operando a 400 MHz. Los espectros ^1H NMR se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (reportadas en ppm), utilizando tetrametilsilano (0.00 ppm) o solvente residual (CDCl_3 : 7.25 ppm; CD_3OD : 10 3.31 ppm; D_2O : 4.79 ppm; d_6 -DMSO: 2.50 ppm) como estándar de referencia. Cuando se reportan multiplicidades pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadruplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doble de doble), dt (doble de triple). Las 15 constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se reportan en Hertz (Hz).

Ejemplo A

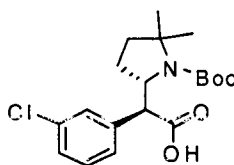


Ter-butil 4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato

Una solución de (R)-ter-butil 4-(5-metil-7-oxo- 25 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (40 mg, 0.120 mol; ver Ejemplo 3, Etapa 8) en THF (4 ml), se agregó a una solución de 1.5 M de metil litio en dietil éter (0.088 ml, 0.132 mol) a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y se 30 desactivó mediante NH_4Cl saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó

(MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice (5.0 g), eluido mediante EtOAc para proporcionar ter-butil 4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato como un sólido (29 mg, 69%). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 349.1; Tiempo de retención: 2.49 minutos.

Ejemplo B



Ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-clorofenil)acético

Etapas 1: En un matraz de 1000 ml bajo N₂, se agregó ácido 2-(3-clorofenil)acético (3.50 g, 20.51 mol) a THF seco (300 ml), y los contenidos se enfriaron a 0°C. se agregó DIEA (3.93 ml, 22.6 mol) a la solución en agitación, seguido por la adición en porciones de trimetilacetil cloruro (2.60 g, 21.5 mol). En un matraz separado, se agregó (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3.82 g, 21.5 mol) a THF seco (75 ml) y se enfrió a -78°C bajo N₂. n-BuLi (8.21 ml, 20.5 mol) se agregó a esta solución fría en agitación y todo el contenido se agitó durante 30 minutos a -78°C. Esta solución se agregó entonces lentamente al anhídrido mezclado a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas y se determinó completa mediante TLC (25% acetato de etilo/hexanos, manchado con KmnO₄). La reacción se desactivó con agua (250 ml) y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía instantánea (de 10% acetato de

etilo/hexanos a 25% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (R)-4-bencil-3-(2-(3-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1.99 g, 6.03 mol, rendimiento 29.4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37-7.20 (m, 7H), 7.14 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.28 (dd, J₁ = 16.00 Hz, J₂ = 33.97 Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.27 (dd, J₁ = 3.12 Hz, J₂ = 13.27 Hz, 1H), 2.77 (dd, J₁ = 9.37 Hz, J₂ = 13.27 Hz, 1H).

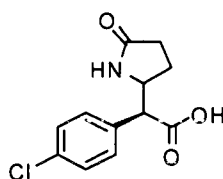
Etapla 2: Una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(3-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (0.975 g, 2.96 mol) en DCM seco (125 ml), se enfrió a -78°C y se agregó TiCl₄ (3.10 ml, 3.10 mol). DIEA (0.566 ml, 3.25 mol) se agregó a esta solución fría en agitación durante 15 minutos. Una solución de ter-butil 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.881 g, 3.84 mol) en DCM (20 ml), se agregó a la mezcla fría. La reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y después se calentó a -10°C (hielo/acetona) y se agitó durante 3 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl, se diluyó con DCM (50 ml), agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite. La TLC (10% acetato de etilo/hexanos) muestra el producto deseado a R_f 0.2. La purificación mediante cromatografía instantánea (5% acetato de etilo/hexanos - 10% acetato de etilo/hexanos), proporcionó (S)-ter-butil 5-((S)-2((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.98 g, 1.86 mol, rendimiento 62.9%). HPLC, 254 nm, pureza 100%, tiempo de retención = 3.86 minutos.

Etapla 3: Se agregó H₂O₂ al 30% (0.447 ml, 4.65 mol) a una solución de LiOH-H₂O (0.156 g, 3.72 mol) en

THF/agua (75 ml, 2:1) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se enfrió a 0°C y se trató con (S)-ter-butil 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.98 g, 1.9 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó entonces a 0°C durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a 0°C, se trató con 1M de Na₂SO₃ (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La porción acuosa se acidificó con HSO₄ (s) a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, se extrajo con DCM/MeOH (3 x 100 ml; 10:1) y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-clorofenil)acético (0.330 g, 0.897 mol, rendimiento 48.2%). LC/MS, tiempo de retención = 3.59 minutos, (APCI+) m/z = 284 [M+H, -100 amu, (boc)].

20

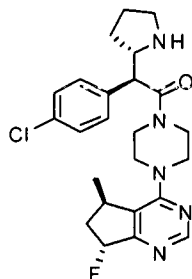
Ejemplo C



Ácido (2S)-2-(4-clorofenil)-2-(5-oxopirrolidin-2-il)acético

25 El ácido (2S)-2-(4-clorofenil)-2-(5-oxopirrolidin-2-il)acético puede prepararse como se describe en el Ejemplo B utilizando 5-metoxi-2-pirrolidinona (comercialmente disponible de proveedores tales como TRC Biomedical Research Chemicals de North York, Ontario, Canadá).

Ejemplo 1



5

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-pirrolidin-2-il)etanona

10 Etapla 1: Se disolvió ter-butil 4-((5R, 7S)-7-
hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)piperazina-1-carboxilato (0.843 g, 2.521 mol) en cloruro
de metileno (40 ml) y se enfrió a -20°C. La solución se
trató con DAST (0.9992 ml, 7.562 mol) y se agitó a -20°C
15 durante 100 minutos. Después de 3 horas, la reacción se
desactivó con hielo y después se calentó a temperatura
ambiente. La mezcla se separó. La fase acuosa (pH de
aproximadamente 1) se extrajo con cloruro de metileno (2 x)
y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ al 6% (2
20 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un
aceite oscuro (0.91 g). Este material se sometió a
cromatografía en SiO₂ (Biotage 40S, carga con eluyente) y
se eluyó con 2:1 de hexano/acetato de etilo ("EtOAc"). El
ter-butil 4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-
25 ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato
(0.6138 g, 72%) se recuperó limpiamente. El ter-butil 4-
((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato
(0.6138 g, 1.825 mol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se
30 enfrió a 0°C. Una solución de HCl en dioxano (11.40 ml,
45.61 mol); 4M) se agregó por goteo y después la mezcla de

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitó durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se resuspendió en MeOH y se re-concentró (3x). El residuo se disolvió en MeOH (3.7 ml) y
5 se agregó por goteo a un matraz agitándose rápidamente conteniendo éter (100 ml). El sólido se filtró bajo un manto de gas nitrógeno, se lavó con éter y se secó bajo gas nitrógeno para proporcionar diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-
10 ciclopenta[d]pirimidina como un sólido (539 mg, 96%).
LC/MS (APCI)+ m/z 237.2.

Etapa 2: Se combinaron ácido 2-(4-clorofenil)acético (20.00 g, 117.2 mol) y (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (10.39 g, 58.62 mol) en tolueno (100
15 ml). Se agregó trietilamina (32.68 ml, 234.5 mol) y la solución se calentó a 80°C. Una solución de pivaloil cloruro (14.42 ml, 117.2 mol) en tolueno (25 ml) se agregó por goteo. Después de la adición, la mezcla se calentó a
20 con 2N de HCl (2 x), agua, Na₂CO₃ al 5% (2 x), NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta un sólido (aproximadamente 10 g). El sólido crudo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 4:1 de hexano/acetato de etilo. Se recuperó la (R)-4-bencil-3-(2-
25 (4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona como un sólido (15.4 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34-7.26 (m, 7H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 4H), 3.26 (dd, J₁ = 2.9, J₂ = 13.2, 1H), 2.76 (dd, J₁ = 9.3, J₂ = 13.2 1H).

30 Etapa 3: Se disolvió ter-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato (12.33 g, 66.57 mol) en Et₂O (60 ml) y se

kit es particularmente ventajosa cuando se administran preferentemente componentes separados en diferentes formas de dosis (e.g., oral y parenteral), en diferentes intervalos de dosificación o cuando el médico que prescribe
5 desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Por consiguiente, un aspecto adicional de esta invención proporciona un kit para tratar un trastorno o enfermedad mediada por cinasa AKT, en donde dicho kit
10 comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) instrucciones para su uso.

En ciertas modalidades, el kit comprende además
15 (c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para tratar un trastorno o enfermedad mediada por cinasa AKT. En cierta modalidad que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit comprende
20 además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas, a un paciente que lo necesita. En ciertas modalidades, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas se encuentran contenidas en
25 envases separados. En otras modalidades, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas se encuentran contenidas en el mismo envase.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su
30 uso en mamíferos, también son útiles cuando se requiere el control de las proteína cinasas AKT, tirosina cinasas,

serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad doble. Por tanto, son útiles como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La actividad de los compuestos de esta invención puede probarse para proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de especificidad doble in vitro, in vivo o en una línea celular. Los análisis in vitro incluyen análisis que determinan la inhibición de la actividad de cinasa. Los análisis in vitro alternados cuantifican la capacidad del inhibidor para enlazarse a cinasas y pueden medirse ya sea mediante el radiomarcado del inhibidor previo al enlace, aislando el complejo de inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de la radiomarca enlazada, o llevando a cabo un experimento de competencia en donde se incuban nuevos inhibidores con radioligandos conocidos. Estos y otros análisis in vivo y en cultivo celular útiles son muy conocidos por los expertos en la técnica.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción se ha producido solamente a modo de ejemplo y que numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes pueden realizarse por los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, como se reivindica a continuación en la presente.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

30

Análisis de Cinasa AKT-1

La actividad de los compuestos descritos en la

enfrió a -78°C . La suspensión se trató por goteo con DIBAL-H (45.27 ml, 67.90 mol) [1.5 M en tolueno], y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con un baño y se agitó
5 durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.075 g) en MeOH (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión blanca se concentró al vacío hasta un sólido
10 blanco. Este se re-suspendió en una mezcla de sal de Rochelle (0.5 N) y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al
15 vacío para proporcionar un aceite. Una solución de cloruro de titanio (IV) (10.007 ml, 10.007 mol) [1M en tolueno] se enfrió a 0°C y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3.000 g, 9.0970 mol) disuelta en diclorometano (20 ml). Después de 5
20 minutos, se agregó diisopropiletilamina (1.7430 ml, 10.007 mol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C después se enfrió a -20°C . Se agregó una solución de ter-butyl 2-metoxipirrolidina-1-carboxilato (2.5549 g, 13.646 mol) disuelto en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó
25 a -20°C durante 75 minutos. La mezcla se desactivó con NH_4Cl saturado (aproximadamente 100 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Después de la separación, la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x), se secaron
30 sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El aceite recuperado se sometió a cromatografía sobre SiO_2 eluyendo

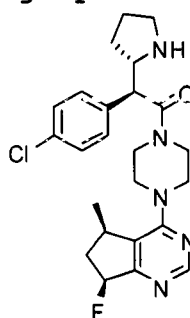
con 8:1 de hexanos/acetato de etilo. Se recuperó (S)-ter-butil 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato como una espuma pegajosa (1.8 g, 40%). MS (APCI+) [M+Na] 521.1.

5 Etapla 4: Se agregó hidrato de hidróxido de litio (0.04709 g, 1.122 mol) a una solución de THF/agua (3:1, 19 ml) y se agitó hasta disolverse. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con peróxido de hidrógeno al 30% (0.2314 ml, 2.244 mol) y se agitó durante 10 minutos. Se agregó una
10 solución de (S)-ter-butil 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (0.280 g, 0.5611 mol) en THF (2 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La cromatografía de capa delgada ("TLC") no mostró mucho
15 progreso, en consecuencia. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de 1.5 M de Na₂SO₃ (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se separó. La porción acuosa
20 se lavó (2 x) con Et₂O, después se ajustó a un pH de 1 con 3N de HCl. La porción acuosa se extrajo (3 x) con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta un aceite espeso que se
25 solidificó lentamente (0.15 g, 81%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

30 Etapla 5: Se combinó diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidina (0.050 g, 0.16 mol) con ácido (S)-
2-((S)-1-ter-butoxicarbonil)pirimidin-2-il)-2-(4-
clorofenil)acético (0.055 g, 0.16 mol) en diclorometano (10
ml). Se agregó diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.57 mol) y
5 HBTU (0.061 g, 0.16 mol) y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 1 hora. El solvente se retiró mediante
concentración al vacío y el residuo se purificó mediante
cromatografía de columna sobre SiO₂ eluyendo con 2:1
hexanos/acetato de etilo. El producto se disolvió en
10 dioxano (1 ml) y se trató con una solución de 4M de HCl en
dioxano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente
durante 2 horas, la mezcla se concentró al vacío para
producir clorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-
7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
15 il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (0.060 g,
rendimiento 81%). MS (APCI+) [M+H] 458.2.

Ejemplo 2



20

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
25 ((S)-pirrolidin-2-il)etanona

25

Etapas 1: Se disolvió ter-butil 4-((5R,7R)-7-
hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)piperazina-1-carboxilato (1.190 g, 3.558 mol) en cloruro
de metileno (55 ml) y se enfrió a -20°C. La solución se
30 trató con DAST (1.410 ml, 10.69 mol) y se agitó a -20°C
durante 1 hora. La reacción se desactivó con hielo y

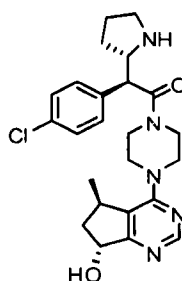
después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado y se separó. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta un aceite. Este aceite se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (Biotage 40S, carga con cloruro de metileno) después se eluyó con 2.5% de MeOH/DCM, después 3.5% de MeOH/DCM. Las fracciones mezcladas se concentraron, y el material se re-cromatografió sobre SiO_2 (Biotage 40S, carga con DCM) y se eluyeron con 2 hexano/EtOAc. El producto se recolectó como un aceite para proporcionar ter-butil 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0.725 g, 61%). LCMS (APCI+) m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rf 3.13 minutos.

Etapas 2: Se disolvió ter-butil 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0.725 g, 2.155 mol) en dioxano (5 ml) y se enfrió a 0°C . Se agregó por goteo una solución de HCl en dioxano (13.47 ml, 53.88 mol; 4M). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se había formado un precipitado blanco después de 8 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se re-suspendió en MeOH y se re-concentró (3 x). El residuo se disolvió en MeOH (aproximadamente de 2 a 3 ml) y se agregó por goteo a un matraz agitándose rápidamente conteniendo éter (80 ml). El sólido blanco se filtró bajo un manto de gas nitrógeno y se secó bajo gas nitrógeno para proporcionar diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina como un sólido blanco (555 mg, 83%). LCMS (ESI+) m/z 237.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rf: 1.70 minutos.

Etapa 3: Se preparó diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0.66 g, 89%). MS (APCI+) [M+H] 458.2.

Ejemplo 3

10



15 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-pirrolidin-2-il)etanona

Etapa 1: Etil pulgenato (130 g, 662 mol) en EtOAc (900 ml) se enfrió a -78°C utilizando un baño de hielo seco-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonolisis hasta que la reacción de volvió de color púrpura. En este punto, la generación de ozono cesó y la reacción se retiró del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se hizo amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La solución se enfrió a 0°C y se agregó en porciones polvo de Zn (65 g, 993 mol) durante 30 minutos. La reacción se dejó agitar entonces durante 2 horas en cuyo punto la mezcla de reacción se filtró a través de un parche de celita para retirar el polvo de zinc. El ácido acético se neutralizó a un pH de 7 con NaOH acuoso y NaHCO₃ y se

extrajo con éter (3 x 800 ml). Los orgánicos combinados se secaron con salmuera, MgSO_4 y se concentraron para proporcionar (2R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato como un líquido café (107 g, 95%).

5 Etapla 2: Se agregó acetato de amonio (240.03 g, 3113.9 mol) a una solución de (R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (106.0 g, 622.78 mol) en MeOH (1.2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas, después de lo
10 cual se completó a juzgar por la TLC y la HPLC. La mezcla de reacción se concentró para retirar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H_2O , una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar (R)-etil 2-amino-5-
15 metilciclopent-1-enocarboxilato (102 g, rendimiento 97%) como un aceite naranja. LC/MS (APCI+) m/z 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 3: Una solución conteniendo (R)-etil 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato (161.61 g, 955.024 mol) y formiato de amonio (90.3298 g, 1432.54 mol) en
20 formamida (303.456 ml, 7640.19 mol) se calentó a una temperatura interna de 150°C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se transfirió a un matraz único de 2 l extraído. El exceso de formamidina se retiró mediante destilación a alto vacío. Una vez que la
25 formamidina dejó de salir, el aceite restante en el contenedor fijo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron. El aceite
30 resultante se disolvió en DCM mínimo, y esta solución se agregó, utilizando un embudo de separación, a una solución

de éter agitada (aproximadamente 5 volúmenes de éter contra
solución de DCM), ocasionando la formación de algún
precipitado. Este precipitado se retiró mediante
filtración a través de un embudo de fritas media que se
5 enjuagó con éter y se desechó. El filtrado se concentró,
la trituración a partir del éter se repitió dos veces más y
después se secó en una línea a alto vacío para proporcionar
(R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol
(93.225 g, rendimiento 65.00%) como un sólido pastoso.
10 LC/MS (APCI-) m/z 149.2.

Etapa 4: POCl₃ puro (463.9 ml, 5067 mol) se
agregó lentamente mediante un embudo de adición a una
solución a 0°C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152.2 g, 1013 mol) en DCE (1.2
15 l). Después de completar la adición, la mezcla de reacción
se calentó a temperatura ambiente, después se calentó a
reflujo y se agitó durante 70 minutos. La reacción se
completó según se determinó por la HPLC. La mezcla de
reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de
20 POCl₃ se desactivó en 4 porciones como sigue: La mezcla de
reacción se transfirió a un embudo de separación y se
sumergió en un vaso de precipitado conteniendo hielo y
solución de NaHCO₃ saturada enfriada en un baño de hielo.
Una vez completada la adición de cada porción de la mezcla
25 de reacción, la mezcla templada se agitó durante 30 minutos
para asegurar la destrucción completa del POCl₃ previo a su
transferencia al embudo de separación. La mezcla se
transfirió al embudo de separación y se extrajo dos veces
con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se
30 filtraron y se concentraron. El crudo se purificó sobre
gel de sílice como sigue: el gel de sílice (1 kg) se mezcló

en 9:1 hexano: acetato de etilo sobre un embudo fritado de 3 l, el sílice reposó bajo vacío, y se completó con arena. El crudo se cargó con una mezcla de DCM/hexano y el compuesto se eluyó utilizando matraces Sidearm de 1 l bajo vacío. Los altos subproductos Rf se eluyeron primero, después el (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104.4 g, rendimiento 61.09%) como un aceite. Se agregó trietilamina (93.0 ml, 534 mol) y ter-butil piperazina-1-carboxilato (34.8 g, 187 mol) a una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30.0 g, 178 mol) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se agitó durante la noche (17 horas), después de lo cual se concentró en un rotavap. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó en gel de sílice eluyendo primero con 2:1 de hexanos: acetato de etilo hasta que el producto se eluyó limpiamente, después un gradiente de 1:1 a 1:5 de DCM:acetato de etilo, para proporcionar (R)-ter-butil 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (42.0 g, rendimiento 74.1%) como un polvo. LC/MS (APCI+) m/z 319.1 [M+H]⁺.

Etapas 5: Se agregó en porciones m-CPBA max. sólido al 77% (23.9 g, 107 mol) a una solución a 0°C de (R)-ter-butil 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (20.0 g, 62.8 mol) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La HPLC se observó similar después de 7.5 horas. La mezcla de reacción se

enfrió a 0°C, después se agregó NaHCO₃ (13.2 g, 157 mol) y otros 0.5 equivalentes de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó una solución de Na₂S₂O₃ (29.8 g, 188 mol) en H₂O (50 ml) por goteo mediante un embudo de adición. Esto seguido por una solución de Na₂CO₃ (24.6 g, 232 mol) en H₂O (70 ml) mediante el embudo de adición (la mezcla se volvió homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

Etapas 6: Se agregó Ac₂O (77.0 ml, 816 mol) al N-óxido (21.0 g, 62.8 mol) de la etapa 5. La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno en un baño de arena a 90°C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró el exceso de anhídrido acético mediante evaporación giratoria. El aceite resultante se disolvió en DCM, el cual se vació después cuidadosamente en Na₂CO₃ saturado con hielo. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar (5R)-ter-butyl 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (23.6 g, 100%) como una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 377.1 [M+H]⁺.

Etapas 7: Se agregó LiOH-H₂O (6.577 g, 156.7 mol) a una solución a 0°C de (5R)-ter-butyl 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (23.6 g, 62.69 mol) en 2:1 de THF:H₂O (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante

10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La LC/MS se observó igual a las 3 horas y a las 4.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se agregó NH₄Cl saturado a la mezcla. La mezcla se agitó durante 5 minutos y la mayor parte del THF se retiró mediante evaporación giratoria. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se lavó en Biotage 65 M: 4:1 de DCM:acetato de etilo, después un gradiente de 1:1 a 1:4 de DCM:acetato de etilo. Una vez que el producto se eluyó se lavó entonces con acetato de etilo a través de la columna. Después, 30:1 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto (8.83 g). Las fracciones mezcladas se lavaron de nuevo con Biotage 40 M utilizando las mismas condiciones para proporcionar otros 2.99 g los cuales proporcionaron un rendimiento combinado de (5R)-ter-butil 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (11.82 g, rendimiento 56.38%) como una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

20 Etapla 8: Una solución de DMSO (5.45 ml, 76.8 mol) en DCM (50 ml) se agregó por goteo mediante un embudo de adición a una solución a -78°C de oxalil cloruro (3.35 ml, 38.4 mol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos y después una solución de (5R)-
25 ter-butil 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (9.17 g, 27.4 mol) en DCM (80 ml) se agregó lentamente mediante el embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó otra hora a -78°C después de lo cual se agregó trietilamina pura
30 (18.0 ml, 129 mol) a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente y después se

agitó durante 30 minutos. se agregó H₂O. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó sobre gel de sílice (Biotage 65 M); la
5 columna se lavó con ca. 800 ml, 4:1 de DCM:EtOAc, después un gradiente a 1:1 de DCM:acetato de etilo hasta la elución del producto, después 1:4 de DCM:EtOAc eluyó el producto para proporcionar (R)-ter-butil 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-
10 carboxilato (7.5 g, rendimiento 82.3%) como una espuma. La espuma se concentró (3 x) a partir de DCM:hexanos, lo cual proporcionó una espuma. HPLC > 95% de área. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

Etapla 9: Se agregó trietilamina (4.33 ml, 31.1
15 mol; desgasificada con nitrógeno 30 minutos previo a su uso) y ácido fórmico (1.36 ml, 36.1 mol; desgasificado con nitrógeno 30 minutos previo a su uso) a una solución de (R)-ter-butil 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (9.75
20 g, 29.3 mol) en DCM (210 ml, desgasificado con nitrógeno 30 minutos previo a su uso). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se agregó un catalizador de Ru (0.0933 g, 0.147 mol). La reacción se agitó bajo presión positiva de nitrógeno durante la noche (18 horas). La mezcla de
25 reacción se concentró hasta secar y se secó al alto vacío. El material impuro se lavó sobre Biotage 65 M cargado con 1:1 de DCM:acetato de etilo 500 ml de lavado, después 1:4 de DCM:acetato de etilo hasta el producto (2° punto), después un gradiente a acetato de etilo puro, después 25:1
30 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron en un evaporador giratorio.

El residuo se concentró de nuevo a partir de DCM/hexanos para proporcionar una mezcla de ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (mayor) y ter-butil 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (menor) (9.35 g, rendimiento 95.3%) como una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) muestra 88% de diastereoselectividad mediante la integración de carbinol metina.

10 Etapla 10: Se agregó cloruro de 4-nitrobenzoilo (4.27 g, 23.0 mol) a una solución a 0°C de ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (7.0 g, 20.9 mol) y trietilamina (4.38 ml, 31.4 mol) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se agregó NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se lavó sobre Biotage 65 M (3:1 de hexanos:acetato de etilo cargado en crudo, después 2:1 de hexanos:acetato de etilo eluyó ter-butil 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato y algunas fracciones mezcladas). Después se eluyó ter-butil 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato utilizando 1:2 de hexanos:acetato de etilo. Las fracciones con producto se concentraron mediante evaporación giratoria para proporcionar ter-butil 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (8.55

g, rendimiento 84.5%) como una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) muestra un solo diastereómero. Las fracciones con otro diastereómero se concentraron mediante evaporación giratoria para proporcionar ter-butil
5 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0.356 g, rendimiento 3.52%) como una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

Etapla 11: Se agregó LiOH-H₂O (0.499 g, 11.9 mol)
10 a una solución a 0°C de ter-butil 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (2.30 g, 4.76 mol) en 2:1 de THF:H₂O (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El THF se
15 retiró mediante evaporación giratoria, se agregó NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1x) con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
20 dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1.59 g, rendimiento 100.0%) como una espuma. La HPLC después del procedimiento produjo > 98 área % puro. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. El ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
25 il)piperacina-1-carboxilato se preparó utilizando un método análogo.

Etapla 12: Se agregó 4M de HCl/dioxano (11.2 ml, 44.9 mol) a una solución de ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
30 il)piperazina-1-carboxilato (0.600 g, 1.79 mol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente bajo nitrógeno durante la noche (20 horas). La mezcla se concentró hasta secar y se secó en una línea a alto vacío. El crudo se suspendió en éter, se sonicó y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron mediante
5 filtración a través de un embudo de fritas media con presión de nitrógeno, se enjuagaron con éter, se secaron bajo presión de nitrógeno y se secaron adicionalmente en una línea al alto vacío para proporcionar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.440 g, rendimiento 79.8%)
10 como un polvo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó utilizando un método análogo.

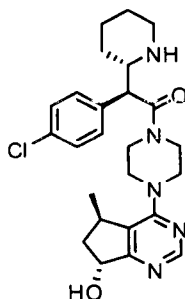
15 Etapas 13: Se combinó ácido (S)-2-((S)-1-ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0.1765 g, 0.5194 mol) con diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.1596 g, 0.5194 mol) y
20 después se mezcló en cloruro de metileno (4.5 ml). La suspensión se trató con diisopropiletilamina (0.2714 ml, 1.558 mol) después con HBTU (0.1970 g, 0.194 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con Na₂CO₃ al 10% y después se
25 separó. La porción acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con MeOH/diclorometano al 4% para producir (S)-ter-butil 2-
30 ((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-

oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (0.256 g, 89%). MS
(ESI+) [M+H] 556.1/558.1.

Etapa 14: El (S)-ter-butil 2-((S)-1-(4-
clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-
5 ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (0.74 g, 1.331 mol) se
disolvió en dioxano (3 ml) y se trató con 4M de cloruro de
hidrógeno en dioxano (8.317 ml, 33.27 mol). La mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción
10 se concentró al vacío, se redisolvió y se re-concentró a
partir de MeOH tres veces. Después, el residuo se
redisolvió en MeOH (3 ml) y se agregó por goteo a Et₂O
agitado (100 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el
sólido se recolectó, se lavó con Et₂O y después se secó al
15 aire bajo un manto de nitrógeno. La (S)-2-(4-clorofenil)-
1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-
pirrolidin-2-il)etanona se recuperó como un sólido blanco
(0.47 g, 79%). MS (ESI+) [M+H] 456.1/458.1.

20

Ejemplo 4



25

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-piperidin-2-il)etanona

30

Etapa 1: Se preparó (S)-ter-Butil 2-((S)-2-((R)-
4-bencil-2-oxooxazolidin-3-yl)-1-(4-clorofenil)-2-

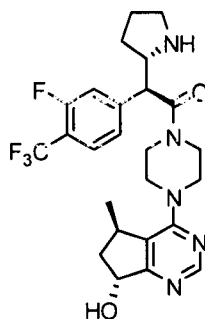
oxoetil)piperidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando ter-butyl 2-oxipiperidina-1-carboxilato. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.25 (m, 7H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.17-3.05 (m, 3H), 2.76 (dd, 1H), 1.89-1.61 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).

Etapa 2: Se preparó ácido (S)-2-((S)-1-(ter-Butoxicarbonil)piperidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando (S)-ter-butyl 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxacolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. MS (APCI+) [M+H] 352.1 / 354.1.

Etapa 3: Se preparó (S)-ter-butyl 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético. MS (APCI+) [M+H] 570.1.

Etapa 4: Se preparó (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-piperidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando (S)-ter-butyl 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. MS (APCI+) [M+H] 470.2; 2.28 minutos.

Ejemplo 5



5

10 (S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-
hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona

Etapa 1: (R)-4-bencil-3-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetil)oxazolidin-2-ona: Se enfrió una solución de ácido 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (5.0 g, 22.5 mol) disuelto en 15 éter (100 ml) a 0°C y después se trató con trietilamina (3.3 ml, 23.7 mol) y cloruro de pivaloilo (2.9 ml, 23.5 mol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después se enfrió a -78°C. Mientras tanto, se enfrió una solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3.99 g, 22.5 mol) 20 disuelta en THF (100 ml) a -78°C y se trató lentamente con butilo litio (12 ml, 25.2 mol). La solución se agitó a -78°C durante 15 minutos, y después se agregó mediante una cánula dentro de la solución del anhídrido mezclado. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y después se 25 calentó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó NH₄Cl saturado (50 ml) para desactivar la reacción. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante 30 cromatografía de columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), (4.9 g, 57.1 % rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ 7.59 (t, J = 8.2, 1H), 7.34-7.12 (m, 7H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.39 (d, J = 16, 1H), 4.29 (d, J = 16, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H).

Etapa 2: (S)-ter-butil 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato. Se disolvió una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1.6 g, 4.20 mol) en diclorometano (40 ml), se enfrió a -78°C y se trató lentamente con cloruro de titanio (IV) (4.4 ml, 4.40 mol). Después de esto se continuó mediante tratamiento con diisopropiletilamina (0.76 ml, 4.36 mol). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se agregó ter-butil 2-metoxipirrolidina-1-carboxilato (1.0 g, 4.97 mol). Después de 15 minutos, se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se desactivó con NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), (1.44 g, 62.3% de rendimiento). 7.55 (t, J = 8.2, 1H), 7.38-7.18 (m, 7H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 3: Ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidina-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético. Se disolvió hidrato de hidróxido de litio (0.22 g, 5.24 mol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) y después se trató con peróxido de hidrógeno (35 peso %) (1.00 g, 10.3 mol). Después de agitar a

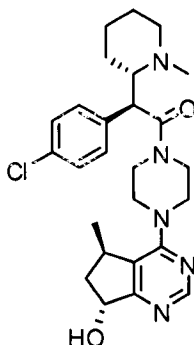
temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se enfrió a 0°C. Se agregó (S)-ter-butil 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (1.44 g, 2.62 mol) como una solución en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con 10% K₂SO₃ (4 ml) y NaHCO₃ saturado (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró al vacío, y la fase acuosa se lavó con éter (3 x 50 ml). La fase acuosa se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se enfrió a 0°C, y se acidificó con 1N HCl a un pH de 3. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con 1N HCl (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío (0.036 g, 3.52 % de rendimiento). MS (APCI-) [M-H] 389.8.

Etapa 4: (S)-ter-butil 2-((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato: se mezcló ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (0.036 g, 0.092 mol) y diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.028 g, 0.092 mol) en diclorometano (5 ml) y después se trataron con diisopropiletilamina (0.06 ml, 0.34 mol). Después de esto se trató con HBTU (0.036 g, 0.095 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo. (0.040 g, 72% de

rendimiento). MS (APCI+) [M+H] 608.2.

Etapa 5: (S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona: Se disolvió (S)-ter-butil 2-((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (0.040 g, 0.066 mol) en diclorometano (4 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con HCl en dioxano (2 ml, 8.0 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío para producir el producto deseado (0.033 g, 99% de rendimiento). MS (APCI+) [M+H] 508.1; 2.13 minutos.

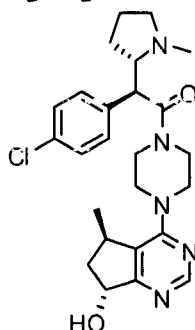
Ejemplo 6



(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpiperidin-2-il)etanona

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 utilizando (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-piperidin-2-il)etanona, (0.0056 g, 50%). MS (ESI+) [M+H] 484.2.

Ejemplo 7



5

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona

10

Se trató diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (0.213 g, 0.4027 mol) con 37% de formaldehído acuoso (0.1109 ml, 4.027 mol), ácido fórmico (0.1519 ml, 4.027 mol) y agua (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriarse, la reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado y después se extrajo con cloruro de metileno. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y eluyó con un gradiente escalonado de desde 2% MeOH/1% NH₄OH/diclorometano hasta 5% MeOH/1% NH₄OH/diclorometano. La base libre se recolectó y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de MeOH y después se re-disolvió en MeOH. La solución se trató con HCl en dioxano (4M, 1 ml, 4 mol). La solución se concentró al vacío, se re-suspendió en MeOH y reconcentró tres veces. La solución se re-disolvió en MeOH (0.25 ml + 0.125 ml de lavado) y se agregó por goteo a un frasco conteniendo Et₂O (15 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos. Después la suspensión se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo un manto de nitrógeno. Se recuperó diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-

15

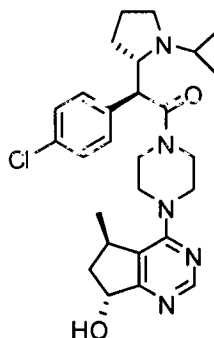
20

25

30

hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona como un sólido (0.117 g, 62%). MS (ESI+) [M+H] 470.1 / 472.1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.47-7.41 (dd, 4H), 5.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.93-3.62 (m, 6H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.21-1.16 (d, 3H).

Ejemplo 8

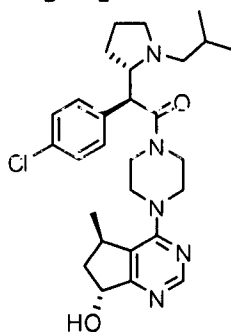


(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona

Se disolvió diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (0.074 g, 0.1399 mol) en 1,2-dicloroetano (0.50 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0.04874 ml, 0.2798 mol), propan-2-ona (0.03082 ml, 0.4197 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.1483 g, 0.6996 mol). La mezcla se agitó a 40°C durante 18 horas. La reacción se desactivó con 3N HCl y se agitó durante 30 minutos. La reacción se neutralizó a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 3.5 con adición lenta de NaHCO₃ saturado. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La capa acuosa se lavó con cloruro

de metileno (2 x), y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 5% MeOH/1% NH₄OH/cloruro de metileno. La base libre recuperada (51.2 mg) se disolvió en dioxano (1 ml) y se trató con 4N HCl en dioxano (1.5 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se re-disolvió y reconcentró al vacío tres veces a partir de MeOH. La mezcla se re-disolvió en MeOH (0.5 ml + 0.25 ml de lavado) y se agregó por goteo a Et₂O (30 ml) agitado. El sólido resultante se agitó durante 30 minutos. Después el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo un manto de nitrógeno. Se recuperó como un sólido el diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona (0.026 g, 59%). MS (ESI+) [M+H] 498.2 /500.1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.44 (dd, 4H), 5.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.3, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.29-4.06 (m, 3H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 5H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.18 (d, 3H).

Ejemplo 9



(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-1-isobutilpirrolidin-2-il)etanona

Preparado de acuerdo con el procedimiento
5 descrito en el Ejemplo 8 utilizando isobutiraldehído. MS
(ESI+) [M+H] 512.2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.56 (s,
1H), 7.44 (dd, 4H), 5.28 (t, 1H), 4.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H),
4.30-4.16 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.93-3.59 (m, 5H),
3.55-3.42 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.09-3.03 (dd, 1H),
10 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 1H),
1.17 (d, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.00 (d, 3H).

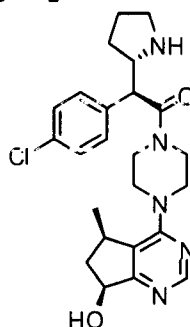
Ejemplo 10



(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
20 ((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona

Preparado de acuerdo con el procedimiento
descrito en el Ejemplo 7 utilizando (S)-2-(4-clorofenil)-1-
(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-
25 pirrolidin-2-il)etanona. MS (ESI+) [M+H] 470.1 / 472.1.
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 4H), 5.13
(dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.30-4.13 (m, 2H), 3.97-3.88 (m,
1H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.26-3.17 (m,
1H), 2.95 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H),
30 2.03-1.92 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.65-1.58 (dt, 1H),
1.24 (d, 3H).

Ejemplo 11



5

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-pirrolidin-2-il)etanona

10

Etapa 1: Se preparó (S)-ter-butil 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 3 utilizando diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.22 g, 87%). MS (ESI+) [M+H] 556.0 / 558.0.

15

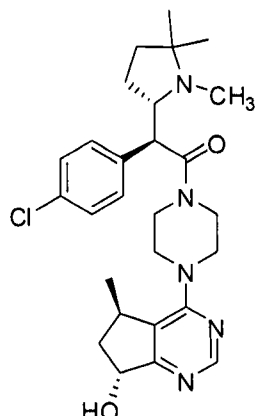
Etapa 2: Se preparó (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 utilizando (S)-ter-butil 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (0.175 g, 84%). MS (ESI+) [M+H] 456.1 / 458.1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 4H), 5.12 (dd, 1H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.84-2.75 (dt, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 3H), 1.65-1.58 (dt, 1H), 1.40-1.34 (m,

25

30

3H), 1.23 (d, 3H).

Ejemplo 12



5
10 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona

Etapa 1: Se disolvió 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (0.1078 g, 0.95265 mol) [Ganem, B. y Osby, JO; Tet Lett 26:6413 (1985)] en THF (3 ml) y se enfrió a -20°C. La
15 solución se trató con hexametildisilazida de litio ("LHMDS"; 1.0479 ml, 1.0479 mol) y se agitó a -20°C durante 30 minutos. Se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (0.24950 g, 1.1432 mol), y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La reacción
20 se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se desactivó con NH₄Cl saturado, se diluyó con acetato de etilo y se separó. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta un aceite. El
25 producto crudo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y eluyó con hexanos/acetato de etilo 4:1. Se recuperó ter-butyl 2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato (R_f de 0.11 en hexanos/acetato de etilo 4:1) como un sólido (0.087 g, 43%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.48 (t, J = 7.8, 2H),
30 1.85 (t, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.47 (s, 6H).

Etapa 2: Se disolvió ter-butyl 2,2-dimetil-5-

oxopirrolidina-1-carboxilato (1.170 g, 5.4859 mol) en Et₂O (15 ml) y se enfrió a -78°C. La solución se trató con DIBAL-H (3.7304 ml, 5.5956 mol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó mediante la agregación de una alícuota (7 ml) de una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.012 g) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La suspensión se concentró al vacío y se re-suspendió en una mezcla de sal de Rochelle (0.5 N) y acetato de etilo. Después de la separación, la porción acuosa se lavó con acetato de etilo (2 X). Después los orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta un aceite ligero (92%). Se enfrió una solución de cloruro de titanio (IV) (3.7128 ml, 3.7128 mol) en tolueno a 0°C y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1.1131 g, 3.3753 mol) disuelta en diclorometano (7 ml). Después de cinco minutos, se agregó diisopropiletilamina (0.64671 ml, 3.7128 mol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C y después se enfrió a -20°C. Se agregó una solución de ter-butil 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (1.090 g, 5.0630 mol) en diclorometano (7 ml), y la mezcla se agitó a -20°C durante 75 minutos. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (aproximadamente 4 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Después de la separación, la porción acuosa se lavó con cloruro de metano (3 X). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y

eluyó con hexanos/acetato de etilo 9:1 para producir (S)-ter-butil 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (1.09 g, 61%). MS (ESI+) [M+H] 526.7 / 528.8.

5 Etapa 3: Se preparó ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando (S)-ter-butil 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-
10 2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.55 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.21 (m, 4H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.22 (s, 6H).

Etapa 4: Se preparó (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando ácido
15 (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0.315 g, 79%). MS (ESI+) [M+H] 584.0 / 586.1.

Etapa 5: Se preparó (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-
25 1-il)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato, (0.278 g, 93%). MS
30 (ESI+) [M+H] 484.2 / 486.2.

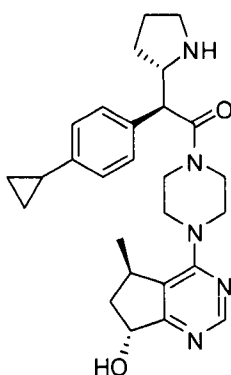
Etapa 6: Se preparó (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-

((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 utilizando (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0.016 g, 62%). MS (ESI+) [M+H] 498.2 / 500.1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 5.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.40-4.31 (q, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.63 (m, 5H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.23-1.96 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

15

Ejemplo 13

20



(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona

Etapas 1: Se trató bromuro de ciclopropilmagnesio (64.0 ml, 32.00 mol) en THF con una solución de cloruro de zinc (II) (64.00 ml, 32.00 mol) en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregaron 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (5.228 g, 26.67 mol) y bis[tri-

t-butil fosfina]paladio (0.6814 g, 1.333 mol) como una solución en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. La reacción se desactivó con NH_4Cl saturado, se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 X), y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con hexanos/acetato de etilo 25:1 para producir 2-(4-ciclopropilfenil)acetonitrilo (2.76 g, 66%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.20 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.2$, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H).

Etapla 2: Se enfrió metanol (65 ml) a 0°C y se saturó con HCl (g). Esta solución se trató con una solución de 2-(4-ciclopropilfenil)acetonitrilo (2.76 g, 17.56 mol) en metanol (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche bajo un tubo de secado conteniendo CaSO_4 . La reacción se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla cruda se re-suspendió en acetato de etilo y agua y después se separó. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)acetato de metilo como un aceite (3.10 g, 93%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.16 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

Etapla 3: Se disolvió 2-(4-ciclopropilfenil)acetato de metilo (3.10 g, 16.30 mol) en una mezcla de THF/MeOH/agua (2:2:1, 80 ml), y la solución se trató con hidrato de hidróxido de litio (0.8548 g, 29.37

mol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a un pH de 4 con 3N HCl y se concentró al vacío. Los sólidos se re-disolvieron en acetato de etilo y agua. El pH se reajustó a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 con 3N HCl. Después las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 X). Después las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir ácido 2-(4-ciclopropilfenil)acético (2.82 g, 98%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16 (d, J = 8.2, 2H), 7.03 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

Etapa 4: Se combinó ácido 2-(4-ciclopropilfenil)acético (2.82 g, 16.003 mol) con (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3.4030 g, 19.204 mol) en tolueno (14 ml). La suspensión se trató con trietilamina (6.6917 ml, 16.003 mol) en tolueno (3.5 ml). La reacción se calentó durante la noche a 80°C. La reacción se enfrió y se lavó con 2N HCl y después se separó. La capa acuosa se lavó con tolueno, y después los orgánicos combinados se lavaron con 2N HCl, agua, NaHCO₃ saturado, agua, NaHCO₃ (2 X), NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo 9:1 para producir (R)-4-bencil-3-(2-(4-ciclopropilfenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3.43 g, 64%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.2, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 3.26 (dd, J₁ = 3.2, J₂ = 13.3, 1H), 2.75 (dd, J₁ = 9.5, J₂ = 13.3, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H),

0.72-0.66 (m, 2H).

Etapa 5: Se preparó ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-ciclopropilfenil)acético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando (R)-4-bencil-3-(2-(4-ciclopropilfenil)acetil)oxazolidin-2-ona (0.287 g, 26%). MS (ESI+) [M+H] 345.7.

Etapa 6: Se preparó (S)-ter-butil 2-((S)-1-(4-ciclopropilfenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-ciclopropilfenil)acético, (0.199 g, 94%). MS (ESI+) [M+H] 562.1.

Etapa 7: Se preparó (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando (S)-ter-butil 2-((S)-1-(4-ciclopropilfenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (0.145 g, 77%). MS (ESI+) [M+H] 462.2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (dd, 1H), 5.32-5.26 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H).

Los Ejemplos 14-32 mostrados en la Tabla 1 pueden

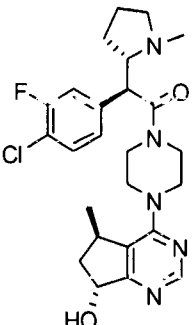
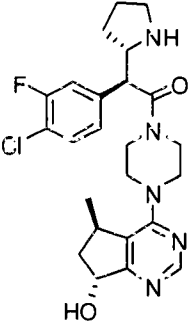
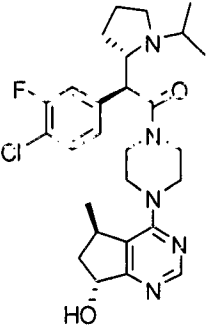
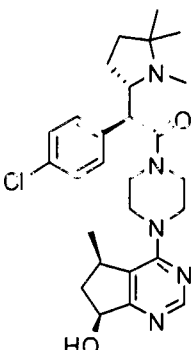
elaborarse también de acuerdo con los métodos anteriormente descritos.

Tabla 1

Ej. #	Estructura	Nombre	LCMS NMR
14		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484.2/486.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.51 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 5.10 (t, 1H), 3.86-3.34 (m, 13 H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 1.87-1.53 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.08 (t, 3H)
15		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 510.2/512.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 5H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 4H), 0.83-0.68 (m, 2H), 0.49-0.39 (m, 2H)
16		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 540.1/542.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 4H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.72-3.37 (m, 7H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.22-1.14 (m, 3H)
17		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 500.1/502.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.49-7.40 (dd, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 8H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.26-3.19 (dt, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)

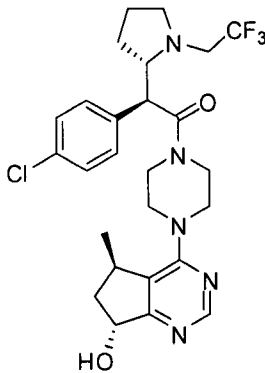
18		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484.2/486.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 5.32 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.96-3.62 (m, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, 3H)
19		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 528.2/530.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d ppm 8.51 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 3.88-3.29 (m, 12H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.43-2.37 (dd, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 9H)
20		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(3-hidroxi-3-propil)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 514.1/516.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d ppm 8.50 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 3.90-3.42 (m, 13H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.87-1.46 (m, 5H), 1.39-1.23 (m, 2H), 1.16 (d, 3H)
21		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 476.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.16-4.08 (q, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.21-1.76 (m, 6H), 1.16 (d, 3H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)
22		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 504.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77-3.35 (m, 6H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.21-1.71 (m, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)

23		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 512.1/514.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.77-3.51 (m, 5H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.24-1.93 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33-1.17 (m, 6H)
24		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.59 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 5.13 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 3.93-3.65 (m, 5H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.26-3.19 (q, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 6H), 1.23 (d, 3H)
25		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metoxietil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 542.1/544.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.05-3.63 (m, 6H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.19 (d, 3H)
26		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 514.2/516.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.49-7.39 (dd, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.89-3.64 (m, 9H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23-1.91 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)

27		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 488.3/490.2; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.80-3.23 (m, 14H), 2.69 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.01-0.96 (m, 2H)
28		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 474.1/476.2; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.81-3.19 (m, 12H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.82-1.49 (m, 4H), 1.05-1.01 (m, 2H)
29		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 516.2/518.2; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.80-3.23 (m, 14H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H)
30		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 498.2/500.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.96-4.69 (m, 7H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (d, 3H)

31		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 512.2/514.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.60 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.94-3.61 (m, 6H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.16-1.77 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 6H)
32		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 490.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 9H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.16 (d, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)

Ejemplo 33



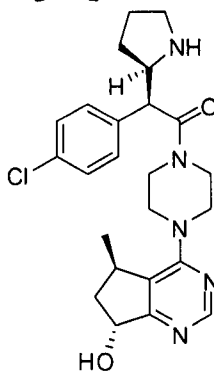
5

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-
10 ((S)-1-(2,2,2-trifluorofenil)pirrolidin-2-il)etanona

Se mezcló la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-
7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (28 mg,
0.53 mol; ver Ejemplo 3) en acetona (0.4 ml) y se trató con
15 diisopropiletilamina (0.032 ml, 0.18 mol), 4-
dimetilaminopiridina ("DMAP"; 0.0006 g, 0.005 mol) y 3,3,3-
trifluoropropil trifluorometanosulfonato (0.016 g, 0.066

mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. Se agregó 3,3,3-trifluoropropil trifluorometanosulfonato adicional (0.016 g, 0.666 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se concentró utilizando N₂ (g) y se cromatografió sobre SiO₂ eluyendo con MeOH/cloruro de metileno al 2%. Después de la cromatografía, el producto se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con NH₄Cl saturado, una vez con NaHCO₃ saturado, una vez con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de dioxano, se trató con 4M de HCl en dioxano (2 ml) y se concentró al vacío. La sal se redisolvió en MeOH y se re-concentró tres veces. La sal se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se agregó por goteo a Et₂O. La sal se filtró y se lavó con Et₂O después se secó bajo vacío (12.8 mg, 39%). MS (ESI+) [M+H] 538.2/540.1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 5.31 (t, 1H), 4.48-3.96 (m, 3H), 3.91-3.44 (m, 7H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.19 (d, 3H).

Ejemplo 34



(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona

Etapas 1: Se agregó KOH (8.3 g, 147.9 mol) en agua (60 ml) a una solución de una mezcla de (2R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (20 g, 117.5 mol) y tiourea (9.2 g, 120.9 mol) en etanol (100 ml). La mezcla se reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, se retiró el solvente. El residuo resultante se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0°C y después se extrajo con DCM (3 x 150 ml). El solvente se retiró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) para proporcionar (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 183.

Etapas 2: Se agregó níquel Raney (15 g) y NH₄OH (20 ml) a una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65.8 mol) en agua destilada (100 ml). La mezcla se reflujo durante 3 horas y después se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9.89 g, 99%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 151.

Etapas 3: El (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol se convirtió en (5R)-ter-butil 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 3; Etapas 4 a 7.

Etapas 4: El (R)-ter-butil 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (2.50 g, 7.48 mol) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de 4-bromobencilo (1.81 g, 8.22 mol) y trietilamina (3.13 ml, 22.4 mol). El baño de hielo se retiró inmediatamente y la

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vació en NaHCO_3 saturado y se separó. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con NaHCO_3 saturado (2 x), NaHCO_3 al 6% (1 x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se colocó en columna (Biotage 40 M) eluyendo con 2:1 de hexanos:acetato de etilo para proporcionar (R)-ter-butil 4-(7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1.29 g, 33%).

Etapas 5: El (R)-ter-butil 4-(7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0.832 g, 1.608 mol) se sometió a cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con 2:1 de hexanos:acetato de etilo para proporcionar ter-butil 4-((5R,7R)-7-(4-bromobenciloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0.31 g, 37%); cambiando después a 1:1 de hexano:acetato de etilo para proporcionar ter-butil 4-((5R,7R)-7-(4-bromobenciloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (415.3 mg, 49%).

Etapas 6: Se agregó hidrato de hidróxido de litio (0.779 ml, 28.0 mol) a una solución de ter-butil 4-((5R,7R)-7-(4-bromobenciloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (5.8 g, 11.2 mol) en THF: H_2O (150 ml, 2:1) a 0°C . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, absorbiendo en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y se extrajo en

EtOAc (2 x 200 ml). La reacción se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (3.8 g, 11.4 mol), rendimiento 5 100%) como una espuma. De manera similar, el ter-butil 4-((5R,7R)-7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1.29 g, 2.49 mol) se disolvió en THF:H₂O (10 ml, 2:1), se enfrió a 0°C y después se hizo reaccionar con hidrato de hidróxido 10 de litio. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y una pequeña cantidad de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato 15 de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (2 x), NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar ter-butil 4-((5R-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H- 20 ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato como una espuma (0.843 g, 100%).

Etapas 7: Se agregó 4M de HCl/dioxano (11.2 ml, 44.9 mol) a una solución de ter-butil 4-((5R-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4- 25 il)piperazina-1-carboxilato (0.600 g, 1.79 mol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche (20 horas). La mezcla se concentró hasta secar y se secó en una línea al alto vacío. El producto crudo se suspendió en éter, se 30 sonicó y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron mediante filtración a través de un embudo de fritas

media bajo presión de nitrógeno, se enjuagó con éter, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó adicionalmente en una línea al alto vacío para proporcionar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-

5 ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.440 g, rendimiento 79.8%) como un polvo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó utilizando un método análogo.

10 Etapa 8: Se cargó azida de sodio (7.8 g, 120 mol) en un matraz de fondo redondo de 1 l con agua. Se disolvió cloruro de 4-acetamidobenceno-1-sulfonilo (23.4 g, 100 mol) en acetona y esta solución se agregó lentamente a la solución de azida de sodio. La reacción se agitó
15 entonces durante 16 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La acetona se retiró entonces. El sólido se filtró para proporcionar azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (21 g, 87%) como un sólido blanco.

20 Etapa 9: Una solución de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (1.43 g, 5.96 mol) y metil 2-(4-clorofenil)acetato (1 g, 5.42 mol) en acetonitrilo (27 ml) se enfrió a 0°C. Se agregó entonces DBU (0.907 g, 0.891 ml, 5.96 mol) por goteo a la mezcla de reacción. La mezcla
25 se dejó agitar durante la noche, después de lo cual se pasó a través de un tapón de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc) para proporcionar metil 2-(4-clorofenil)-2-diazoacetato (0.95 g, 83%) como un sólido.

Etapa 10: Se agregó lentamente metil 2-(4-
30 clorofenil)-2-diazoacetato (200 mg, 0.95 mol, 1 eq.) en hexanos (4.7 ml, 0.2 M) a una solución en agitación de ter-

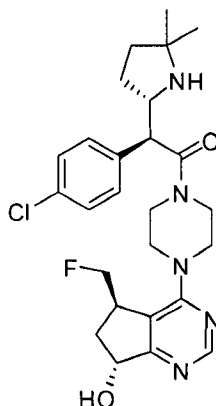
butil pirrolidina-1-carboxilato (325 mg, 1.9 mol, 2 eq.) y $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (6.25 mg, 0.01 mol, 0.01 eq.) en hexanos (4.7 ml). La solución se enfrió a -40°C . La reacción se agitó durante 1.5 horas. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se pasó a través de un tapón de SiO_2 eluyendo con EtOAc. Esto se concentró hasta una espuma y se utilizó sin purificación para proporcionar el material que contiene (R)-ter-butil 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (336 mg, 100%). MS (ESI+) [M+H] 353.8.

Etapla 11: Se disolvió (R)-ter-butil 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (336 mg) en THF/ H_2O (3:1, 4.7 ml) y se agregó LiOH (42 mg, 1.05 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con KHSO_4 al 10% y EtOAc. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el material conteniendo ácido (S)-2-((R)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (144 mg, 45%). MS (ESI+) [M+H] 337.9.

Etapla 12: Utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Etapa 5, el ácido (S)-2-((R)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (144 mg, 0.424 mol) se convirtió en (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R),7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona (25 mg, 10%). LCMS (apci+) 456.0/458.0 [M+H] $^{+}$; 1.93 minutos. También se aisló una parte de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R),7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (66 mg, 28%).

Ejemplo 35



10 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-
(4-((5R,7R)-5-(fluorometil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Etapas 1: El etil 2-oxo-5-vinilciclopentanocarboxilato (Nugent, W.A.; Hobbs Jr., F. W, J. Org. Chem. 1986, 51, 3376-3378) se convirtió en ter-butyl 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il(piperazina-1-carboxilato utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 2 a 4.

Etapas 2: Una solución de ter-butyl 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il(piperazina-1-carboxilato (566 mg) en DCM (20 ml) se enfrió a -78°C. Una corriente de ozono se burbujeó durante 15 minutos. Se burbujeó oxígeno, seguido por nitrógeno a -78°C. Se agregó sulfuro de etil metilo (2 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El contenido se concentró. El residuo resultante se dividió entre DCM y solución de NaCl semi saturada. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM O(2 x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El crudo se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó NaBH₄ (150 mg) en porciones. La mezcla se agitó a

0°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con HOAc al 10% (5 ml). La mezcla se concentró y se dividió en porciones entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las soluciones
5 orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El material crudo se purificó con cromatografía instantánea para proporcionar ter-butil 4-(5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il(piperazina-1-carboxilato (73 mg, 13%). MS: 335.2 (M+1). Este material podría reducirse
10 utilizando cromatografía quiral de columna.

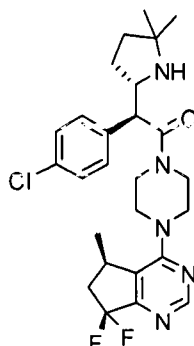
Etapas 3: Se disolvió (R)-ter-butil 4-(5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (30.0 mg, 0.0897 mol) en tetrahidrofurano (0.090 ml). Se agregó perfluoro-1-
15 butanosulfonilfluoruro (0.0644 ml, 0.359 mol) y trishidrofluoruro de trietilamina (0.0584 ml, 0.359 mol) a esta solución, seguido por trietilamina (0.150 ml, 0.726 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y
20 el material se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y se eluyó con MeOH/DCM al 10%. El ter-butil éster de ácido 4-((R)-5-fluorometil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (25.0 mg, 83%) se aisló. LC/MS (APCI)+ m/z 337.2.

25 Etapas 4: Utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, Etapas 12 a 14, el ter-butil éster de ácido 4-((R)-5-fluorometil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)piperazina-1-carboxílico se convirtió en (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-
30 dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-5-(fluorometil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

il)piperazin-1-il)etanona. M/z 502.2; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.73 Hz, 4H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.34-4.13 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

Ejemplo 36

10



15 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona

Etapla 1: Se disolvió (R)-ter-butil 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-
20 1-carboxilato (1.0 g, 3.0 mol, ver Ejemplo 3) en DCM (15 ml) en una botella de plástico y después se agregó DAST puro durante aproximadamente 5 minutos. La reacción se desactivó después de 42 horas a temperatura ambiente vaciando en solución de bicarbonato de sodio acuoso
25 saturado mezclado con hielo. La capa orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó 3 veces con agua, una vez con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (70:30 de hexano/acetato de etilo, después 1:1 de hexano/acetato de etilo) para proporcionar
30 (R)-ter-butil 4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (300 mg, 28%).

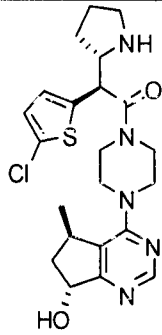
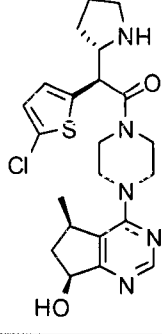
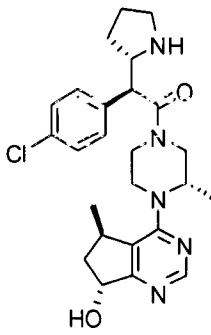
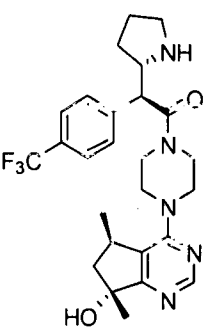
Etapas 2: Se agregó 4 M de HCl/dioxano (2.27 ml, 9.09 mol) a una solución de (R)-ter-butil 4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0.092 g, 0.260 mol) en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se concentró hasta secar y se secó bajo alto vacío para proporcionar diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0.079 g, rendimiento 93.0%) como un sólido.

Etapas 3: Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 13 y 14, el diclorhidrato de (R)-7,7-difluoruro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina se convirtió en (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetil)pirrolidin-2-il)etanona. LCMS (apci+) 578.6 [M+H]⁺; 2.22 minutos; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.6, 3H).

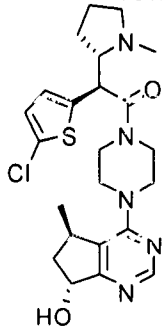
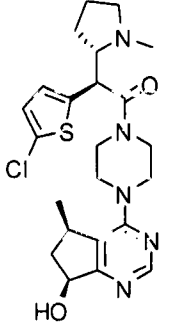
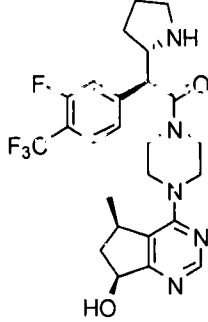
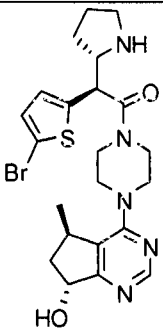
Los Ejemplos 37-96 mostrados en la Tabla 2 también pueden elaborarse de acuerdo con los métodos antes descritos:

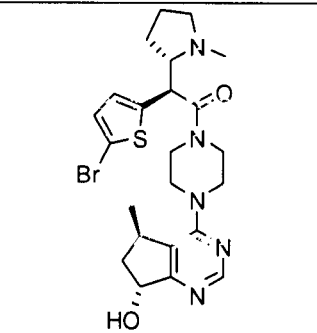
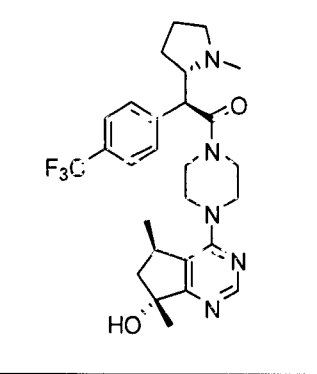
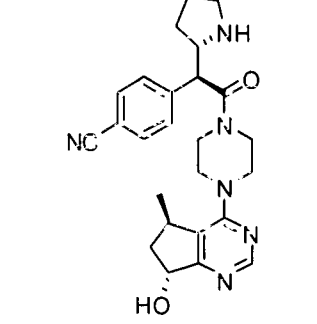
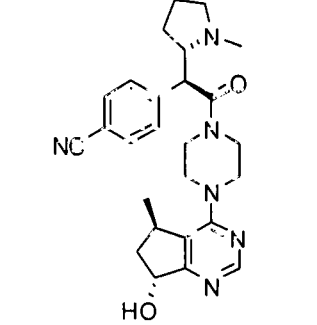
Tabla 2

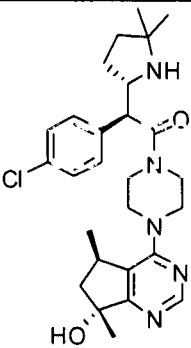
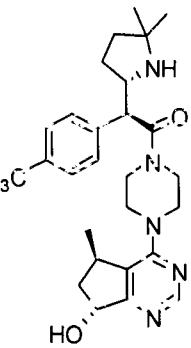
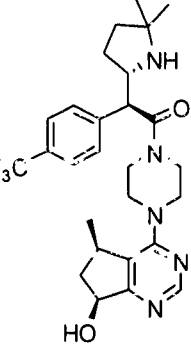
Ej. #	Estructura	Nombre	LCMS NMR
37		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona	MS (ESI+) [M+H] 474.1/476.0
38		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	MS (ESI+) [M+H] 470.1/472.1
39		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 520.2/522.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 6H), 3.59-3.39 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)
40		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 502.2/504.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 5H), 3.72-3.41 (m, 5H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.17 (d, 3H)

41		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 462.2; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) d ppm 8.54 (s, 1H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30-4.00 (m, 4H), 3.85-3.64 (m, 7H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.22-1.81 (m, 5H), 1.14 (d, 6.8 Hz, 3H)
42		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 462.2; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) d ppm 8.55 (s, 1H), 6.99 (d, 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-3.53 (m, 12H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.13-1.78 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
43		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	1.84 min (HPLC de Mead); (APCI+) m/z 470 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR mezcla de rotámeros (D ₂ O, 400 MHz) d 8.04 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.4H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.02-3.52 (m, 4H), 3.40-2.68 (m, 9H), 1.87 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.52-1.26 (m, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 1.6H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 1.9H), 0.55 (d, J = 6.8 Hz, 1.6H)
44		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 504.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9.11 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.09 (d, 3H)

5

45		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 476.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05-3.39 (m, 13 H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.05-1.73 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.09 (d, 7.0 Hz, 3H)
46		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 476.2; ¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.24-3.47 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.20-1.56 (m, 5H), 1.16 (d, 6.0Hz, 3H)
47		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 508.4; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.81-3.21 (m, 12H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.80-1.47 (m, 4H), 1.04-1.02 (m, 4H)
48		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 506.1; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, 8.8 Hz, 1H), 4.46-3.65 (m, 12H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.21-1.78 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

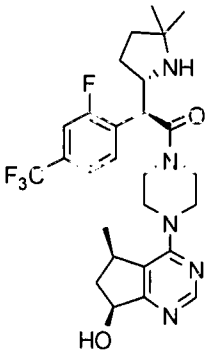
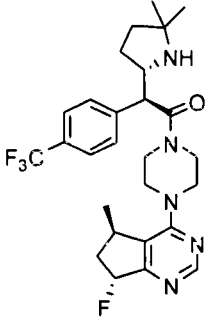
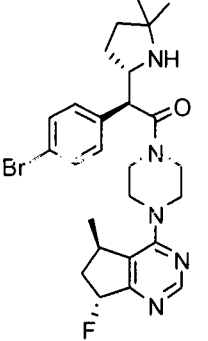
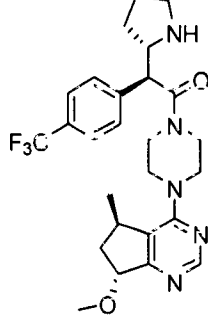
49		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 520.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 9.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04-3.17 (m, 15H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.10 (d, 7.0 Hz, 3H)
50		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 518.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.70 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.15 (d, 3H), 1.09 (m, 1H)
51		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzonitrilo	m/z 447.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 9.11 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.04 (d, 3H)
52		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzonitrilo	m/z 461.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.65 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 11H), 1.10 (d, 3H)

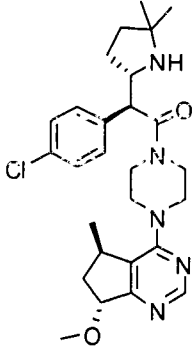
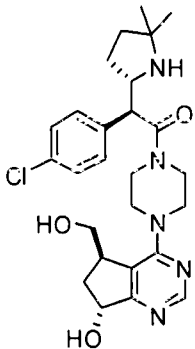
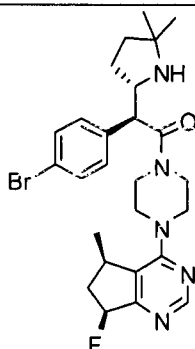
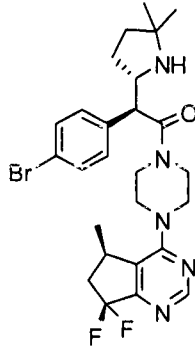
5	53		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 498.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.82 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.62 Hz, 2H) 7.44 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.11 (d, 3H)
10	54		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 518 [M+H] ⁺ ; 2.59 min; HPLC r.t.= 1.98min, 98% de pureza; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.66 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.2Hz, 2H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.35 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.24-4.02 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.67-3.38 (m, 5H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.18 (dd, J1= 7.42Hz, J2= 12.88Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.37 (s, 3H) 1.31 (s, 3H), 0.94 (d, J= 7.03Hz, 3H)
15	55		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 518 [M+H] ⁺ ; 2.58 min; HPLC r.t.= 1.97min, 96% de pureza; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J= 8.6Hz, 2H), 7.45 (, J= 8.2Hz, 2H), 5.06 (dd, J1= 4.7Hz, J2= 8.2Hz, 1H), 4.35 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 5H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.49 (dt, J1= 4.3Hz, J2= 14.05Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (d, J= 6.6Hz, 3H)

5	56		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 529 [M+H] ⁺ ; 2.56 min; HPLC r.t.= 1.92min, >97% de pureza
10	57		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 529 [M+H] ⁺ ; 2.51 min; HPLC r.t.= 1.92min, >97% de pureza; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.6Hz, 2H), 5.08 (dd, J ₁ = 3.5Hz, J ₂ = 8.2Hz, 1H), 4.22 (d, J= 8.9Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.50 (dt, J ₁ = 4.3Hz, J ₂ = 14.0Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (d, J= 7.0Hz, 3H)
15	58		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2.60 min; HPLC r.t.= 1.98min, >95% de pureza; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24 (q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.85-3.42 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.96 (d, J= 7.0Hz, 3H)

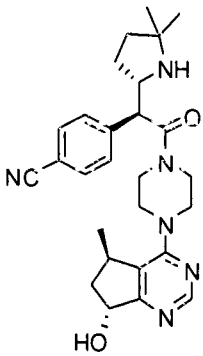
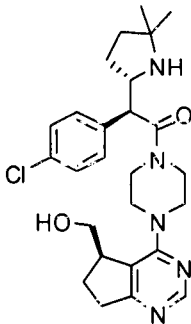
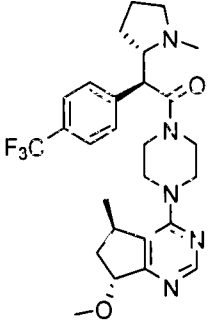
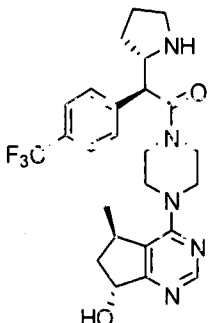
25

30

5	59		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2.59 min; HPLC r.t.= 1.97min, >95% de pureza; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24 (q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.85-3.42 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.96 (d, J= 7.0Hz, 3H)
10	60		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 519.7/ 521.4; Rf: 2.89 min
15	61		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci-) 530.3; Rf: 2.83 min
20	62		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 504.3; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) d ppm 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
25				

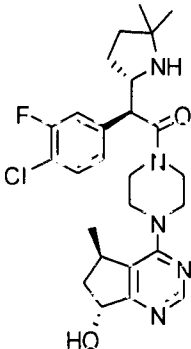
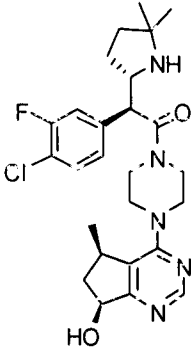
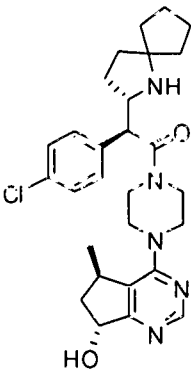
5	63		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 498.3; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46-3.65 (m, 7H), 3.48 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
10	64		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 500.3; ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.44 (s, 4H), 5.23 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.2-4.12 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.92-3.69 (m, 5H), 3.68-3.51 (m, 3H), 3.46-3.42 (s, 1H), 2.50 (dd, J = 12.94 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 8.27 Hz, 1H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 3H)
15	65		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 532.1 [M+H] ⁺ ; 2.22 min
20	66		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona	LCMS (apci+) 550.4 [M+H] ⁺ ; 2.83 min

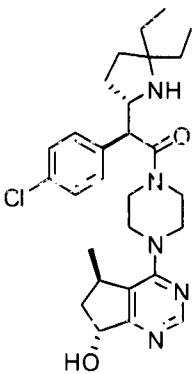
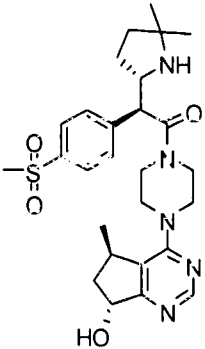
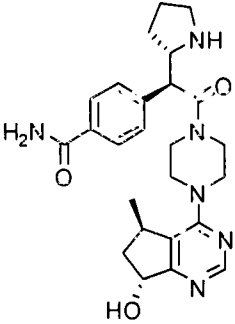
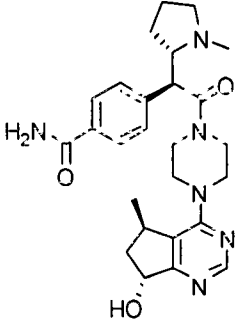
5	67		(S)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etanona	LCMS (apci+) 556.3 [M+H] ⁺ ; 2.97 min
10	68		(R)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil) fenil)etanona	LCMS (apci+) 538.7 [M+H] ⁺ ; 2.95 min; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) d ppm (8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.34 (d app, J=9.0, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.6, 3H)
15	69		(R)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 538.2 [M+H] ⁺ ; 2.22 min
20	70		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil) fenil)etanona	LCMS (apci+) 520.5 [M+H] ⁺ ; 2.88 min
25				

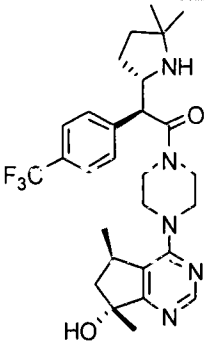
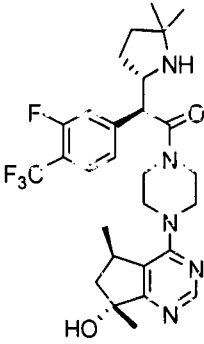
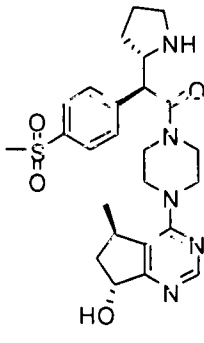
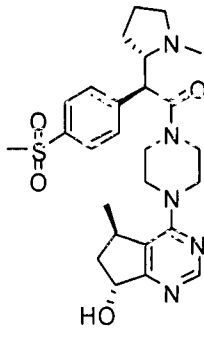
5	71		4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)benzonitrilo	m/z 475.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.39 Hz, 2H) 7.64 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.04 (d, 3H)
10	72		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484.2; ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.15-3.97 (m, 1H), 3.87-3.62 (m, 4H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.94-1.22 (m, 13H)
15	73		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 518.3; ¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.21-3.54 (m, 10 H), 3.46 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 3H), 1.06 (s, J = 7.0 Hz, 3H)
20	74		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 490.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.18 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m 3H), 1.75 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.04 (d, 3H)

5	75		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 504.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 9.87 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.10-1.90 (m 4H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.04 (d, 3H)
10	76		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 490.2 (M+H)+; Rf: 2.39 min
15	77		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 490.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d ppm 8.57 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.77-3.42 (m, 5H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H)
20	78		(R)-4-(4-((S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7(6H)-ona	LCMS (apci+) 387.0 [M+H]+; 1.61 min; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) d ppm 8.46 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.26 (d app, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.76-3.50 (m, 5H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.38 (d, J=20.3 Hz), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.07 (d, J = 7.0, 3H)

5	79		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 487.4 [M+H] ⁺ ; 2.18 min
10	80		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	rt = 2.07 min; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm (8.41 (s, 1H), 7.44 (t app, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.82 (dm, J = 55.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.4, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.00-1.59 (m, 4H), 1.06 (d, 3H)
15	81		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2.70 min; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.66 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.37 (d, J= 8.6Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.90-3.38 (m, 7H), 2.58 (s, 2H), 2.25-1.96 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.96 (d, J= 6.2Hz, 3H)
20	82		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2.67 min; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.67 (t, J= 7.8Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.37 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.25-4.04 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.65-3.22 (m, 7H), 2.72-2.60 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (d, J= 7.0Hz, 3H)
25				

5	83		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 502 [M+H] ⁺ ; 2.68 min; HPLC r.t.= 1.98min, >97% de pureza; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.2Hz, 1H), 5.24 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.27 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 0.5H), 2.10-1.94 (m, 0.5H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (d, J=7.0Hz, 3H)
10	84		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 502 [M+H] ⁺ ; 2.60 min; HPLC r.t.= 1.99min, >95% de pureza; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.2Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.22 (m, 7H), 2.72-2.59 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H)
15	85		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-azaspiro[4.4]nonan-2-il)etanona	2.03 min (HPLC); (APCI+) m/z 510 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR mezcla de rotámeros (D ₂ O, 400 MHz) d 8.35 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.66-3.42 (m, 5H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 13H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
20				

5	86	 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dietilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	2.04 min (HPLC); (APCI+) m/z 512 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR mezcla de rotámeros (D ₂ O, 400 MHz) d 8.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 8H), 0.95 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 6H)
10	87	 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona	m/z 528.2; ¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) d ppm 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39 (t, 7.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.96-3.54 (m, 9H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
15	88	 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzamida	m/z 465.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9.06 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 3H), 1.01 (d, 3H)
20	89	 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzamida	m/z 479.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 11.06 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.20-3.86 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.15-1.80 (m, 5H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 9H), 1.11-1.07 (m, 3H)
25			

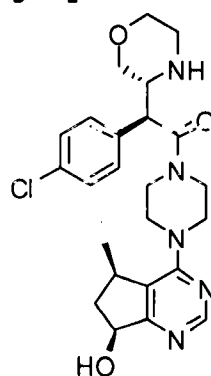
5	90		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona m/z 532.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (d, 3H)
10	91		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona m/z 550.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.86 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (d, 3H)
15	92		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona ¹H NMR (500 MHz, D₂O) d ppm 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.49 (t, J=2.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.91-3.63 (m, 6H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.0 Hz, 3H); m/z: 500.3
20	93		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.01 (t, J=2.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 13H), 3.20 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H).; m/z: 514.3

5	94		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.80 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88-3.74 (m 4H), 3.03 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); m/z: 516.3
10	95		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.78 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.49 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.47 Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); m/z: 542.2
15	96		4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-fluorobenzonitrilo	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.87 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.22 (m 2H), 3.26 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (d, 3H); m/z: 493.3

20

Ejemplo 97

25



(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona

30

Etapas 1: El ter-butyl 3-oxomorfolina-4-carboxilato (8.65 g, 43.0 mol; preparado como se describe

en Chandrakumar, N.S, et al., J. Med. Chem. 35:2928 (1992)) se disolvió en Et₂O (45 ml) y se enfrió a -78°C. La solución se trató por goteo con DIBAL-H (1.5 M solución en tolueno; 29.2 ml, 43.8 mol), y la mezcla se agitó a -78°C
5 durante 90 minutos. La mezcla se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y sal de Rochelle (50 ml de 0.5 N solución)
10 y después se agitó durante 20 minutos. Se agregó sal de Rochelle adicional (75 ml, 0.5 N) y después la reacción se agitó durante 20 minutos y se separó. La porción acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x). Después los orgánicos combinados se lavaron dos veces con sal de Rochelle (0.5
15 N), NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un aceite, ter-butil 3-hidroximorfolina-4-carboxilato (7.0 g, 80%).

Etapla 2: Se disolvió el ter-butil 3-hidroximorfolina-4-carboxilato (7.0 g, 34.4 mol) en MeOH
20 (65 ml) y se trató con hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.65 g, 3.4 mol). La reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió entonces en acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ al 10% (2 x), NaCl
25 saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta un aceite, ter-butil 3-metoximorfolina-4-carboxilato (5.85 g, 78%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.00-3.91 (m, 2H), 3.81-3.58 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

30 Etapla 3: Una solución de cloruro de titanio (IV) (2.00 ml, 2.00 mol; 1M en tolueno) se enfrió a 0°C y se

trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (0.60 g, 1.82 mol) disuelta en diclorometano (3.5 ml). Después de 5 minutos, se agregó diisopropiletilamina (0.348 ml, 2.00 mol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C después se enfrió a -20°C. Se agregó una solución de ter-butil 3-metoximorfolina-4-carboxilato (0.592 g, 2.72 mol) disuelto en diclorometano (3.5 ml) y la mezcla se agitó a -20°C durante 15 minutos. La reacción se calentó entonces a 0°C.

10 La reacción se dejó calentar lentamente a 10°C en un baño durante 3 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (aproximadamente 4 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Después de la separación, la porción acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 x). Los

15 orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de 10 a 25% de acetato de etilo/hexanos. Se recuperó (R)-ter-butil 3-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)morfolina-4-

20 carboxilato como una espuma (0.607 g, 65%). MS (APCI+) [M+H] 514.7/516.8.

Etapas 4: Se disolvió hidrato de hidróxido de litio (0.0098 g, 2.3 mol) en agua (28 ml), se enfrió a 0°C

25 y se diluyó con THF (83 ml). La solución se trató con peróxido de hidrógeno al 30% (0.48 ml, 4.7 mol) y se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de (R)-ter-butil 3-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)morfolina-4-carboxilato (0.607 g,

30 1.17 mol) disuelto en THF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en un baño y se agitó

durante 20 horas. La reacción se desactivó con Na_2SO_3 (aproximadamente 7 ml, 1.5 M) hasta que la mezcla de reacción fue negativa al papel de prueba de almidón-yodo. La reacción se concentró entonces al vacío. La capa acuosa
5 se extrajo con acetato de etilo (2 x). La capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 con 3 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos finales de acetato de etilo se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido, ácido
10 (S)-2-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-(4-clorofenil)acético (310 mg, 74%). MS (APCI+) [M+H-Boc] 256.0/258.0.

Etapla 5: Se combinó el ácido (S)-2-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-(4-clorofenil)acético
15 (0.051 g, 0.143 mol) con diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.0440 g, 0.143 mol) y después se mezcló en cloruro de metileno (1.4 ml). La suspensión se trató con diisopropiletilamina (0.0749 ml, 0.430 mol) y después con
20 HBTU (0.0544 g, 0.143 mol). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se desactivó con Na_2CO_3 al 10% y se separó. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de metileno (3 x) y los orgánicos combinados se secaron entonces con Na_2SO_4 y se
25 concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (Biotage 12M) eluyendo con cloruro de metileno (96 ml), después con MeOH/cloruro de metileno a de 0% a 5% (500 ml) y MeOH/cloruro de metileno al 5% (96 ml). El material deseado eluyó limpiamente en MeOH/cloruro
30 de metileno a aproximadamente 1% para proporcionar (R)-ter-butil 3-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-

metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)morfolina-4-carboxilato como un aceite. (81.2 mg, 99%).

5 Etapla 6: Se disolvió (R)-ter-butil 3-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)morfolina-4-carboxilato (0.0398 g, 0.0680 mol) en dioxano (1 ml) y se trató con 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.425 ml, 1.70 mol). La solución se agitó a
10 temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío, se resuspendió en dioxano y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de MeOH (3 veces) y después se disolvió en MeOH. La solución se agregó entonces por goteo a Et₂O para producir
15 diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona (20 mg, 54%). M/z 472.1/474.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58 O(s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H),
20 4.50 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.01-3.55 (m, 13H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

Los Ejemplos 98-100 mostrados en la Tabla 3 también pueden elaborarse de acuerdo con los métodos antes
25 descritos:

trifluorometanosulfónico (9.9 ml, 110 mol) a 2-cloro-1,4-difluorobenceno (2.2 g, 15 mol) a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C. Se agregó entonces N-yodosuccinimida (3.16 g, 14.1 mol) en múltiples porciones.

5 Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vació sobre hielo-agua y se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con Na₂SO₄ saturado, se secó y se concentró. El producto crudo se
10 purificó mediante cromatografía de gel de sílice (100% hexanos) para proporcionar 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodobenceno (3.0 g, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, J = 5.4, 7.8 1H), 7.17-7.08 (m, 1H).

Etapla 2: Se agregó yoduro de cobre (I) (69.4 mg,
15 0.364 mol), 2-fenilfenol (93.0 mg, 0.546 mol) y carbonato de cesio (1.78 g, 5.46 mol) a un matraz secado bajo nitrógeno. Se agregó a la mezcla etil malonato (1.11 ml, 7.29 mol) seguido por 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodobenceno (1.00 g, 3.64 mol) en tetrahidrofurano (3.64 ml, 44.9 mol).
20 La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con NH₄Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró a través de Celite. El aceite café se purificó
25 mediante cromatografía de gel de sílice (0-30% EtOAc-hexano) para proporcionar dietil 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)malonato (0.65 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, J = 6.3, 9.3 1H), 7.17 (dd, J = 6.1, 8.9, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.33-4.14 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2
30 6H).

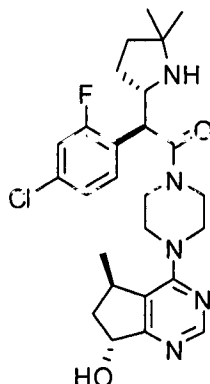
Etapla 3: Se disolvió dietil 2,(4-cloro-2,5-

5 difluorofenil)malonato (330 mg, 1.08 mol) en EtOH (1 ml), y después se agregó NaOH (0.6 ml, 5N). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. En este momento, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, después de lo cual se acidificó a un pH de 1 con HCl (1 N). La reacción se diluyó con agua (1 ml) y después se extrajo dos veces con dietil éter. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético que se utilizó sin purificación adicional.

Etapas 4: Se preparó ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético como se describió como se describe en el Ejemplo B, Etapas 1 a 3, comenzando con ácido 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético.

Etapas 5: Se preparó (S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 05, utilizando ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.37 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 6.2, 9.2, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.9, 1H), 4.49 (d, J = 9.1, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.85-3.66 (m J = 19.2 3H), 3.64-3.29 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.08-1.96 (m J = 13.2 1H), 1.93-1.71 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.9, 3H), 0.98 (d, J = 7.0, 3H).

Ejemplo 102



5

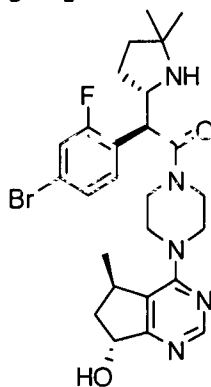
10

(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-
dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-
6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-
il)etanona

Etapla 1: Se agregó diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-1-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.109 g, 0.356 mol; ver
15 Ejemplo 3, Etapa 12), HATU (0.123 g, 0.324 mol) y colidina (0.171 ml, 1.30 mol) a una solución de ácido (S)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)acético (0.125 g, 0.324 mol; preparado de manera análoga al descrito en el Ejemplo B) en DCM (25
20 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre agua (20 ml) y DCM (50 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 ml). La porción acuosa se extrajo a la inversa con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró
25 hasta un aceite que se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH/DCM al 5%) para proporcionar (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-
30 carboxilato (0.116 g, 0.193 mol, rendimiento 59.5%). LC/MS = 3.79 minutos, (APCI+) m/z = 602 [M+H]⁺.

Etapla 2: Se agregó 4 M de HCl en dioxano (3 ml, 0.191 mol) a una solución de (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.115 g, 0.191 mol) en DCM seco (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró hasta secar para revelar diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0.093 g, 0.162 mol, rendimiento 84.7%). HPLC, 220 nM = 1.93 minutos, pureza 100%. LC/MS = 2.22 minutos, (APCI+) m/z = 502 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 8.38 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.54 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.22 (t, J = 7.81 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 4.19 (dd, J₁ = 8.59 Hz, J₂ = 14.8 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.74-3.46 (m, 5H), 3.42 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 2.19 (dd, J₁ = 7.09 Hz, J₂ = 13.27 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 7.03 Hz, 3H).

Ejemplo 103



(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

il)etanona

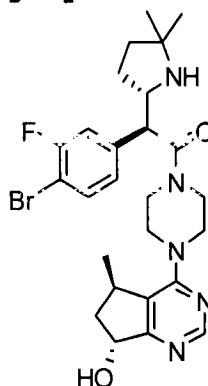
Etapla 1: Se agregó HATU (0.149 g, 0.391 mol) a una solución de ácido (R)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((S)-1-ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acético
5 (0.168 g, 0.391 mol, preparado de manera análoga al descrito en el Ejemplo B, diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.1 g, 0.326 mol; ver Ejemplo 3, Etapa 12), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.171 ml, 0.977 mol) en DCM (8 ml)
10 y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó entonces con H₂O. La reacción se lavó con H₂O (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea proporcionó
15 (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.0334 g, 0.0517 mol, rendimiento 15.9%). LCMS (APCI+) 646.4, 648.5 m/z [M+H]⁺;
20 tiempo de retención = 4.25 minutos.

Etapla 2: Se agregó 4.0 M de HCl/dioxano (0.121 ml, 0.483 mol) a una solución de (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.104 g,
25 0.161 mol) en DCM (1 ml). La solución se agitó durante la noche y el solvente se retiró para producir diclorhidrato de
de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((R)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-
30 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0.0618 g, 0.0998 mol, rendimiento 62.0%). HPLC

254 mm = 1.988 minutos, pureza 99.66%. LCMS (APCI+) 547.7
m/z [M+H]⁺; tiempo de retención = 2.45 minutos. ¹H NMR
(400 MHz, D₂O) 8.58 (s, 1H), 7.54 (dd, J₁ = 1.952 Hz, J₂ =
9.761 Hz, 1H), 7.46 (dd, J₁ = 1.562 Hz, J₂ = 8.199 Hz, 1H),
5 7.35 (t, J = 7.809 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 8.199 Hz, 1H),
4.79 (d, J = 9.761 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.0-3.9 (m,
2H), 3.82-3.62 (m, 3H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.27-2.15 (m,
1H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29
(d, J = 6.637 Hz, 3H).

10

Ejemplo 104



15

(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-
dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-
6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-
20 il)etanona

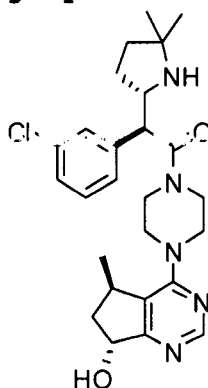
20

Etapla 1: Se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-
amina (0.045 ml, 0.26 mol) a una solución de ácido (S)-2-
(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil)-5,5-
dimetilpirrolidin-2-il)acético (0.035 g, 0.081 mol;
25 preparado de manera análoga al descrito en el Ejemplo B),
diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-
dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.025 g, 0.081 mol;
ver Ejemplo 3, Etapa 12) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-
[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-
30 tetrametilisouronio (0.031 g, 0.0081 mol) en DCM (5 ml).
La reacción se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La reacción se desactivó entonces con H₂O, se lavó con H₂O (3 x 30 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (rendimiento 23%). LCMS (APCI+) 648.2 m/z [M+H]⁺; tiempo de retención = 4.28 minutos.

10 Etapas 2: Se agregó 4.0 M de HCl en dioxanos (1.5 ml) a una solución de (S)-ter-butil 5-((S)-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.012 g, 0.0186 mol) en DCM (5 ml). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después el solvente se retiró para producir diclorhidrato de (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0.00367 g, 0.00593 mol, rendimiento 31.9%). HPLC 254 nm = 1.99 minutos, pureza 96.93%, LCMS (APCI+) 548.3 m/z [M+H]⁺; tiempo de retención = 2.56 minutos. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.59 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.418 Hz, 1H), 7.39 (dd, J1 = 1.562 Hz, J2 = 9.761 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.418 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 7.809 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.371 Hz, 1H), 3.81-3.65 (m, 6H), 2.30 (dd, J1 = 7.809 Hz, J2 = 12.884 Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.028 Hz, 3H).

Ejemplo 105



5

10

15

20

25

30

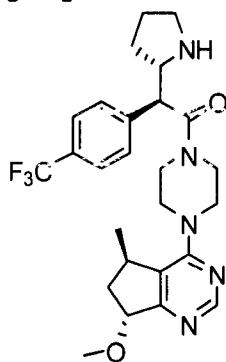
(S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-
(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Etapa 1: Se agregó diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0.0661 g, 0.215 mol), HATU (0.0744 g, 0.196 mol) y DIEA (d 0.742; 0.0341 ml, 0.196 mol) a una solución de ácido (S)-2-((S)-2-(ter-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-clorofenil)acético (0.072 g, 0.196 mol, ver Ejemplo B, Etapa 3) en DCM (25 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre agua (20 ml) y DCM (50 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 ml). La porción acuosa se extrajo a la inversa con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite que se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH/DCM al 5%) para proporcionar (S)-ter-butil 5-((S)-1-(3-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.090 g, 0.154 mol, rendimiento 78.7%). LC/MS = 3.79 minutos, (APCI+) m/z = 584 [M+H]⁺.

Etapa 2: Se agregó 4 M de HCl en dioxano (6 ml,

24 mol) a una solución de (S)-ter-butil 5-((S)-1-(3-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (0.020 g, 0.034 mol) en DCM seco (15 ml) y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó hasta secar para revelar diclorhidrato de (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0.015 g, 0.027 mol, rendimiento 79%). HPLC, 220 nm, tiempo de retención = 1.91 minutos, pureza 92%. LC/MS, tiempo de retención = 2.15 minutos, (APCI+) m/z = 484 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 8.35 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.22 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 4.28-4.00 (m, 2H), 3.88-3.71 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.36-3.05 (m, 1H), 2.16 (dd, J₁ = 7.81 Hz, J₂ = 13.27 Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.03 Hz, 3H).

Ejemplo 106



(S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona

Etapas 1: Una solución de ter-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato en DMF (2 ml) se agregó por

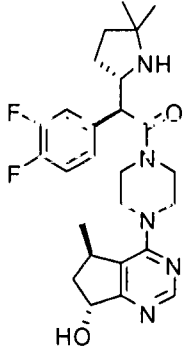
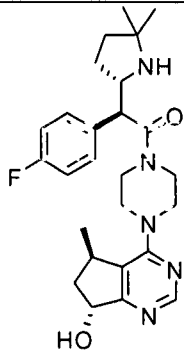
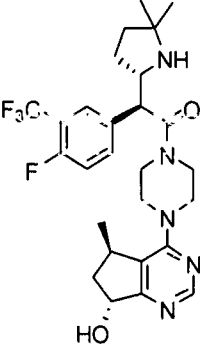
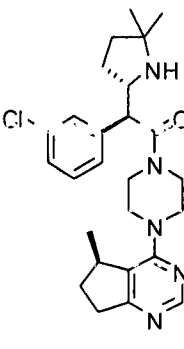
goteo a una suspensión de NaH (50 mg, 1.98 mol) en DMF (5 ml) a 0°C. Una solución de yoduro de metilo (700 mg, 5 mol) en DMF (1 ml) se agregó después por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se
5 desactivó con hielo/NH₄Cl saturado, se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar ter-butil 4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato como
10 un aceite que se utilizó sin purificación. MS (APCI+) [M+H]⁺ 349.0. Este material se utilizó para preparar el compuesto del título como se describe de manera análoga en el Ejemplo 3, Etapas 12 a 14, sustituyendo los materiales de inicio apropiados. m/z 504.3; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ
15 ppm 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

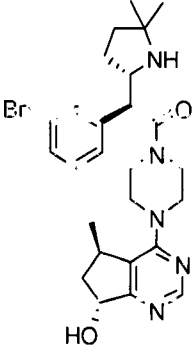
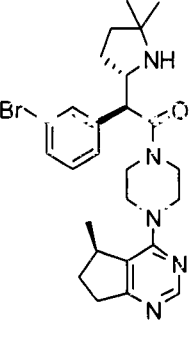
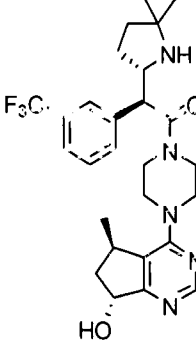
Los Ejemplos 107-141 mostrados en la Tabla 4
20 también pueden elaborarse de acuerdo con los métodos antes descritos:

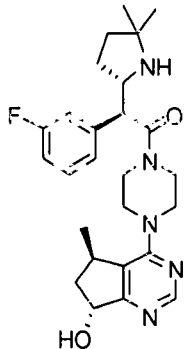
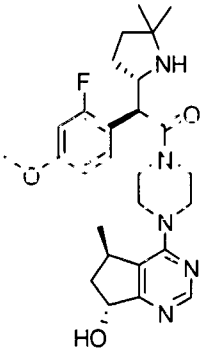
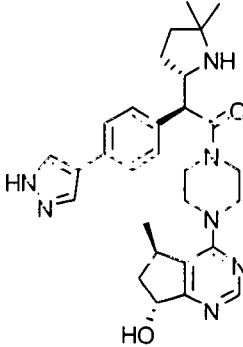
Tabla 4

Ej. #	Estructura	Nombre	LCMS NMR
107		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	LC/MS = 3.39 minutos, (APCI+) m/z = 616 [M+H]+
108		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm, 100% de pureza = 2.22 minutos, LC/MS = 2.42 minutos, (APCI-) HPLC, 220nm, 100%de pureza, r.t. = 2.22min. LC/MS, r.t. = 2.42 min, (APCI+) m/z = 504 [M+H]+ = 504 [M+H]+
109		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 1.95 minutos, 99.6% de pureza, LC/MS = 2.12 minutos, (APCI+) m/z = 482 [M+H]+
110		(S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254nm = 2.05 minutos, 95.6% de pureza, LC/MS = 2.23 minutos, (APCI+) m/z = 518 [M+H]+

111		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 1.98 minutos, 100% de pureza, LC/MS = 2.28 minutos, (APCI+) m/z = 500 [M+H] ⁺
112		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 2.01 minutos, 100% de pureza, LC/MS = 2.50 minutos, (APCI+) m/z = 484 [M+H] ⁺
113		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254nm = 1.99 minutos, 100% de pureza, LC/MS = 2.24 minutos, (APCI+) m/z = 500 [M+H] ⁺
114		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 1.95 minutos, 98% de pureza, LC/MS = 2.51 minutos, (APCI+) m/z = 484 [M+H] ⁺
115		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254nm = 2.01 minutos, 99.90% de pureza, LCMS (APCI+) 519.8 m/z [M+H] ⁺ ; Rt = 2.80; ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) 8.57 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.34Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.39 (dd, J1=2.34Hz, J2=8.59Hz, 1H), 5.29 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.37Hz, 1H), 3.95-3.65 (m, 6H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (d, J=5.857Hz, 3H)

116		(S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254nm = 1.96 minutos, 99.90% de pureza, LCMS (APCI+) 466.2 m/z [M+H] ⁺ ; Rt =2.49
117		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 1.85 minutos, 99.90% producido, LCMS (APCI+) 468.1 m/z [M+H] ⁺ ; Rt =2.35
118		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 2.02 minutos, 99.99% de pureza, LCMS (APCI+) 536.1 m/z [M+H] ⁺ ; Rt =2.66
119		(S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220 nm = 2.00 minutos, 98.9% de pureza. LC/MS = 2.76 minutos, (APCI+) m/z = 468 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) 8.26 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.23 (d, J= 8.18Hz, 1H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.90-3.79(m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.92 (d, J6.64Hz, 3H)

5	120	 (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254 nm = 2.01 minutos, 99.09% de pureza, LCMS (APCI+) 530.0 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2.31 minutos. ¹H NMR (400MHz, D₂O) 8.39 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.24 (d, J=4.685Hz, 2H), 5.25 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.7-3.58 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (d, J=7.028Hz, 3H)
10	121	 (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254nm = 2.00 minutos, 96.92% de pureza LCMS (APCI+) = 2.56 minutos. ¹H NMR (400MHz, D₂O) 8.22 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.21-4.0 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.78-3.5 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.5-3.45 (m, 3H), 2.95 (dd, J1=9.371Hz, J2=18.351Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (d, J=7.028Hz, 3H)
15	122	 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona dihidrocloruro	HPLC, 254nm = 2.05 minutos, 95.92% de pureza, LCMS (APCI+) 518.0 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2.40, ¹H NMR (400MHz, D₂O) 8.39 (s, 1H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.52 (d, J=5.466Hz, 2H), 5.25 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.35 (d, J=9.371Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.62-3.4 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.028Hz, 3H)

5	123		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC, 220nm = 1.85 minutos, 99.99% de pureza, LCMS (APCI+) 468.4 m/z [M+H] ⁺ ; Tiempo de retención = 2.49 minutos, ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) 8.6 (s, 1H), 7.5-7.42 (1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.32 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.761Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.1-4.02 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 1H) 2.4-2.31 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2.0-1.8 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.028Hz, 3H)
10	124		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	HPLC de pureza at 254 nm 98%, Tiempo de retención = 1.84 minutos. LCMS (APCI+) M+H ⁺ : 498 (100%); Tiempo de retención = 2.08 minutos. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ. 9.76 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
15	125		(S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.2, 3H), 7.31 (d, J = 8.2, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.7, 1H), 3.84 - 3.40 (m, 12H), 3.02 (d, J = 9.5, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 4H), 1.48 (ddd, J = 6.4, 14.0, 17.8, 5H), 1.09 (d, J = 5.2, 8H), 1.00 (d, J = 6.9, 4H)
20				
25				

5	126		(S)-2-(bifenil-4-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.3, 1H), 5.33 (d, J = 5.6, 1H), 4.81 (dd, J = 6.3, 12.7, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 - 3.40 (m, 7H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.58 - 1.36 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9, 3H)
10	127		(S)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3, 2H), 7.41 (d, J = 8.3, 2H), 6.72 (s, 2H), 4.82 (t, J = 6.7, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73 - 3.41 (m, 8H), 2.05 - 1.81 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9, 3H)
15	128		(S)-2-(4-ter-butilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona dihidrocloruro	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0, 2H), 7.32 (d, J = 8.1, 2H), 5.33 (t, J = 7.8, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 3H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.68 - 3.48 (m, 5H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.29 - 4.24 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.9, 3H)
20	129		(S)-2-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.39 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.38 (s, 4H), 1.32 (s, 4H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

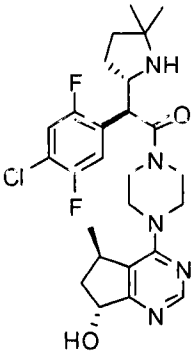
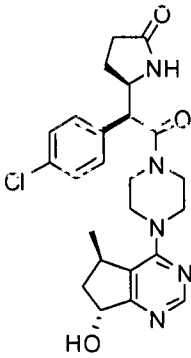
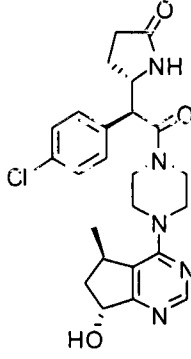
5

130		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.16 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 2.96 (m, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
131		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 - 9.50 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.61 (m, 11H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
132		(S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirolidin-2-ona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 2H), 5.40 (d, J = 5.5, 1H), 4.83 (d, J = 6.2, 1H), 4.24 (d, J = 8.9, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 3H), 0.94 (d, J = 6.6, 1H)
133		(R)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirolidin-2-ona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 2H), 5.40 (d, J = 5.5, 1H), 4.83 (q, J = 6.2, 1H), 4.24 (d, J = 8.9, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 3.54 - 3.38 (m, J = 10.2, 6H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 3H), 0.94 (d, J = 6.6, 1H)

10

15

20

5	134		(S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.37 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 6.2, 9.2, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.9, 1H), 4.49 (d, J = 9.1, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, J = 19.2, 3H), 3.64 - 3.29 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, J = 13.2, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.9, 3H), 0.98 (d, J = 7.0, 3H)
15	135		(R)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4, 2H), 7.22 (d, J = 8.5, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.08 (t, J = 7.1, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, J = 9.6, 3H), 3.50 - 3.29 (m, J = 16.3, 4H), 3.20 (br s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 7.1, 16.4, 2H), 2.15 (dd, J = 5.0, 12.0, 2H), 1.98 - 1.83 (m, J = 9.1, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0, 3H)
20	136		(S)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4, 2H), 7.23 (d, J = 8.4, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (t, J = 7.1, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.86 (d, J = 9.9, 2H), 3.68 (d, J = 5.8, 1H), 3.65 - 3.51 (m, J = 14.3, 2H), 3.48 - 3.29 (m, J = 12.8, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.94 - 1.68 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.0, 3H)

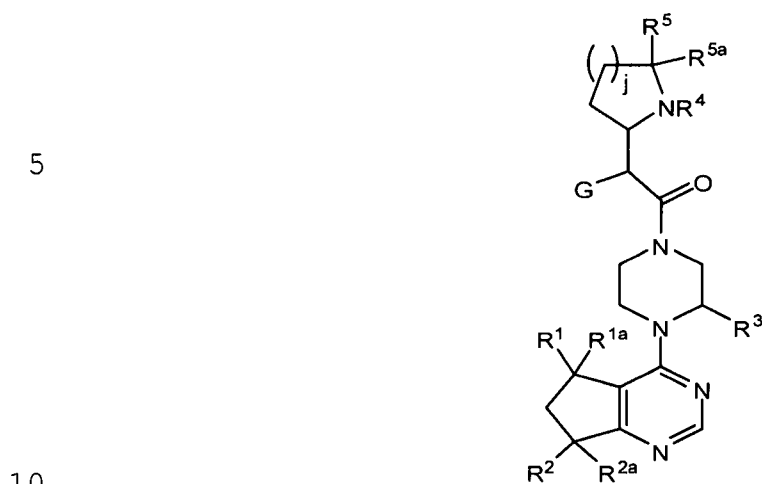
137		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona a	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.45 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 6H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
138		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.46 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.51 (m, 7H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
139		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.50 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.46 (m, 8H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
140		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.54 (s, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.87 - 3.46 (m, 8H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 1.89 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
141		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-3-il)etanona	LC/MS, Tiempo de retención = 2.42 minutos, (APCI+) m/z = 489 [M+H] ⁺

Aunque la invención se ha descrito en conjunto con las modalidades enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas modalidades. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las
5 alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Por tanto, la descripción anterior se considera solamente ilustrativa de los principios de la invención.

10 Las palabras "comprende", "que comprende", "incluyen", "que incluye" e "incluye", cuando se utilizan en esta especificación y en las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de características definidas, integrantes, componentes o
15 etapas, pero no excluyen la presencia o la adición de una o más características, integrantes, componentes, etapas o grupos diferentes de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



y enantiómeros y sales del mismo,

en donde:

G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, naftaleno, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros se encuentran opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R^a;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

20 R² es H, -OH, -OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F; o

R² y R^{2a} son oxo;

R³ es H, Me, Et o CF₃;

25 R⁴ es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con F, -OH o -O(alquilo C₁-C₃);

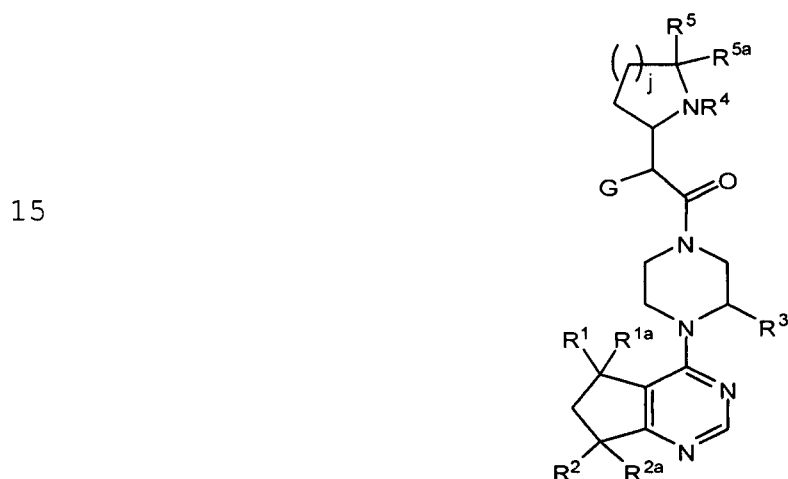
30 R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo C₁-C₄ o R⁵ y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de

oxígeno;

cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-(alquilo C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , S(alquilo C_1-C_6), CN, fenilo, OCH_2 -fenilo, NH_2 , NO_2 , NH-
 5 (alquilo C_1-C_6), N-(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) y $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂; y

j es 1 ó 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo
 10 j opuesto a NR^4 puede reemplazarse con un heteroátomo O.

2. Un compuesto de la Fórmula:



20 y enantiómeros y sales del mismo,
 en donde:

G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

25 R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente de H, Me, Et, $-CH=CH_2$, $-CH_2OH$, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;

R^2 es H, $-OH$, $-OMe$ o F;

R^{2a} es H, Me o F; o

R^2 y R^{2a} son oxo;

30 R^3 es H, Me, Et o CF_3 ;

R^4 es H, heterociclo de 4 a 6 miembros,

ciclopropilmetilo o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con F, -OH o -O(alquilo C₁-C₃);

R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente de H, y alquilo C₁-C₄ o R⁵ y R^{5a} conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;

cada R^a es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), CF₃, -OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, -OCH₂-fenilo, NH₂, -NO₂, -NH-(alquilo C₁-C₆), --

N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂;

j es 1 o 2; y cuando j es 2, el carbono en anillo j opuesto a NR⁴ puede reemplazarse con un heteroátomo O.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R² se selecciona de H, -OH, -OMe o F;

R^{2a} se selecciona de H, Me o F;

R⁴ es H, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OH o -O(alquilo C₁-C₃);

R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₄; y

j es 1 o 2.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ es H.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ es H.

6. El compuesto como se reivindica en

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^{5a} es H.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 es metilo.

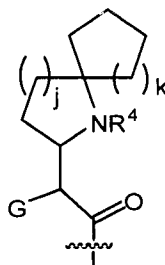
5 8. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7, en donde R^{5a} es metilo.

9. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 es etilo.
10

10. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 o 9, en donde R^{5a} es etilo.

11. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros.
15

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene la estructura:
20



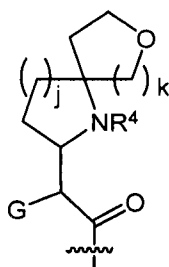
en donde k es 1 ó 2 y la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

13. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos,
30

forman un heterociclo de 5 a 6 miembros en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:

10



en donde k es 1 o 2 y la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

15. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 es metilo.

16. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R^1 es metilo opcionalmente en la configuración (R).

17. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^{1a} es H.

18. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^{1a} es metilo.

19. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 es H.

20. El compuesto como se reivindica en

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 es etilo.

21. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 es
5 $CH=CH_2$.

22. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 es CH_2OH .

23. El compuesto como se reivindica en
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 es CH_2F .

24. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 18 a 23, en donde R^{1a} es H.

15 25. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde R^{2a} es H.

26. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^2 es
20 F.

27. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^2 es OH.

28. El compuesto como se reivindica en
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde R^2 es F.

29. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o 28, en donde R^{2a} es F.

30 30. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^2 es

-OMe.

31. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde G se selecciona de 4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-ciclopropilfenilo.

32. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde G se selecciona de 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-4-cianofenilo.

33. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C₁-C₃).

34. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R⁴ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH y CH₂CH₂OCH₃.

35. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R⁴ es ciclopropilmetilo.

36. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R⁴ es un heterociclo de 4 a 6 miembros.

37. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o 36, en donde R⁴ es tetrahidropiraniilo.

38. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde R⁴ es

H.

39. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde R^4 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con F.

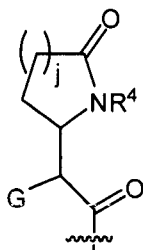
5 40. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 39, en donde R^4 es CH_2CF_3 , CH_2CH_2F o CH_2CHF_2 .

41. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en donde j es 1.

10 42. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en donde j es 2.

43. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 y R^{5a} , conjuntamente con el átomo al cual se encuentran unidos, forman un grupo oxo que tiene la estructura:

15



20

en donde la línea ondulada es donde la estructura se une a la piperazina requerida de la Fórmula I.

44. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-

25

30

trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-
metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-
(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 2,3-
difluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-
5 (trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo,
4-(trifluorometoxi)fenilo y 3-fluoro-4-
(trifluorometoxi)fenilo.

45. Un compuesto como se define en la
reivindicación 2 y como se nombra en los Ejemplos 1-32.

10 46. Un compuesto como se define en la
reivindicación 2 y como se nombra en los Ejemplos 1-100.

47. Un compuesto como se define en la
reivindicación 1 y como se nombra en los Ejemplos 1-141.

48. Una composición farmacéutica que comprende
15 un compuesto como se reivindica en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 47.

49. Un método para tratar una enfermedad o
trastorno mediado por AKT en un mamífero, comprendiendo
dicho método administrar a dicho mamífero una cantidad
20 efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 47.

50. El método de la reivindicación 49, en donde
dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad
inflamatoria, hiperproliferativa, cardiovascular,
25 neurodegenerativa, ginecológica o dermatológica.

51. Un método para inhibir la producción de
proteína cinasa AKT en un mamífero, que comprende
administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un
compuesto como se reivindica en cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 47.

52. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para su uso como medicamentos en el tratamiento de condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT.

5 **53.** El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT.

10 **54.** Un kit para tratar una condición mediada por la proteína cinasa AKT, en donde dicho kit comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47; y

b) instrucciones para su uso.

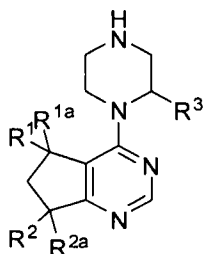
15 **55.** El kit de la reivindicación 54, que comprende además c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que es un inhibidor de proteína cinasa AKT.

20 **56.** Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

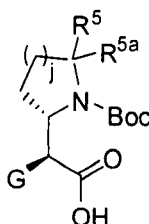
8:

25



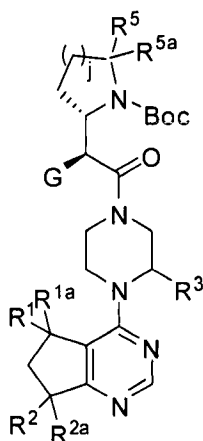
o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula 7:

30



para preparar un compuesto de la Fórmula 9:

5



10

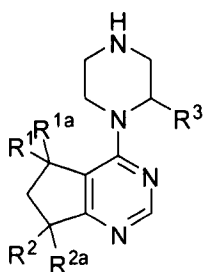
(b) desproteger el compuesto de la fórmula 9: y

(c) opcionalmente, funcionalizar el compuesto de la Fórmula 9 para preparar un compuesto de la Fórmula I.

57. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, que comprende:

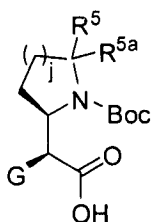
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 8:

20



o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula 83:

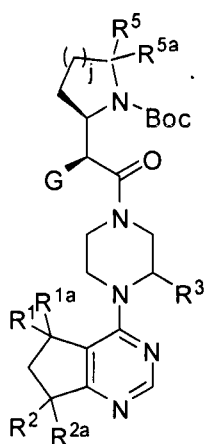
25



para preparar un compuesto de la fórmula 84:

30

5



10

- (b) desproteger el compuesto de la Fórmula 84; y
- (c) opcionalmente, funcionalizar el compuesto de la Fórmula 84 para preparar un compuesto de la Fórmula I.



No. 10-009431- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 16:28:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 267LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
89 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
2,3 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.
GENENTECH, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 9431
	Solicitud internacional	PCT/US2008/069144
	Fecha inicio fase nacional	05/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3028

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

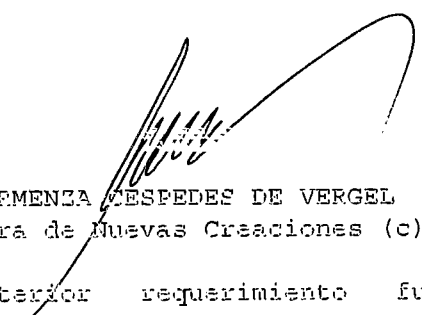
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación No.: 10 9431


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 MAR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

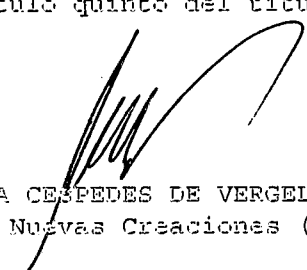
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.
GENENTECH, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 9431
	Solicitud internacional	PCT/US2008/069144
	Fecha inicio fase nacional	05/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	03929

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 MAR. 2010
adpall