



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090857-00000-0000

Fecha: 2010-07-26 16:53:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/IIH Eve: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



10-90857

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS
COMO INHIBIDORES DE AKT PROTEÍNA QUINASA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 239/70

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. 20 JUL 2010

(FORMA P 10).

08-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090857-00000-0000

Fecha: 2010-07-26 16:53:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

FORMULARIO UNICO 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: jllcco@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: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BENCSIK, Josef; BLAKE, James, F.; KALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian,
S.; SPENCER, Keith, L.; XIAO, Dengming; XU, Rui; CHABOT, Christine; DO, Steven;
LIANG, Jun; SAFINA, Brian; y ZHANG, Birong.

Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 y 1 DNA Way, South San
Francisco, California 94080-4490.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/030602

Fecha: 09/01/09

Publicación Internacional No. WO 2009/089453 A9

Fecha: 16/07/09

⑥

Título (54)

**"PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS COMO INHIBIDORES DE AKT
PROTEÍNA QUINASA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 239/70

A61P 35/00, A61K 31/517

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09/01/08

(31) Número de Solicitud

61/020,087

⑨

Comprobante de Pago No. 10-48,201

Fecha: Junio 15 de 2010

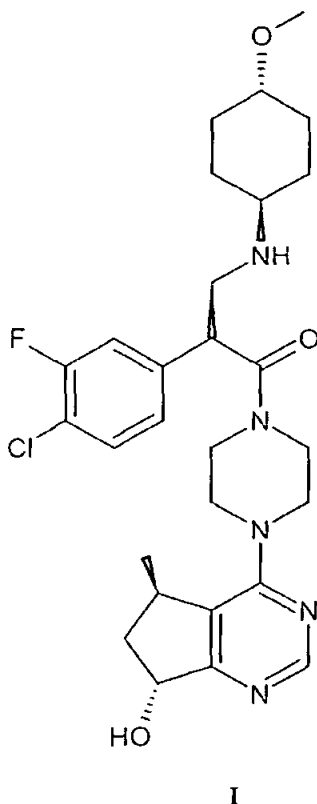
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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 Solicitud de Rectificación de Renumeración del Set de Reivindicaciones, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones bajo la Regla 91.3, Opinión Escrita y Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

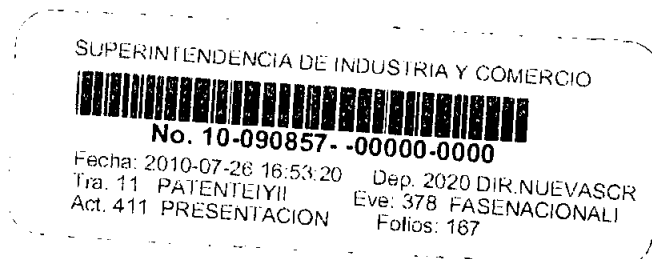
[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,201
FECHA : JUNIO 15 DE 2010



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817752	15/06/2010	17,496,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita 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 la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está 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 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Colorado

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

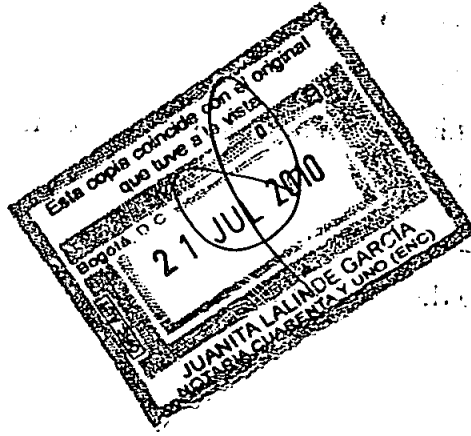
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

466642

2006 JUL 21 P 12:13

Anita Escobar
CUNA FERIA AGAR DE EL
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFES DE REALIZACIONES
BOGOTA D.C.





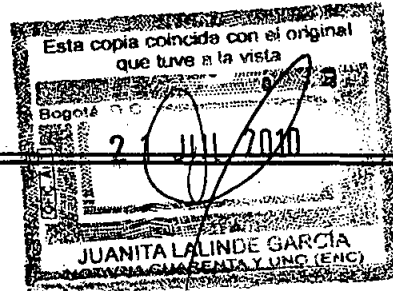
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

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, 2006
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

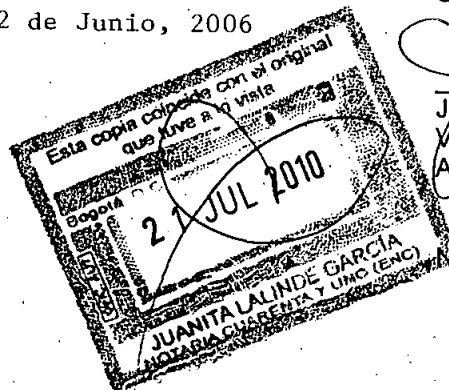
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLORED A 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 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLORED A 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 LLORED A 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 LLORED A 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 LLORED A 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 LLORED A 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.

NOTARY 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.

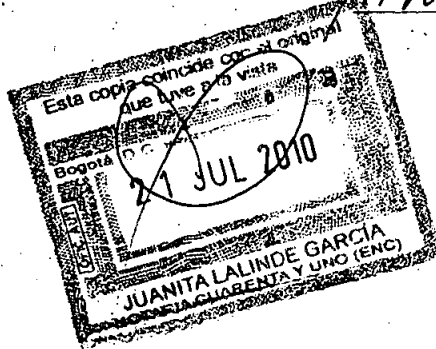
Notary Public (Notario Público).

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
 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.



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"



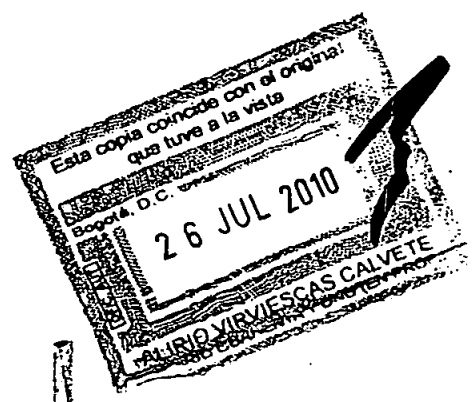
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174484
Jilber Espinoza
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 OCT 31 A 10:58
Uus
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 cómo 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 N° 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. –



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete 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)

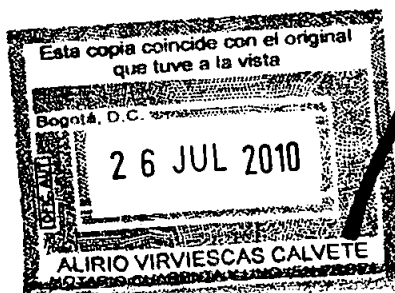
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

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: (Illegible)

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

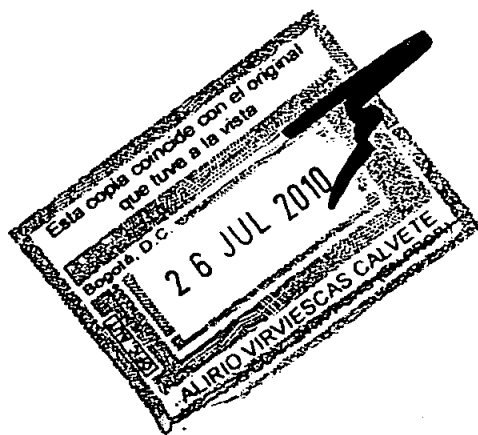
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174485
Elba Espinoza
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 OCT 31 A 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
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 "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.

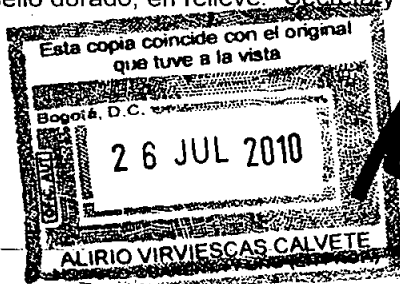
Firma (ilegible)

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"



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

Traducción Oficial N° 10-31-193

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Iibar 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 Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174487

2005 OCT 31 A 10:59

J. Ibarra Espinoza
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
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 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 Interprete 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").



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

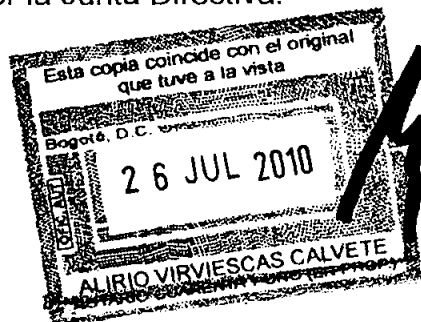
ARTICULO 4

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.



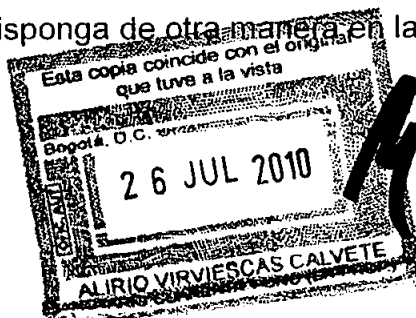
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

(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 éllo, 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).



IBB de LA ESPAIN) DESPADO
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

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;

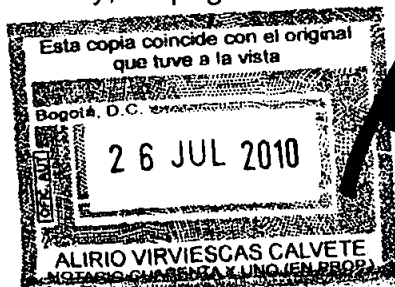
(iii) si tal serie tendrá derecho a voto, además de los derechos de votación proporcionados por la ley, y si es así, las condiciones de tales derechos a voto;

(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



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

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

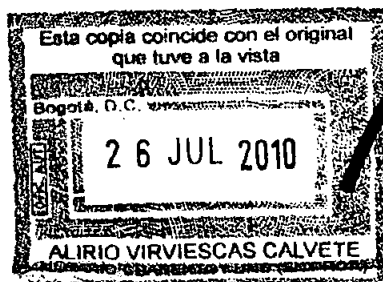
ARTÍCULO 5

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



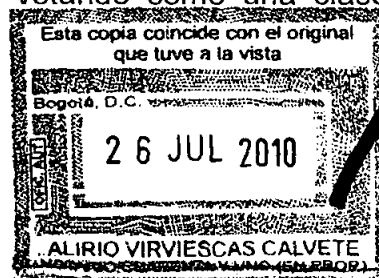

ILBARA A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920

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 periodo 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



[Handwritten signature]
 ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
 Traductor e Interprete Oficial
 Inglés Español Inglés
 Resolución Minjusticia No. 0920
 Aprobada en 1996

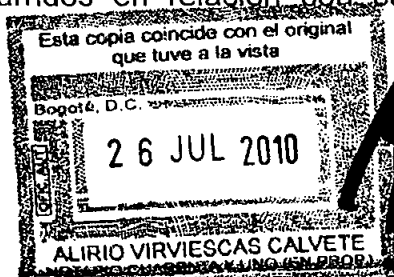
disposiciones, o eligieron llenar alguna vacante resultante de la muerte, dimisión o remoción de directores elegidos por los titulares de Acciones Preferenciales o serie, terminará inmediatamente y el número autorizado de directores por consiguiente, se reducirá.

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 Interpreté Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920

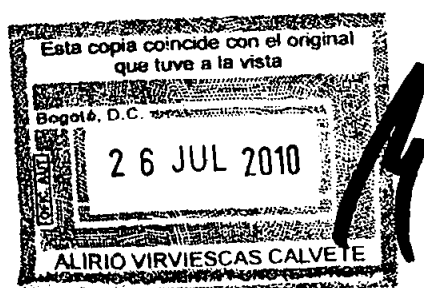
procedimientos, anticipadamente a la disposición final, hasta el máximo punto autorizado por la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 será un derecho contractual.

(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.



[Handwritten Signature]
 ILBARA. ESPAÑOL ESPAÑOL
 Traductor e Interprete Oficial
 Inglés Español Inglés
 Resolución Minjusticia No. 0920
 A partir de 2010

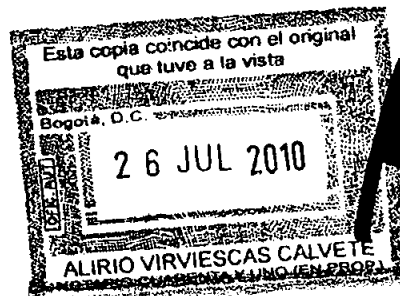
ARTÍCULO 7

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 Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
A enero de 1998

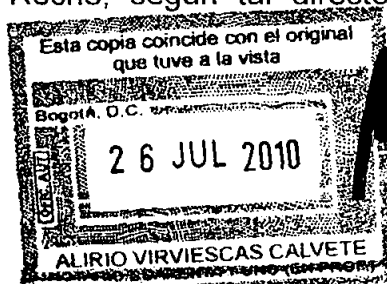
(a) Roche no tendrá una obligación de abstenerse, de comprometerse directa o indirectamente, en las mismas o similares actividades comerciales o líneas comerciales como la Corporación, y

(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 comunice 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

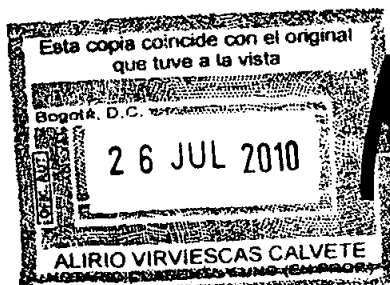


[Signature]
 ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
 Traductor e Interpretre Oficial
 Inglés Español Inglés
 Resolución Minjusticia No. 0920
 Anexo de 1994

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 (diferentes de la

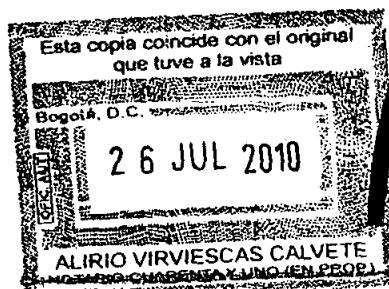



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920

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.

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



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

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).

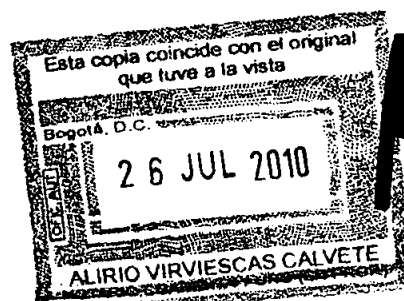


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Ministerial No. 0920
Agosto de 1996

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



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920

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.

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



Traducción Oficial N° 10-31-194

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar 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

Tilba 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 LEGALIZACIONES
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"




ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete 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



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

(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.

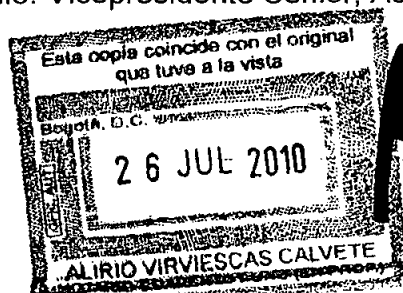
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día quince (15) de Mayo, año 2000.

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete 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)

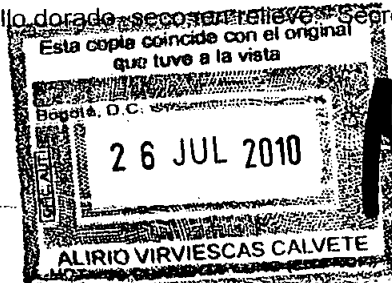
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

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: (Illegible)

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado "second relief" 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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

117448
Ilgar Espand
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 OCT 31 A 10:59
JEFE DE LEGALIZACIONES
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 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
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.

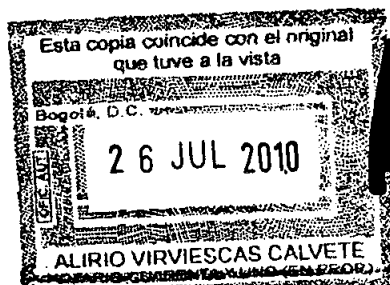
POR LA PRESENTE CERTIFICA:

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 mil trescientos millones

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre 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
Año 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
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2005 OCT 31 A 11:00

**Jefe de Legaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**

74490
T (bar) 333

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

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.

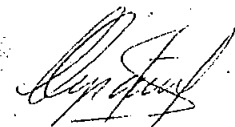
Firma: Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

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 INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

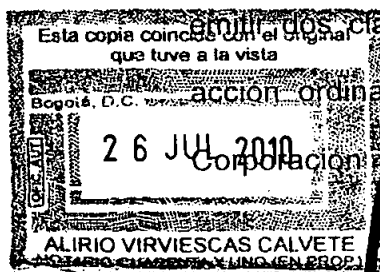
Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

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 tres mil cien millones

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

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 año 2004

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*



Ernest M. Cuneo

Secretary of State

NP-24 A (REV. 4-05)



OSP 05 90772



191

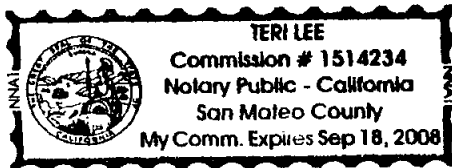
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo } ss.

On 9/13/2005 before me, Teri Lee, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane 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: Colombia Power

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
Estados Unidos de America.

con domicilio en

1 DNA way
South San Francisco, CA 94080, USA

The undersigned,

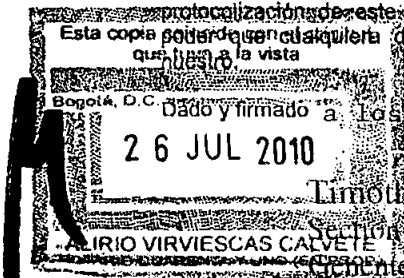
Genentech, Inc
A Corporate organized and existing under the
domiciled at laws of State of Delaware, E.U.A

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 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
designa, 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 creyeran 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
otro que 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

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, 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

13 Sept 2005

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See Attached

Apostille

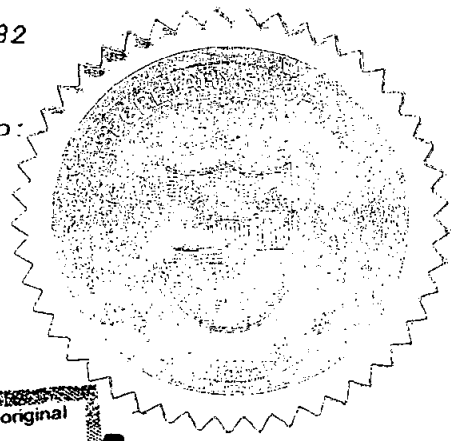
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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. 0265282*

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



Delaware

PAGE 1

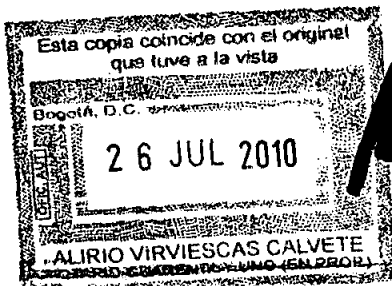
The First State

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

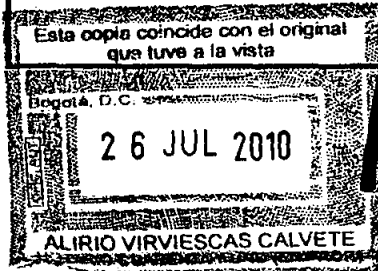
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

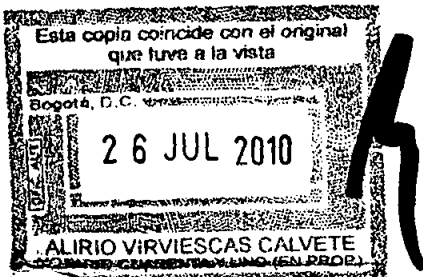


Delaware

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

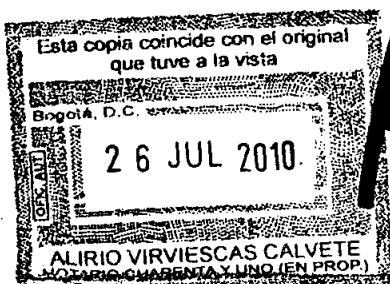
The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

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 07/22/1999
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.

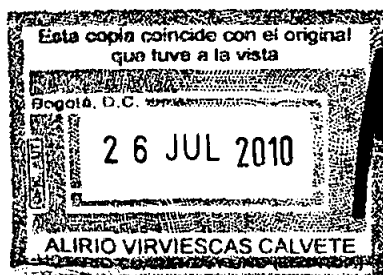
(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the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

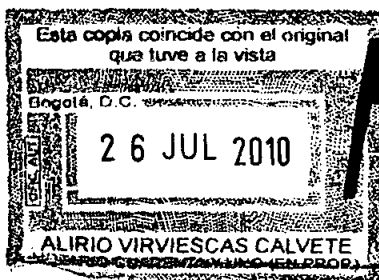
(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(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.

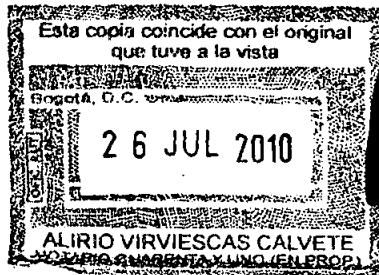
(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(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.

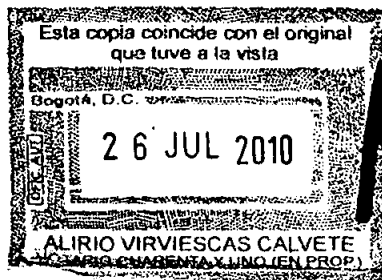
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

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.

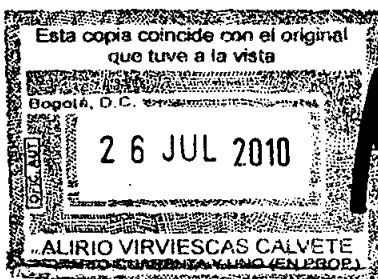
(f) Neither the alteration, amendment, repeal or rescission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect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

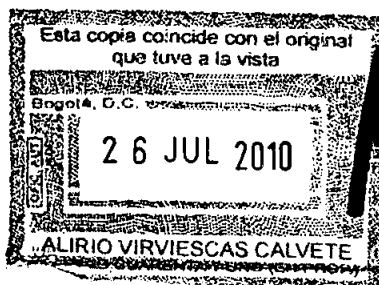
SECTION 8.05. *Definitions.* For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "Corporation" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or 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



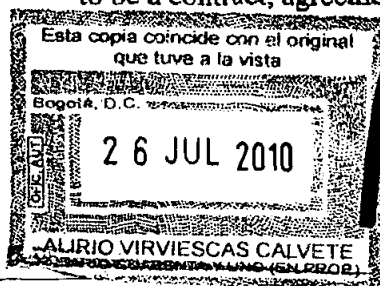
meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, 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.

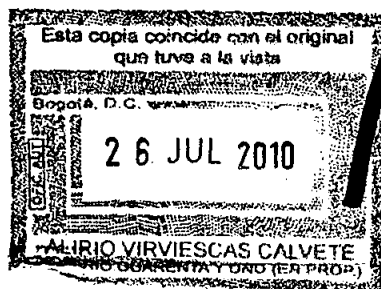
SECTION 9.04. Deemed Consent by Stockholders. Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

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.

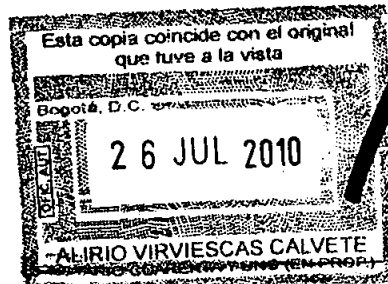
SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.



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

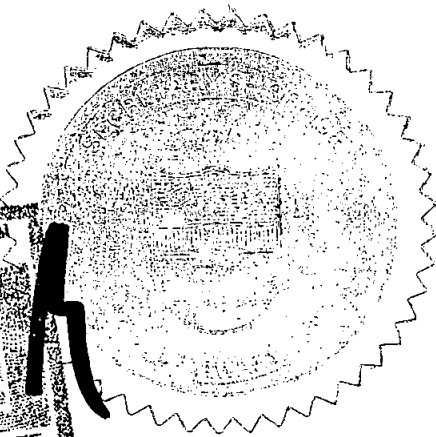
6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265284

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



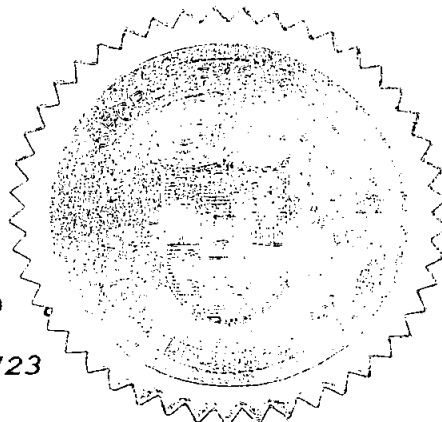
Harriet Smith Windsor
Secretary of State

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

6c

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:

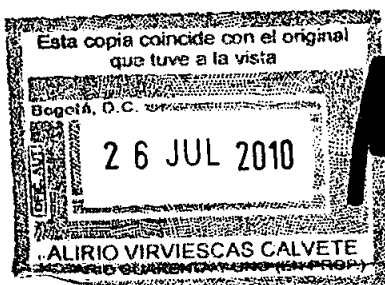
"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (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.



75841

GENENTECH, INC.

By: 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

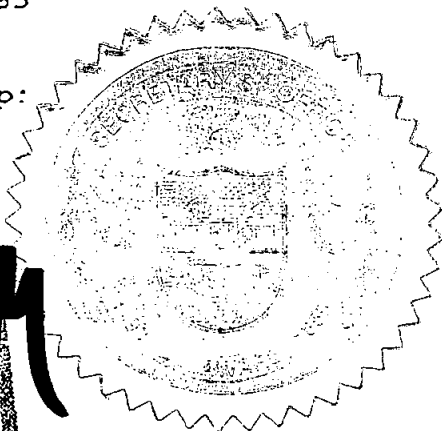
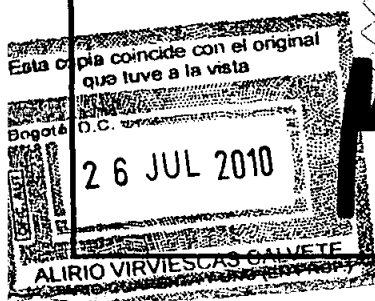
6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265285

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



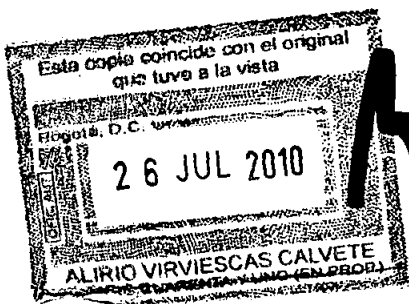
Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

PAGE 1

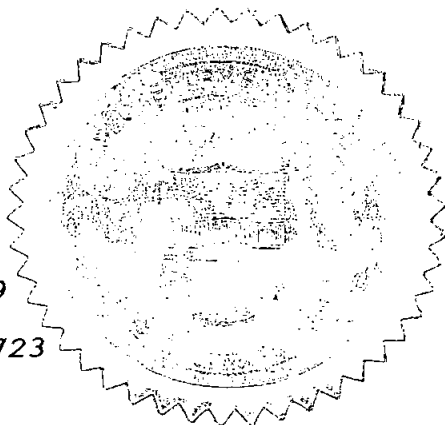
The First State

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 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

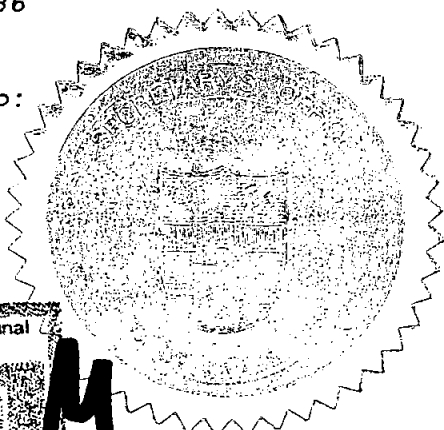
6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

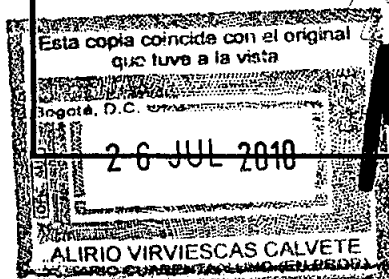
8. No. 0265286

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Harriet Smith Windsor
Secretary of State

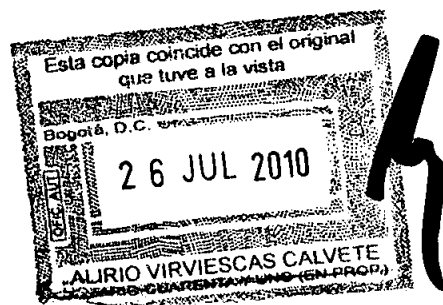


Delaware

PAGE 1

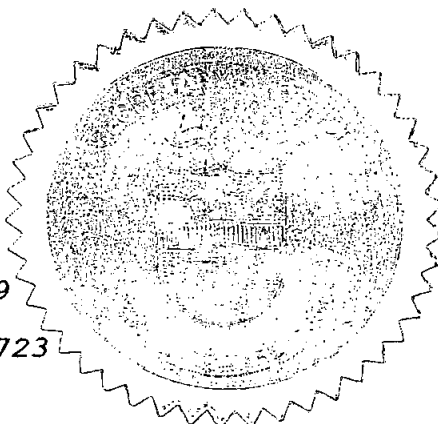
The First State

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.



2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212783

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:

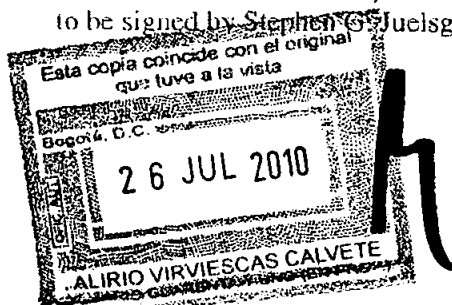
Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred 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: Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Executive Vice President, General Counsel
and Secretary

ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/US2009/030602

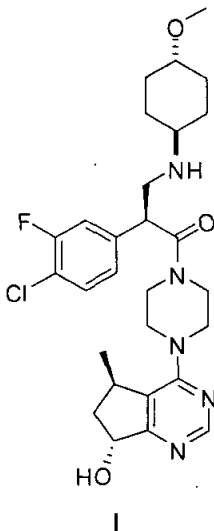
ARTE FINAL (1)

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-07-10 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/020,087 09-01-08 US		(51) Int Cl: C07D 239/70 (71) Solicitante(s): ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC. (72) Inventor(es): BENCSIK, Josef; BLAKE, James, F.; KALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian, S.; SPENCER, Keith, L.; XIAO, Dengming; XU, Rui; CHABOT, Christine; DO, Steven; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; y ZHANG, Biron. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-08-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09-01-09 No. de solicitud: PCT/US2009/030602		(87) Publicación internacional Fecha: 16-07-09 N° publicación: WO 2009/089453 A9	
(54) Título: PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS COMO INHIBIDORES DE AKT PROTEÍNA QUINASA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-07-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/70

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

(72) Inventor(es): BENCSIK, Josef; BLAKE, James, F.; KALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian, S.; SPENCER, Keith, L.; XIAO, Dengming; XU, Rui; CHABOT, Christine; DO, Steven; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; y ZHANG, Birong.

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

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/020,087

09-01-08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-08-10

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **16-07-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 09-01-09

N° publicación: **WO 2009/089453 A9**

No. de solicitud: **PCT/US2009/030602**

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

70



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-07-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/70

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

(72) Inventor(es): BENCSIK, Josef; BLAKE, James, F.; KALLAN, Nicholas, C.; MITCHELL, Ian, S.; SPENCER, Keith, L.; XIAO, Dengming; XU, Rui; CHABOT, Christine; DO, Steven; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; y ZHANG, Birong.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/020,087	09-01-08	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09-08-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

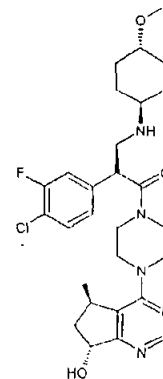
Fecha de presentación de la solicitud: 09-01-09

No. de solicitud: PCT/US2009/030602

(87) Publicación internacional:

Fecha: 16-07-09

No. Publicación: WO 2009/089453 A9

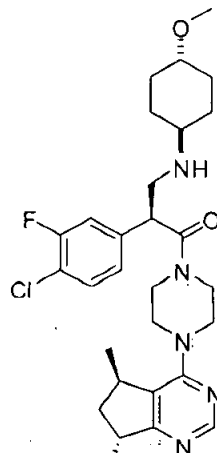


(54) Título: PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS COMO INHIBIDORES DE AKT PROTEÍNA QUINASA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

VIKSINIS HARRIS & PADYS PLLP
Attn. Harris, Robert J.
P.O. Box 111098
St. Paul, MN 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

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

RECEIVED

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 31/03/2009	
Applicant's or agent's file reference 02121.012WO1	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2009/030602	International filing date (day/month/year) 09/01/2009
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.	

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, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimlie No.: (41-22) 338.82.70

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(2)(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 90b/s.1 and 90b/s.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/IB/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.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chantal Gottar

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 purposes 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 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 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 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 02121.012W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/030602	International filing date (day/month/year) 09/01/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/01/2008
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/030602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/70 A61K31/517 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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/051304 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; MITCHELL IAN S [US]; SPENCER KEITH L [US]; S) 9 June 2005 (2005-06-09) claim 1	1-13
A	QUN LI: "Recent progress in the discovery of Akt inhibitors as anticancer agents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 9, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1077-1130, XP002500200 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-13
P,X	WO 2008/006040 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US]; MITCHELL IAN S [US]; BLA) 10 January 2008 (2008-01-10) examples 142,143	1-13



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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2009

Date of mailing of the international search report

31/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/030602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005051304 A	09-06-2005	AU 2004293026 A1	09-06-2005
		BR PI0416852 A	27-02-2007
		CA 2546754 A1	09-06-2005
		CN 1882347 A	20-12-2006
		EP 1684694 A2	02-08-2006
		JP 2007512364 T	17-05-2007
		KR 20070026332 A	08-03-2007
WO 2008006040 A	10-01-2008	AR 061842 A1	24-09-2008
		AU 2007269060 A1	10-01-2008
		CL 19932007 A1	20-06-2008

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 July 2009 (16.07.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/089453 A9

PCT

(51) International Patent Classification:
C07D 239/70 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

[US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California
94080-4490 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2009/030602

(74) Agents: HARRIS, Robert, J. et al.; Viksnins Harris &
Padys PLLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota
55111-1098 (US).

(22) International Filing Date:
9 January 2009 (09.01.2009)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/020,087 9 January 2008 (09.01.2008) US

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BENCSIK, Josef
[CA/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301
(US). BLAKE, James, F. [US/US]; 3200 Walnut Street,
Boulder, Colorado 80301 (US). KALLAN, Nicholas, C.
[US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301
(US). MITCHELL, Ian, S. [GB/US]; 3200 Walnut
Street, Boulder, Colorado 80301 (US). SPENCER, Kei-
th, L. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado
80301 (US). XIAO, Dengming [CN/US]; 3200 Walnut
Street, Boulder, Colorado 80301 (US). XU, Rui
[CN/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301
(US). CHABOT, Christine [CA/US]; 1 DNA Way,
South San Francisco, California 94080-4490 (US). DO,
Steven [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, Cali-
fornia 94080-4490 (US). LIANG, Jun [CN/US]; 1 DNA
Way, South San Francisco, California 94080-4490 (US).
SAFINA, Brian [US/US]; 1 DNA Way, South San Fran-
cisco, California 94080-4490 (US). ZHANG, Birong

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

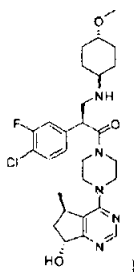
— with information concerning authorization of rectifica-
tion of an obvious mistake under Rule 91.3 (b) (Rule
48.2(i))

(48) Date of publication of this corrected version:

5 November 2009

[Continued on next page]

(54) Title: HYDROXYLATED PYRIMIDYL CYCLOPENTANE AS AKT PROTEIN KINASE INHIBITOR



(57) Abstract: The present invention provides a compound and pharmaceutically acceptable salts thereof, comprising the Formula I. Also provided are methods of using the compound of this invention as an AKT protein kinase inhibitor and for the treatment of hyperproliferative diseases such as cancer.

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-07-23-383
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
OFICINA EUROPEA DE PATENTES

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA INC.
No. de Serie: PCT/US2009/030602
Presentado: 09 de enero de 2009
Expediente No.: 02121.012WO1
Título: PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS COMO INHIBIDORES DE AKT
PROTEÍNA QUINASA

COMUNICACIÓN BAJO LA REGLA 91.1

Estimados Señores:

En respuesta a la Comunicación en Casos para los cuales Ninguna otra Forma es Aplicable enviada el 22 de enero de 2009 y el Reporte de Búsqueda Internacional enviado el 31 de marzo de 2009, el Solicitante adjunta para presentación en la reivindicación de la solicitud internacional anterior páginas de reemplazo 44 y 45. El solicitante respetuosamente solicita rectificación de un error obvio, *i.e.*, rectificación de reivindicaciones mal numeradas. En las páginas de reemplazo, las reivindicaciones 9-13 presentadas originalmente se han reenumerado como 8-12.

Favor dirigir cualquier pregunta en relación con este asunto al abogado que firma a continuación al (952) 876-4092.

Presentado respetuosamente,

VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, MN 55111-1098
(952) 876-4092

Fecha: 11 de agosto de 2009

Por: (firma: ilegible)
Robert J. Harris
Reg. No. 37,346

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de julio de 2010, 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
R. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

EUROPEAN PATENT OFFICE

Applicant: ARRAY BIOPHARMA INC.
Serial No.: PCT/US2009/030602
Filed: 09 January 2009
Docket No.: 02121.012WO1
Title: HYDROXYLATED PYRIMIDYL CYCLOPENTANE AS AKT
PROTEIN KINASE INHIBITOR

COMMUNICATION UNDER RULE 91.1

Dear Sirs:

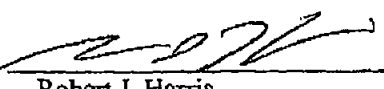
In response to the Communication in Cases for which No other Form is Applicable mailed 22 January 2009 and the International Search Report mailed 31 March 2009, Applicant encloses for filing in the above international application claim replacement pages 44 and 45. Applicant respectfully requests rectification of an obvious mistake, *i.e.*, rectification of misnumbered claims. In the replacement pages, originally-filed claims 9-13 have been renumbered as claims 8-12.

Please direct any inquiry regarding this matter to the below-signed attorney at (952) 876-4092.

Respectfully submitted,

VIKSINIS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, MN 55111-1098
(952) 876-4092

Date: August 11, 2009

By: 

Robert J. Harris
Reg. No. 37,346

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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/US2009/030602

International filing date (day/month/year)
09.01.2009

Priority date (day/month/year)
09.01.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/70 A61K31/517 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 22 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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0
Fax: +49 89 2399-4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Baston, Eckhard

Telephone No. +49 89 2399-8229



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/030602

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/US2009/030602

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>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1: WO 2005/051304 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; MITCHELL IAN S [US]; SPENCER KEITH L [US]; S) 9 June 2005 (2005-06-09)
D2: QUN LI: "Recent progress in the discovery of Akt inhibitors as anticancer agents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 9, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1077-1130.

The present application is directed to a compound of formula I according to claim 1 (claim 2) which is considered useful for the treatment of cancer diseases due to an inhibition of AKT kinase. No document of the prior art discloses this specific compound. The requirements of Art. 33(2) PCT are met.

The closest prior art is represented by document D1 which is also concerned with AKT kinase inhibitors. This document does not provide any indication for the combination of those specific structural features present in the compound of formula I. The description (page 28) states that this compound has an IC_{50} value of less than 500 nM (AKT-1 kinase assay). The problem of providing a further compound with a potential utility for the treatment of cancer is considered of having been solved (Art. 33(3) PCT).

Claims 1 and 2 claim the same subject-matter. One of them should be deleted (Art. 6 PCT).

Claim 8 is missing. The claims have thus to be renumbered correctly (Art. 6 PCT).

The functional definitions present in claims 4,6-9 and 13 have to be replaced by well defined pathological conditions (Art. 6 PCT).

Claims 4-9 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision 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 recognize 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 in a first or further medical

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/030602

treatment.

To section VI

D3: WO 2008/006040 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US];
MITCHELL IAN S [US]; BLA) 10 January 2008 (2008-01-10)

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, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
BAJO LA REGLA 91.3**

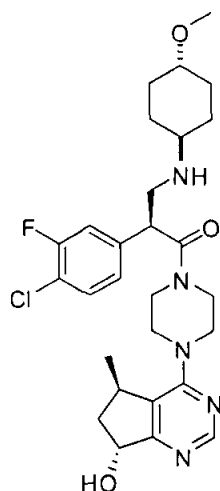
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS
COMO INHIBIDORES DE AKT PROTEÍNA QUINASA

Resumen-Objeto y Finalidad de la invención

La presente invención provee un compuesto, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, que comprenden la Fórmula I:



I

Además se proveen métodos para utilizar el compuesto de esta invención como inhibidores de la AKT proteína quinasa y para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer.

**PIRIMIDIL CICLOPENTANOS HIDROXILADOS
COMO INHIBIDORES DE AKT PROTEÍNA QUINASA**

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a novedosos inhibidores de serina/treonina proteína quinasas (por ej., AKT y quinasas relacionadas), composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores, y métodos para preparar este inhibidor. El inhibidor es útil, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos

Descripción del estado de la técnica

[0002] Las proteínas quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxil sobre residuos de tirosina, serina y treonina de proteínas por la transferencia del terminal (gamma) fosfato desde la ATP. A través de las vías de transducción de señal, estas enzimas modulan el crecimiento celular, la diferenciación y la proliferación, es decir, virtualmente todos los aspectos de la vida celular en una forma u otra dependen de la actividad de las PK (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book I & II*, Academic Press, San Diego, CA). Más aún, la actividad de PK anormal ha estado relacionada con una gran cantidad de trastornos, que oscilan desde enfermedades relativamente sin riesgos de muerte, tales como soriasis hasta enfermedades extremadamente virulentas tales como glioblastoma (cáncer de cerebro). Las proteínas quinasas son una clase importante de focalización para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309).

[0003] Significativamente, la fosforilación atípica y/o la

expresión de la proteína a menudo se conoce como uno de los efectos que causan la proliferación celular anormal, la metástasis y la supervivencia celular en el cáncer. La regulación y/o expresión anormal de varias quinasas, que incluyen la Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 contra otras numerosas, ha estado específicamente implicada en el cáncer.

[0004] Las proteína quinasas incluyen dos clases; proteína tirosina quinasas (PTK) y serina-treonina quinasas (STK). Las enzimas proteína quinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina quinasas que se sobreexpresan en una variedad de tumores humanos. Uno de los blancos mejor caracterizados de los productos lipídicos P13K es la 57 KD serina/treonina proteína quinasa Akt, corriente debajo de la P13K en la vía 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 protooncogen v-akt del retrovirus de transformación aguda AKT8. Debido a su alta homología de secuencia a las proteína quinasas A y C, Akt también se denomina proteína quinasa B (PKB) y se relaciona con A y C (RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, a saber Akt1, Akt2 y Akt3, que exhiben una homología total del 80% (Staal, S.P. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84:5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:906; 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 una homología de dominio pleckstrina, y una región reguladora corta en el C-terminal. Además, ambas Akt2 y Akt3 exhiben variantes de corte y empalme. Al cabo del reclutamiento a la membrana celular por PtdIns(3,4,5)P₃, la Akt es

fosforilada (activada) por la PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3, respectivamente. Esta fosforilación se produce por una quinasa aún desconocida (denominada putativamente PKD2), aunque la autofosforilación de la PDK1 (Balendran, A., (1999) Curr. Biol. 9:393), (Toker, A. (2000) J. Biol. Chem (275:8271) y la quinasa enlazada a la integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211) han estado implicadas en este proceso. La activación de Akt requiere su fosforilación en el residuo Ser 473 en el motivo hidrofóbico del C-terminal (Brodbeck et 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). Si bien la monofosforilación de la Akt activa la quinasa, la bis(fosforilación) es necesaria para la actividad máxima de la quinasa.

[0005] Se cree que la Akt hace valer su efecto sobre el cáncer al suprimir la apoptosis y mejorar tanto la angiogénesis como la proliferación (Toser et al. (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966). La Akt se sobreexpresa en muchas formas de cáncer humano que incluyen, pero sin limitación, de colon (Zinda et al., (2001) Clin. Cancer Res. 7:2475), de ovario (Cheng et al (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267), de cerebro (Haas Kogan et al (1998) Curr. Biol. 8:1195), de pulmón (Brognard 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. Sci. 93:3636-3641, de próstata (Graff et al (2000) J. Biol. Chem. 275:24500) y carcinomas gástricos (Staal et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-

5037).

[0006] La PI3K/Akt/blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR) ha sido explorada para la terapia inhibidora de pequeñas moléculas focalizadas (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 las células tumorales que han elevado los 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).

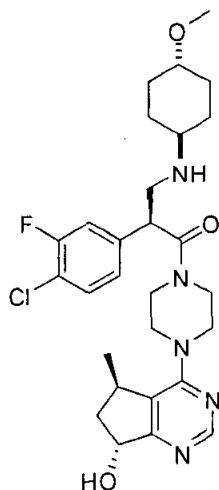
[0007] El desarrollo de inhibidores de quinasa que focalizan las vías reguladas en forma anormal y dan por resultado finalmente una enfermedad es de enorme interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhibe (1) el reclutamiento de Akt a la membrana celular, (2) la activación por PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato, o (4) uno de los blancos corriente abajo de la Akt podría ser un agente anticancerígeno valioso, ya sea en forma de una terapia autónoma o en conjunto con otros procedimientos aceptados.

[0008] La Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense 2005/0130954 divulga *inter alia*, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tal como el cáncer.

Síntesis de la invención

[0009] La presente invención provee novedosos compuestos que inhiben las AKT proteína quinasas. El compuesto de la presente invención tiene utilidad como agente terapéutico para enfermedades y afecciones que se pueden tratar por la inhibición de las AKT proteína quinasas.

[0010] En forma más específica, la presente invención incluye el compuesto que tiene la Fórmula I:



I

y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

[0011] La invención además provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo

[0012] En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por las AKT proteína quinasas, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de Fórmula I, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno. Las afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos, y dermatológicos.

[0013] En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la producción de las AKT proteína quinasas en un mamífero, que comprende administrar a dicho

mamífero un compuesto de Fórmula I, o un o un enantiómero, solvato, metabolito o sal o prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo en una cantidad eficaz para inhibir la producción de una AKT proteína quinasa.

[0014] En otro aspecto, la presente invención provee métodos para inhibir la actividad de las AKT proteína quinasas, que comprende poner en contacto dicha quinasa con un compuesto de Fórmula I.

[0015] Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. En consecuencia, esta invención además provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o un enantiómero, solvato, metabolito o sal o prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

[0016] Esta invención además provee compuestos de Fórmula I y enantiómeros, solvatos, metabolitos, y sales y prodrogas aceptables para uso farmacéutico de los mismos para uso como medicamentos en el tratamiento de afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa.

[0017] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, solvato, metabolito o sal o prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo, para terapia. En una realización, la terapia comprende el tratamiento de una afección mediada por una AKT proteína quinasa.

[0018] Esta invención además provee kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por una AKT proteína quinasa, dicho kit comprende un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, solvato, metabolito o sal o prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo, un recipiente, y

opcionalmente un inserto o etiqueta de un envase que indica un tratamiento. Los kits además pueden comprender un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

[0019] Un aspecto adicional de la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula I en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En otro aspecto de esta invención la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

[0020] Esta invención además incluye métodos para preparar, métodos para separar, y métodos para purificar los compuestos de esta invención.

[0021] En la descripción que sigue a continuación se establecerán ventajas adicionales y novedosos rasgos, y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica al cabo de la revisión de la siguiente memoria descriptiva, o se pueden aprender a través de la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar y obtener por medio de instrumentaciones, combinaciones, composiciones y métodos señalados en particular en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

[0022] Se hará referencia a continuación en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Mientras que se describirá la invención junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no es la intención limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención intenta cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención como lo definen las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá

muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención, de ninguna manera, se limita a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de los materiales de literatura y similares incorporados difieran de o contradigan a la presente solicitud, incluyendo pero sin limitación los términos que se definieron, el uso de la terminología, las técnicas descritas, o similares, prevalece la presente solicitud.

Definiciones

[0023] El término "un/una" tal como se utiliza en la presente significa uno o más.

[0024] Tal como se utiliza en la presente, los términos "compuesto de esta invención", "compuesto de la presente invención" y "compuesto de Fórmula I" incluye el compuesto de Fórmula I y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

[0025] La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita el tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular mediado por la actividad de una o más AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual, (ii) atenuar, aliviar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en la presente. En el caso del cáncer, una cantidad eficaz de la droga puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, disminuir en cierto grado y con preferencia detener)

la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; inhibir (es decir, disminuir en cierto grado y con preferencia detener) la metástasis tumoral; inhibir en cierto grado, el crecimiento del tumor; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que la droga pueda prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo del avance de la enfermedad (TTP) y/o determinar la velocidad de respuesta (RR).

[0026] "Que trata" significa al menos la mitigación de una enfermedad en un mamífero, tal como un humano, que se ve afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como al profiláctico o a las medidas de prevención, donde el objetivo es prevenir o disminuir un cambio o trastorno fisiológico no deseado. A los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización de la enfermedad (es decir, que no empeora), el retardo o disminución del avance de la enfermedad, el alivio o paliativo de la enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), sea o no detectable. "Tratamiento" además puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquéllos que necesitan tratamiento incluyen los que ya padecen la afección o el trastorno como también los que se encuentran predispuestos

a tener la enfermedad pero que aún no han sido diagnosticados con la misma; modulando y/o inhibiendo la enfermedad. Los términos "que trata", "tratar", o "tratamiento" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir profiláctico, como el paliativo.

[0027] Tal como se utiliza en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad que se describe en la presente e incluye, pero sin limitación, cerdos de guinea, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluyendo humanos.

[0028] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, sin tomar en cuenta el mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos que se utilizan en la "terapia focalizada" y la quimioterapia convencional.

[0029] Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), Imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorin, Rapamicina, (Sirolimus, RAPMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), Irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquone, meturedopa, y

uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilendiamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (que incluye el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos adozelesin, carzelesin y bizelesin); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (que incluye los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin, pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato mecloretamina óxido, mefalan, novimbichin, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocin, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de hendían (por ej., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma II y caliqueamicina omega II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl (1994) 33:183-186); dinemicina, que incluye dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; un esperamicina; como también neocarzinostatina cromóforo y cromóforos antibióticos de endiina cromoproteína relacionada), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina y deoxidoxorubicina), epirubicin, esorubicin, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estroptonigrin, estreptozocina,

tubercidin, ubenimex, zinostatina, zorubicin; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterin, metotrexato, pteropterin, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabine, 6-mercaptopurina, tiamiprine, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azuridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterone, dromostanolone propionato, epitioestanol, mepititostane, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reemplazantes de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatone; aldofosfamida glicosida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; democolcina; diaziquone; elfornitrina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglucida; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansine y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerine; pentostatina; fenamet; pirarubicina; loxantrone; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxane, rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquone; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricótesenos (especialmente toxina T-2, verracurin A, roridin A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides; por ej., TAXOL® (paclitaxel); Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de cromóforo), formulaciones de nanopartículas diseñadas con albúmina de paclitaxel

(American Pharmaceutical Partners, Schaumber, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabine); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastine, etoposida (VP-16); ifosfamida; mitoxantrone; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbine); novantrone; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabine (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilnitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales aceptables para uso farmacéutico, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

[0030] Además se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores del receptor de estrógenos selectivos (SERMs), que incluyen por ejemplo, tamoxifeno (que incluye NOLVADEX®; tamoxifeno citrato), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristone, y FARESTON® (toremifine citrato); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (megestrol acetato), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanide, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelin; como también troxacitabine (un análogo de 1,3-dioxolan nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína

quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión VEGF (por ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmrH; (ix) agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores aceptables para uso farmacéutico.

[0031] Además se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado de droga anticuerpo, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

[0032] Los anticuerpos monoclonales humanizados con potenciales terapéuticos como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de P13K de la invención incluyen; alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab,

fontolizumab, gemtuzumab, ozogamicina, inotuzumab
 ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab,
 matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab,
 natalizumab, minotuzumab, nolovizumab, numavizumab,
 ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab,
 pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab,
 ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab,
 resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab,
 siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab, tetraxetano,
 tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab,
 toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab, celmoleuquina,
 tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Inhibidores de AKT

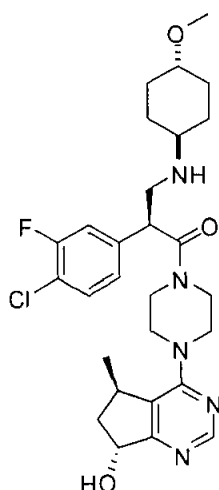
[0033] Los compuestos de la invención de Fórmula I son útiles para inhibir las AKT proteína quinasas. Estos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar por la inhibición de la vía de señalización de la AKT proteína quinasa y las vías receptores de la serina/treonina quinasa.

[0034] En particular, se halló que los compuestos de Fórmula I que tienen un 7-hidroxí en la ciclopenta[d]pirimidina son al menos 50 veces más selectivos para la AKT versus la proteína quinasa A (PKA). Por ejemplo, al menos cien veces, y como otro ejemplo, al menos 150 veces más selectivos para la AKT versus la PKA. La selectividad sobre la PKA es deseable, dado que la PKA está involucrada en muchos procesos celulares importantes para la función normal y la fisiología de muchos tipos celulares. Además, se cree que la inhibición de la PKA no contribuye a los efectos anti-proliferativos y pro-apoptóticos de la inhibición de la AKT. De este modo, la inhibición de la PKA podría conducir a eventos adversos no asociados con la

inhibición de AKT sin contribuir a los beneficios modificatorios de la enfermedad de la inhibición de la AKT.

[0035] Los compuestos de Fórmula además pueden ser útiles como inhibidores de las tirosina quinasas como también de las serina y treonina quinasas además de AKT.

[0036] En general, un aspecto de la invención incluye los compuestos de Fórmula I:



I

y sus sales aceptable para uso farmacéutico.

[0037] El compuesto de Fórmula I incluye las sales aceptables para uso farmacéutico del compuesto.

[0038] La frase "aceptable para uso farmacéutico" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los otros principios que contienen una formulación y/o el mamífero que se trata con la misma.

[0039] Además, el compuesto de la invención puede formar una sal. Ejemplos de sales incluyen sales que se preparan mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, estas sales incluyen, pero sin limitación, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos,

metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, subertos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, ###-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos. Dado que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto básico o ácido, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un simple compuesto.

[0040] En ciertas realizaciones, la sal es una "sal aceptable para uso farmacéutico" la cual, a menos que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la efectividad biológica del ácido o base libre correspondiente del compuesto específico y no son indeseables del punto de vista biológico o de otro modo.

[0041] Los compuestos de Fórmula I además incluyen otras sales de estos compuestos que no necesariamente son sales aceptables para uso farmacéutico, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar los compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de los compuestos de Fórmula I.

[0042] La presente invención además abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente los cuales son idénticos a los mencionados en la presente, pero por el hecho que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la

masa atómica o número de masa usualmente hallado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento según lo especificado se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) (por ej., los marcados con ^3H and ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución de tejido del compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por la facilidad de su preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (es decir, ^2H) puede dar ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica (por ej., tiempo de vida útil en vivo aumentado o reducidos requerimientos de dosificación) y de este modo pueden ser preferidos en ciertas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía computada por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se preparan en general siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo marcado no isotópicamente.

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

[0043] El compuesto de esta invención se puede sintetizar a

través de vías de síntesis que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, en particular a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida en general están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ej., que se preparan mediante métodos que se describen en general en Louis F. Fieser & Mary Fieser, *Reagents for Organic Síntesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos).

[0044] Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, ver la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras vías de síntesis para sintetizar el compuesto de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se describen en los Ejemplos y se mencionan a continuación, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para aportar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen a continuación se pueden modificar posteriormente a la luz de la divulgación utilizando una química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

[0045] Al preparar el compuesto de Fórmula I, la protección de remotas funcionalidades (por ej., aminas primarias y secundarias, etc.) de los intermediarios puede ser necesaria. La necesidad de esta protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos

protectores amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de esta protección la determina fácilmente un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, ver T. W. Greene, Protective Groups in Organic Síntesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Métodos de separación

[0046] En cualquiera de los métodos de síntesis para preparar los compuestos de Fórmula I, puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno de otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y/o se purifican al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en el arte. Típicamente estas separaciones involucran extracción de múltiples fases, cristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier cantidad de métodos que incluyen, por ejemplo: de fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica de pequeña escala; cromatografía de lecho moviente simulado (SMB) y cromatografía delgada preparativa o de capa gruesa, como también técnicas de cromatografía flash y de capa delgada en pequeña escala.

[0047] Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unirse a o hacer separable un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, una reacción por producto, o similares. Estos reactivos

incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. En forma alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

[0048] La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, a estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción de múltiples fases, y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para obtener la separación deseada.

[0049] Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros

además se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quirál.

[0050] Un estereoisómero simple, por ej., un enantiómero, sustancialmente libre de sus estereoisómero se puede obtener por resolución de la mezcla racémica utilizando un método tal como la formación de diastereómeros que utilizan agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc. New York, 1994; Lochmuller, C. H. J. Chromatogr., (1975) 113(3): 283-302). Las mezclas racémica de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quirál, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Ver: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[0051] En el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar por la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que portan la funcionalidad ácida, tales como el ácido carboxílico y el ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas para separar por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Por separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la

adición de ácidos carboxílico o sulfónico, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar por resultado la formación de las sales diastereoméricas.

[0052] En forma alternativa, mediante el método (2), el sustrato a ser resuelto se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. & Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica involucra producir ésteres quirales, tales como un éster mentilo, por ej., (-)mentil cloroformiato en presencia de una base, o éster Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro ^1H RMN para la presencia de los dos enantiómeros atropisoméricos o diastereómeros. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar por cromatografía normal y de fase inversa siguiendo los métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos

utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Métodos de tratamiento con el compuesto de Fórmula I

[0053] El compuesto de la presente invención se puede utilizar como agente profiláctico o terapéutico para tratar enfermedades o trastornos mediados por la modulación o regulación de las AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual. Las afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológico, y dermatológicos.

[0054] En una realización, la composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, que incluyen cánceres de las siguientes categorías: (1) cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas; (3) gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de

Karposi, leiomioma, hemangioma, hamartoma, leiomioma); (4) tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vesícula y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: Cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multifonn, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) ginecológico: útero (carcinoma del endometrio), cérviz (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosa-tecal, tumores de células Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas,

carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrional), trompas de falopio (carcinoma); (9) Hematológico: sangre (leucemia mieloide, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma cutáneo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevo displásico molar, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; (11) glándulas suprarrenales: neuroblastoma; (12) Pecho: pecho metastático; adenocarcinoma de pecho; (13) colon; (14) cavidad oral; (15) leucemia de células vellosas; (16) cabeza y cuello; (17) y otros que incluyen enfermedades metastásicas refractarias; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otras clases de trastornos hiperproliferativos.

[0055] Los compuestos y métodos de esta invención además se pueden utilizar para tratar enfermedades y afecciones tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, angiofibroma, enfermedades oculares (por ej., vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, restenosis, enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto de vena, estenosis de injerto protético perianastomático, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, soriasis, inhibición del daño neurológico debido a la reparación del tejido, formación de tejido cicatrizante (y puede ayudar en la cicatrización de

heridas), esclerosis múltiple, enfermedad del intestino inflamatoria, infecciones, en particular infecciones bacterianas, virales, retrovirales o parasíticas (aumentando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasma, enfermedad de Parkinson, rechazo al trasplante (en forma de inmunosupresor), choque séptico, etc.

[0056] En consecuencia, otro aspecto de esta invención provee un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por las AKT proteína quinasas, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o su sal o prodroga aceptable para uso farmacéutico en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

[0057] La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a esta cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección o enfermedad y su severidad, la identidad (por ej., peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero no obstante puede ser determinada en forma rutinaria por un experto en la técnica.

[0058] Esta invención además provee compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa.

[0059] Un aspecto adicional de la invención en el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para terapia, tal como para el tratamiento o prevención de las afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa.

Terapia de combinación

[0060] Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con una ó más drogas adicionales tales como las que se describen a continuación. La dosis de la segunda droga se puede seleccionar en forma apropiada

sobre la base de una dosis clínicamente empleada. La proporción del compuesto de la presente invención y la segunda droga se puede determinar en forma apropiada de acuerdo con el sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad específica, la afección clínica, la combinación, y otros factores. En los casos donde el sujeto de la administración es un humano, por ejemplo, se puede utilizar la segunda droga en una proporción de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

[0061] El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene con preferencia actividades complementarias al compuesto de esta invención de modo que no se afectan en forma adversa entre sí. Estas drogas están presente en combinación en cantidades que son eficaces para los fines propuestos. En consecuencia, otro aspecto de la presente invención provee una composición que comprende un compuesto de esta invención en combinación con una segunda droga, tal como la que se describe en la presente.

[0062] Un compuesto de esta invención y la droga o drogas activas adicionales para uso farmacéutico se pueden administrar juntas en una composición farmacéutica o en forma separada y, cuando se administran separadas esto se puede dar en forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Esta administración secuencial puede ser próxima o remota en el tiempo. Las proporciones del compuesto de esta invención y la o las segundas drogas y los cronogramas de administración relativos se seleccionarán con el fin de obtener el efecto terapéutico combinado deseado.

[0063] La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y resultar ser "sinérgica", es decir, el efecto obtenido

cuando los principios activos que se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que surge de utilizar los compuestos en forma separada. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los principios activos son: (1) co-formularse y administrarse o suministrarse en forma simultánea en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) administrarse en forma alternativa o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia alternativa, el efecto sinérgico se puede obtener cuando los compuestos se administran o se suministran en forma secuencial, por ej., mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternativa, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra en forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Vías de administración.

[0064] Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección a ser tratada. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se apreciará que la vía preferida puede variar con por ejemplo la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular en forma de píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un

vehículo parenteral aceptable para uso farmacéutico y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.

Formulaciones farmacéuticas

[0065] A fin de utilizar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, normalmente se formula de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar en forma de una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I en asociación con un diluyente o vehículo aceptable para uso farmacéutico.

[0066] Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, se dosifican y se administran de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y vía de administración, consistente con la buena práctica médica. Los factores para consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de administración, y otros factores conocidos por los médicos. La cantidad eficaz para uso terapéutico del compuesto a ser administrado se regirá por estas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, aliviar, o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en las formas de dosificación farmacéutica para proveer una dosificación fácilmente controlable de la droga y permitir el

cumplimiento del régimen prescripto por parte del paciente.

[0067] La composición para uso en la presente es con preferencia estéril. En particular, las formulaciones a ser utilizadas para administración in vivo deben ser estériles. Esta esterilización se obtiene fácilmente, por ejemplo, por filtración a través de membranas de filtración estériles. El compuesto se puede almacenar en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.

[0068] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de esta invención que tiene el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes aceptables para uso farmacéutico (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16° edición, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, un polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede conducir mezclando a temperatura ambiente en el pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con vehículos aceptables para uso fisiológico, es decir, vehículos que no son tóxicos a los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede oscilar desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8. La formulación en un buffer de acetato a pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones se pueden preparar utilizando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia de la droga a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ej., complejo con un

derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más excipientes.

[0069] El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá del medio y la finalidad para la cual el compuesto de la presente invención se aplica. En general, los solventes deseleccionan sobre la base de los solventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ej., PEG 400, PEG 300), etc. y sus mezclas. Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son no tóxicos a los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen buffers tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como octadecildimetilbencilamonio cloruro; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol, y me-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como

sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos metálicos (por ej., complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones además pueden incluir uno o más agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proveer una presentación elegante de la droga (es decir, un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica) o colaborar en la producción del producto farmacéutico (es decir, medicamento). Los principios farmacéuticos activos además se pueden insertar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de drogas coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas o nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª Edición, Osol, A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil para la administración de una droga (tal como un compuesto de Fórmula I y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional) a un mamífero. Los componentes del liposoma están dispuestos comúnmente en una formación bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas

biológicas.

[0070] Se pueden preparar las preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de esta invención. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices tienen la forma de artículos formateados, por ej., películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli-(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), poliláctidos (Patente Estadounidense No. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etil-vinil acetato no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0071] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención pueden tener la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginoso o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando esos agentes dispersantes o humectantes adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril además puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución de 1,3-butanodiol o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos

estériles se pueden emplear en forma convencional como solvente o medio de suspensión. Con este fin cualquier aceite fijo insípido se puede emplear incluyen los mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden utilizar de igual modo en la preparación de inyectables.

[0072] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, buffers, bacteriostatos y solutos que hacen isotónica la formulación con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0073] Las composiciones de la invención además pueden tener una forma adecuada para uso oral (por ejemplo en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas blandas o duras, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo en forma de cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo en forma de polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo en forma de un polvo finamente dividido).

[0074] Los excipientes aceptables para uso farmacéutico adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como etil o

propil p-hidroxibenzoato, y antioxidantes, tal como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden no recubiertas o recubiertas ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

[0075] Las composiciones para uso oral puede estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las cuales el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

[0076] En general, las suspensiones acuosas contienen el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto, y goma acacia; agentes de dispersión o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido alquilenos con ácidos grasos (por ejemplo polioxietilen estearato), o productos de condensación de óxido etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido etileno con ésteres parciales que derivan de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos hexitol, por ejemplo polietilen sorbitán

monooleato. Las suspensiones acuosas además pueden contener uno o más conservantes (tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, antioxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartame).

[0077] Las suspensiones oleosas se pueden formar suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tales como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas además pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes tales como los que se mencionan anteriormente, y los agentes saborizantes pueden ser agregados para proveer una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar por el agregado de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0078] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua contienen en general el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los que ya se mencionaron anteriormente. Además pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes de endulzamiento, saborizantes y colorantes.

[0079] Las composiciones farmacéuticas de la invención además pueden tener la forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen en forma natural tales como

goma acacia o goma tragacanto, fosfatidas que se producen en forma natural tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo sorbitán monooleato) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como polioxietilen sorbitán monooleato. Las emulsiones además pueden contener agentes endulzantes, saborizantes y conservantes.

[0080] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes endulzantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y además pueden contener un emoliente, conservante, saborizante y/o agente colorante.

[0081] Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca cacao y polietilenglicoles. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizantes que contienen además del principio activo tales vehículos como los que se conocen en la técnica como apropiados.

[0082] Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, en general se pueden obtener formulando un principio activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

[0083] Las composiciones para administración transdérmica pueden tener la forma de esos parches cutáneos

transdérmicos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

[0084] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micrones (incluyendo los tamaños de partículas que oscilan entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar el saco alveolar. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos que se utilizan hasta este momento en el tratamiento o en los trastornos de profilaxis como se describe a continuación.

[0085] La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede envasar en una variedad de formas que dependen del método utilizado para administrar la droga. Por ejemplo, un artículo para distribución puede incluir un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), saches, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente además puede incluir un ensamblaje a prueba de alteraciones para evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el envase tiene sobres si mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta además puede incluir

avisos apropiados. Las formulaciones además se pueden envasar en recipientes de dosificación unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y frascos cerrados, y se pueden almacenar en una condición liofilizada que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para su inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descripto. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se menciona anteriormente en la presente, o su fracción adecuada, del principio activo.

[0086] La invención además provee composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra vía deseada.

[0087] La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación simple variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la severidad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que la prescribe. En una realización, una cantidad adecuada de un compuesto de esta invención se administra a un mamífero que lo necesita. La administración en una realización se produce en una

proporción entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día. En otra realización, la administración se produce en una proporción entre 0,5 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún más grandes sin causar algún efecto colateral dañino, siempre que estas dosis más grandes se dividan primero en varias pequeñas dosis para su administración a lo largo del día. Para mayor información sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, ver el Capítulo 25.3 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente a la presente como referencia.

Artículos de fabricación

[0088] En otra realización de la invención, se provee un artículo de fabricación, o "kit", que contiene los materiales útiles para el tratamiento de los trastornos que se describieron anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que contiene un compuesto de esta invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, frascos, jeringas, envases de blísteres, etc. El recipiente puede estar formado de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede soportar un compuesto de esta invención o una formulación de la misma la cual es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un frasco que tiene un tapón penetrable

mediante una aguja de inyección hipodérmica).

[0089] El kit además puede contener una etiqueta o inserto de envase sobre el mismo o asociado con el recipiente. El término "inserto de envase" se utiliza para referirse a instrucciones normalmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y/o avisos respecto al uso de estos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o los insertos de envase indican que la composición que comprende un compuesto de esta invención se puede utilizar para tratar un trastorno mediado por ejemplo, por la AKT quinasa. La etiqueta o el inserto del envase además puede indicar que la composición se puede utilizar para tratar otros trastornos.

[0090] En ciertas realizaciones, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tales como comprimidos o cápsulas. Este tipo de kit incluye con preferencia una cantidad de dosificaciones unitarias. Estos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden del uso destinado. Un ejemplo de este tipo de kit es un "envase blister". Los envases blister son bien conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para envasar las formas de dosificación unitarias farmacéuticas. Si se desea, se puede proveer una ayuda memoria, por ejemplo en la forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, designando los días en el programa de tratamiento en el cual las dosificaciones se pueden administrar.

[0091] De acuerdo con otra realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de

esta invención en su interior; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica en su interior, donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por la AKT quinasa. En forma alternativa, o además, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un buffer aceptable para uso farmacéutico, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina con buffer de fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros buffers, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

[0092] El kit además puede comprender instrucciones para la administración del compuesto de esta invención y, si estuviera presente, 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 además puede comprender dirección para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composición farmacéutica a un paciente que lo necesita.

[0093] En otras realizaciones donde el kit comprende una composición de esta invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida, o un envase metálico dividido, sin embargo, las composiciones separadas además pueden estar contenidas dentro de un recipiente simple, sin dividir. En ciertas realizaciones, el kit comprende instrucciones para la administración de componentes separados. La forma de kit es en particular ventajosa cuando los componentes separados

se administran con preferencia en diferentes formas de dosificación (por ej., oral o parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es la preferida por el médico actuante.

[0094] En consecuencia, otro aspecto de esta invención provee un kit para tratar un trastorno o una enfermedad mediada por la Akt quinasa, donde dicho kit comprende a) un primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo; y b) instrucciones de uso.

[0095] En ciertas realizaciones, el kit además comprende (c) una segunda composición farmacéutica donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para tratar un trastorno o enfermedad mediada por la Akt quinasa. En cierta realización que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit además contiene instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composición farmacéutica a un paciente que las necesita. En ciertas realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en recipientes separados. En otras realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo recipiente.

[0096] Aunque los compuestos de Fórmula I son esencialmente de valor como agentes terapéuticos para su uso en mamíferos, éstos son útiles además siempre que sea necesario controlar las AKT proteína quinasas, las tirosina quinasas, las serina/treonina quinasas adicionales y/o las quinasas de especificidad dual. De este modo, son útiles como normas farmacológicas para utilizar en el desarrollo

de nuevos ensayos biológicos y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

[0097] La actividad de los compuestos de esta invención se puede ensayar para las AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual in vitro, in vivo, o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa. Los ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a las quinasas y se puede medir ya sea radiomarcando el inhibidor antes de unirse, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de aglutinante radiomarcado corriendo un experimento de competición donde se incuban nuevos inhibidores con radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos de cultivo celular e in vitro son bien conocidos por los expertos en la técnica.

[0098] Si bien la invención ha sido descripta e ilustrada con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente divulgación ha sido hecha sólo a modo de ejemplo, y que los expertos en la técnica pueden introducir numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención, como se reivindica de aquí en adelante.

Ejemplos biológicos

Ensayo de AKT-1 quinasa

[0099] La actividad de los compuestos que se describen en la presente invención se puede determinar mediante el siguiente ensayo de quinasa, que mide la fosforilación de un péptido marcado con fluorescencia por la AKT-1 activa recombinante humana de longitud completa mediante polarización fluorescente utilizando un kit IMAP disponible

en el comercio.

[00100] Los materiales de ensayo se obtienen a partir de un kit de ensayo masivo IMAP AKT, producto # R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un buffer de reacción IMAP (5x). El buffer de reacción IMAP 1x diluido contenía 10 mM de Tris-HCl, pH 7,2, 10 mM de MgCl₂, 0,1% de BSA, 0,05% de NaN₃. Se agrega DTT de rutina hasta una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de su uso. Además se incluye buffer de unión IMAP (5x), y reactivo de unión IMAP. La solución aglutinante se prepara en forma de una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP dentro de un buffer de unión IMAP 1x.

[00101] El sustrato de AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Una solución de reserva de 20 µM se elabora en buffer de reacción IMAP 1x.

[00102] Las placas que se utilizan incluyen un Costar 3657 (382 pocillos producido de polipropileno y 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 ensayo es una Packard ProxyPlate™-384F.

[00103] La AKT-1 que se utiliza se produce de AKT-1 recombinante humana de longitud completa que se activa con PDK1 y MAP quinasa 2.

[00104] Para realizar el ensayo, se preparan las soluciones de reserva de los compuestos a 10 mM en DMSO. Las soluciones de reserva y el compuesto control se diluyen en serie 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl del compuesto + 10 µl de DMSO) para dar 50x series de dilución sobre el rango de dosificación deseado. A continuación, 2,1 µl de alícuotas de los compuestos en DMSO se transfieren a una

placa Costar 3657 que contiene 50 μ l de 10,4 μ M de ATP en buffer de reacción IMAP 1x que contiene 1 mM de DTT. Después de un mezclado completo, 2,5 μ l de alícuotas se transfieren a una placa de ProxyPlate™-384 F.

[00105] El ensayo se inicia por la adición de 2,5 μ l de alícuotas de una solución que contiene 200 nM de sustrato de péptido marcado con fluorescencia y 4 nM de AKT-1. La placa se centrifuga durante 1 minutos a 1000 g y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se templata a continuación por la adición de 15 μ l de solución aglutinante, se centrifuga nuevamente y se incuba durante otros 30 minutos adicionales a temperatura ambiente antes de leerse sobre un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización por fluorescencia.

[00106] Los compuestos de los ejemplos 1 a 3 se ensayaron en el ensayo anterior y se halló que tiene una IC_{50} inferior a 500 nM.

Ejemplos de preparación

[00107] A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y sólo sugieren un método para ponerla en práctica. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descriptas se pueden adaptar fácilmente para preparar una cantidad de otros compuestos de Fórmula I, y métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran que están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ej., protegiendo en forma apropiada los grupos de interferencia, utilizando otros reactivos adecuados

conocidos en la técnica diferentes de los descriptos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. En forma alternativa, otras reacciones divulgadas en la presente o conocidas en la técnica se reconocerán como que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

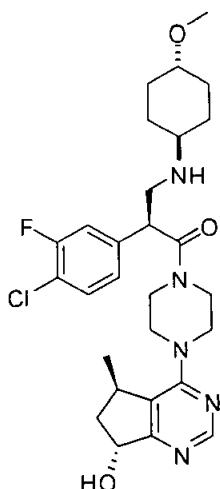
[00108] En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique lo contrario todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquieren de proveedores comerciales tal como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizan sin purificación posterior a menos que se establezca lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas cerradas seguras y se utilizaron como se recibieron.

[00109] Las reacciones que se establecen a continuación se realizaron en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secador (a menos que se establezca lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron con septo de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El vidrio se secó al horno y/o por medio de calor.

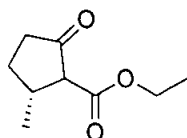
[00110] Los espectros de ^1H RMN se registraron sobre un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Los espectros de ^1H -RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (informadas en ppm), utilizando tetrametilsilano (0,00 ppm) o solvente residual (CDCl_3 : 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; d_6 -DMSO: 2,50 ppm) como el estándar de referencia. Cuando se informan las multiplicidades de pico, se utilizan las abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de

tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1

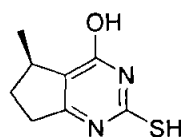


(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-il)-3-((1R,4S)-4-metoxiciclohexilamino)propan-1-ona

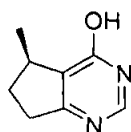


[00111] Paso 1: se enfrió pulegenato de etilo (130 g, 662 mmoles) en acetato de etilo ("EtOAc"; 900 ml) hasta -78°C utilizando un baño de iso-propanol helado. Esta mezcla se sometió hasta ozonólisis hasta que la reacción se volvió de un color púrpura. En este momento, cesó la generación de ozono, y la reacción se eliminó a partir de un baño de agua helada. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se tornó de color amarillo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La solución se enfrió hasta 0°C, y se agregó polvo de Zn (65 g, 993 mmoles) en porciones durante 30 minutos. La reacción se

dejó agitar durante 2 horas, en cuyo momento la mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite para eliminar el polvo de zinc. El ácido acético se neutralizó hasta 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, MgSO₄ y se concentraron para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo en forma de un líquido (107 g, 95%).



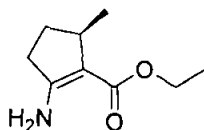
[00112] Paso 2: Se agregó KOH (9,3 g, 147, 9 mmoles) en agua (60 ml) a una solución de una mezcla de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 117,5 mmoles) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla se reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó. El residuo resultante se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0°C y a continuación se extrajo con DCM (3 x 150 ml). El solvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) para dar (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). EM (APCI+) [M+H] +183.



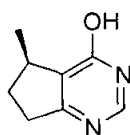
[00113] Paso 3: se agregó níquel Raney (15 g) y NH₄OH (20 ml) a una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmoles) en agua destilada (100 ml). La mezcla se reflujo durante 3 horas y a continuación se filtró. El filtrado se concentró

para dar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). EM (APCI+) [M+H] +151.

[00114] Los pasos 4 y 5 describen una síntesis alternativa de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol, partiendo de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo.

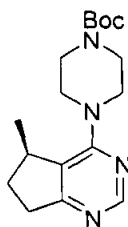


[00115] Paso 4: se agregó acetato de amonio (240 g, 3114 mmoles) a una solución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,8 mmoles) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 20 horas, y la reacción se completó según lo determina la TLC y la HPLC. La mezcla de reacción se concentró para eliminar MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O (2 x), salmuera (1 x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, 97% de rendimiento) en forma de un aceite. LC/MS (APCI) m/z 170 [M+H]⁺.



[00116] Paso 5: una solución que contiene 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,6 g, 955 mmoles) y formiato de amonio (90,3 g, 1433 mmoles) en formamida (303,5 ml, 7640 mmoles) se calentó hasta una temperatura interna de 150°C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se transfirió hasta un matraz de extracción simple de 2 litros. A continuación se eliminó el exceso de formamida por destilación a alto

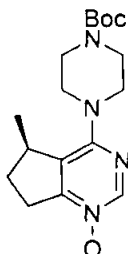
vacío. Una vez que se detuvo el paso de formamidina, el aceite restante en el matraz se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 X 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en DCM mínimo, y esta solución se agregó utilizando un embudo de separación a una solución agitada de éter (aproximadamente 5 volúmenes de éter vs. solución de DCM), originando la formación de un precipitado. Este precipitado se eliminó por filtración a través de un embudo esmaltado medio que se enjuagó con éter y se desechó. El filtrado se concentró, y la trituración del éter se repitió dos veces más. El producto se secó a continuación sobre una línea de alto vacío para dar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,23 g, 65,0% de rendimiento) en forma de un sólido pastoso. LC/MS (APCI-) m/z 149,2.



[00117] Paso 6: se agregó POCl_3 limpio (463,9 ml, 5067 mmoles) 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 mmoles) en DCE (1,2 l). Después que se completó la adición, la mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta reflujo en agitación durante 70 minutos. La reacción se completó como se determinó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el exceso de POCl_3 se templó en 4 porciones de

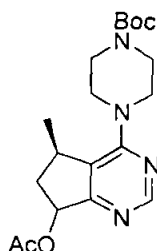
la siguiente forma: la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se goteó en un vaso de precipitados que contiene hielo y solución de NaHCO_3 saturado enfriado en un baño helado. Una vez que se completó la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla templada se agitó 30 minutos para asegurar la destrucción completa del POCl_3 antes de transferirla al embudo de separación. La mezcla se transfirió al embudo de separación y se extrajo con DCM (2 X). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice de la siguiente forma: gel de sílice (1 kg) se suspendió en 9:1 de hexano:acetato de etilo sobre un embudo esmaltado de 3 litros, se asentó sílice al vacío, se llenó con arena. El producto bruto se cargó con una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto se eluyó utilizando matraces laterales de 1 litro al vacío. Los subproductos de R_f alto eluyeron primero, a continuación (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidina (104,4 g, 61,09% de rendimiento) en forma de un aceite. Se agregaron trietilamina (93,0 ml, 534 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (34,8 g, 187 mmoles) a una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidina (30,0 g, 178 mmoles) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo en nitrógeno y se agitó durante toda la noche (17 horas), después de lo cual se concentró sobre un rotavap. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice eluyendo primero con 2:1 de hexanos:acetato de etilo hasta que el producto eluyó limpio, a continuación el gradiente 1:1 a 1:5 de

DCM:acetato de etilo para dar 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (42,0 g, 74,1% de rendimiento) en forma de un polvo. LC/MS (APCI) m/z 319,1 [M+H]+.

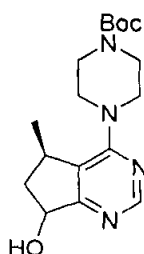


[00118] Paso 7: se agregó ácido m-cloroperbenzoico sólido 77% máx. ("m-CPBA"; 23,9 g, 107 mmoles) en porciones a una solución a 0°C de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (20,0 g, 62,8 mmoles) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 90 minutos. La HPLC se vio similar después de 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y a continuación se agregaron NaHCO₃ (13,2 g, 157 mmoles) y otros 0,5 equivalentes de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de Na₂S₂O₃ (29,8 g, 188 mmoles) en H₂O (50 ml) se agregó gota a gota mediante un embudo de adición. Esto fue seguido de una solución de Na₂CO₃ (24,6 g, 232 mmoles) en H₂O (70 ml) mediante un embudo de adición (la mezcla se torna homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y a continuación la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 150 ml). Los extractos combinados se sécaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar (R)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin 1-óxido (21,0 g, 100%). LC/MS

(APCI) m/z 335,1 $[M+H]^+$.

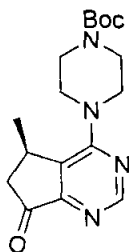


[00119] Paso 8: se agregó Ac_2O (77,0 ml, 816 mmoles) a (R)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin 1-óxido (21,0 g, 62,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en nitrógeno en un baño de arena a 90°C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético se eliminó por evaporación rotativa. El aceite resultante se disolvió en DCM, el cual se vertió a continuación cuidadosamente en Na_2CO_3 saturado en hielo. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-ter-butilo (23,6 g, 100%) en forma de una espuma. LC/MS (APCI) m/z 377,1 $[M+H]^+$.



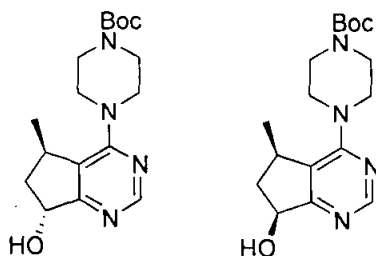
[00120] Paso 9: se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6,58 g, 157 mmoles) a una solución a 0°C de 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-ter-butilo (23,6 g, 62,69 mmoles) en 2:1 de THF: H_2O (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10

minutos, y a continuación se entibió hasta temperatura ambiente. La LC/MS se vio igual a las 3 horas y a las 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y a continuación se agregó NH₄Cl saturado a la mezcla. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y la mayor parte del THF se eliminó por evaporación rotativa. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se cromatografió flash sobre Biotage 65M: 4:1 de DCM:acetato de etilo, a continuación gradiente hasta 1:1 a 1:4 de DCM:acetato de etilo. Una vez que el producto eluyó, se inundó acetato de etilo a través de la columna. A continuación 30:1 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto (8,83 g). La mezcla de fracciones se cromatografió flash nuevamente con Biotage 40M utilizando la mismas condiciones para dar otra porción (2,99 g), lo que dio un rendimiento combinado de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-ter-butilo (11,82 g, 56,8% de rendimiento) en forma de una espuma. LC/MS (APCI) m/z 335,1 [M+H]⁺.



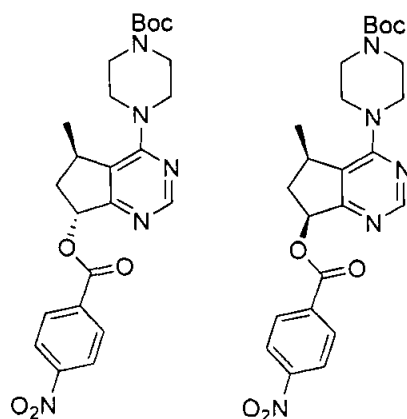
[00121] Paso 10: una solución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmoles) en DCM (50 ml) se agregó gota a gota mediante un embudo adicional a una solución a -78°C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmoles) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos, y a continuación se agregó una solución de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de

(5R)-ter-butilo (9,17 g, 27,4 mmoles) en DCM (80 ml) se agregó lentamente mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó otra hora a -78°C , después de lo cual se agregó trietilamina (18,0 ml, 129 mmoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 30 minutos. Se agregó H_2O . La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml), y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 65M): la columna se inundó con ca. 800 ml 4:1 de DCM:EtOAc, a continuación gradiente 1:1 de DCM:acetato de etilo hasta que el producto eluyó, a continuación 1:4 de DCM:EtOAc eluyó el producto para dar 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (7,5 g, 82,33% de rendimiento) en forma de una espuma. La espuma se concentró a partir de DCM/hexanos (3 X), lo cual dio además una espuma. HPLC>95% área. LC/MS (APCI) m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00122] Paso 11: se agregaron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmoles; desgasificada con nitrógeno 30 minutos antes del uso) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmoles; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes del uso) a una solución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (9,75 g, 29,3 mmoles) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes del uso). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y a continuación se

agregó catalizador Ru (0,0933 g, 0,147 mmoles). La reacción se agitó a presión de nitrógeno positiva durante toda la noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó a alto vacío. El material impuro se cromatografió flash sobre Biotage 65M de carga 1:1 de DM:acetato de etilo se inundó con 500 ml, a continuación 1:4 de DCM:acetato de etilo hasta que el producto (segunda mancha), a continuación el gradiente para limpiar el acetato de etilo, a continuación 25:1 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron sobre un evaporador rotativo. El residuo se concentró nuevamente a partir de DCM/hexanos para dar una mezcla de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (principal) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (menor) (9,35 g, 95,3% de rendimiento) en forma de una espuma. LC/MS (APCI) m/z 335 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) mostró 88% de diastereoselectividad por integración de carbinol metina.

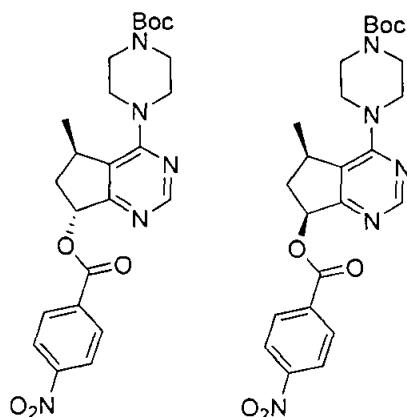


[00123] Paso 12: se agregó 4-nitrobenzoil cloruro (4,27 g, 23,0 mmoles) a una solución a 0°C de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (7,0 g, 20,9 mmoles) y trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmoles) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual se agregó NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó 10 minutos, y a continuación se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se cromatografió flash sobre Biotage 65M (3:1 de hexanos:acetato de etilo de carga bruta, a continuación 2:1 de hexanos:acetato de etilo eluyó 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo y unas pocas fracciones mezcladas). A continuación se eluyó 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo utilizando 1:2 de hexanos:acetato de etilo. Las fracciones con el producto se concentraron por evaporación rotativa para dar 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (8,55 g, 84,5% de rendimiento) en forma de una espuma. LC/MS (APCI) m/z 484 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) muestra el diastereómero simple). La fracciones con el otro diastereómero se concentraron por evaporación rotativa para dar 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,356 g, 3,52% de rendimiento) en forma de una espuma. LC/MS (APCI) m/z 484 [M+H]⁺.

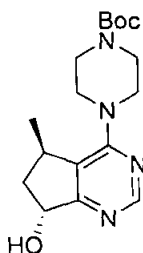
[00124] El paso 13 describe una preparación alternativa de 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo y 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

carboxilato de ter-butilo a partir de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-ter-butilo (Paso 9).



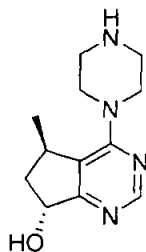
[00125] Paso 13: se agregó 4-nitrobenzoíl cloruro (15,78 g, 85,03 mmoles) a una solución a 0°C de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (25,85 g, 77,30 mmoles) y NEt_3 (11,73 g, 16,16 ml, 115,9 mmoles) en DCM (400 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla se entibió a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche (17 horas), después de lo cual se agregó NaHCO_3 saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se transfirió a un embudo de separación. Las capas orgánicas se recolectaron, y los extractos acuosos se lavaron con DCM (2 X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se cromatografió flash sobre sílice cargado con 7:1 de hexanos:acetato de etilo (Gradiente 5:1 de hexanos:acetato de etilo a 2:1 hexanos:acetato de etilo a 1:1 de hexanos:acetato de etilo). Algo de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo limpio, algo de 4-((5R,7S)-5-

metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo limpio y algunas fracciones mezcladas se aislaron. La mezcla de fracciones se recolumnó y se combinó con el material previamente aislado para dar 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (14,27 g, 38%) y 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (12,58 g, 34%). El uso de 4-bromobenzoíl cloruro ha demostrado ofrecer una separación de isómeros levemente mejor.

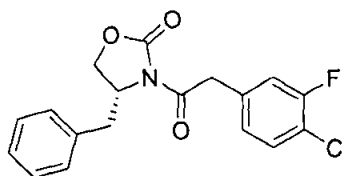


[00126] Paso 14: se agregó LiOH-H₂O (0,499 g, 11,9 mmoles) a una solución a 0°C de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (2,30 g, 4,76 mmoles) en 2:1 de THF:H₂O (40 ml). La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El THF se eliminó por evaporación rotativa. A continuación se agregó NaHCO₃ saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1 X) con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1,59 g, 100,0% de rendimiento) en forma de una espuma. La HPLC después de la elaboración del producto dio más de 98% de área pura.

LC/MS (APCI) m/z 335 [M+H]⁺.



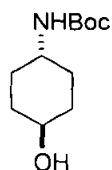
[00127] Paso 15: se agregó HCl 4M/dioxano (11,2 ml, 44,9 mmoles) a una solución de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoíloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,600 g, 1,79 mmoles) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante toda la noche (20 horas). La mezcla se concentró hasta sequedad y se secó sobre una línea de alto vacío. El producto bruto se suspendió en éter, se sonicó, y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo esmaltado medio con presión de nitrógeno, se enjuagó con éter, se secó bajo presión de nitrógeno, y se secó posteriormente sobre una línea de alto vacío para dar diclorhidrato (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, 79,8% de rendimiento) en forma de un polvo. LC/MS (APCI⁺) m/z 235.



[00128] Paso 16: se agregó cloruro de trimetilacetilo (1,68 g, 13,9 mmoles) se agregó a una solución de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético (2,50 g, 13,3 mmoles), y TEA (d. 0,726; 2,00 ml, 14,3 mmoles) en THF seco (100 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual

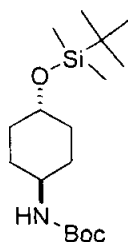
la reacción se templó con NH_4Cl acuoso saturado. La reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó con agua (100 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron, y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta un residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash para dar

(R)-4-bencil-3-(2-cloro-3-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (2,79 g, 8,02 mmoles, 60,5% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) ### 7,37 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,07 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 4H), 3,27 (dd, $J_1=3,5$ Hz, $J_2=13,3$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J_1=9,4$ Hz, $J_2=13,7$ Hz, 1H).

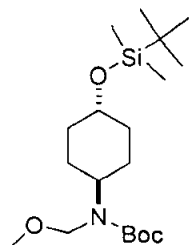


[00129] Paso 17: se suspendió clorhidrato (1r,4r)-4-aminociclohexanol (6,67 g, 44 mmoles) en DCM (100 ml). A continuación se agregó base de Huning (15 ml), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina catalítica ("DMAP"). La reacción se agitó durante 5 minutos, y a continuación se agregó Boc_2O (10,2 g, 47 mmoles) en porciones durante 10 minutos. La reacción se dejó agitar a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó por la adición de HCl 1N y se dejó agitar durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con DCM (2 X). Los orgánicos combinados se secaron con salmuera y MgSO_4 y se concentraron. El residuo resultante se suspendió en hexanos (eliminación de cualquier exceso de Boc_2O) y se filtró. El material

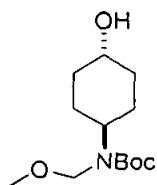
deseado se obtuvo en forma de (1r,4r)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de ter-butilo (5,1 g, 54% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 4,35 (br s, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,43 (br s, 1H), 1,99 (triplete aparente, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz, 4H), 1,49-1,30 (m, 12H), 1,4-1,08 (m, 2H).



[00130] Paso 18: se agregó NEt_3 (d. 0,726; 4,95 ml, 35,5 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de (1r,4r)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de ter-butilo (5,1 g, 23,7 mmoles) en DCM (100 ml) y se agitó en forma de una suspensión. La reacción se agitó durante 10 minutos seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de ter-butildimetilsililo (6,52 ml, 26,1 mmoles), al cabo de lo cual la reacción se tornó una solución homogénea y se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con HCl 1N (2 x 50 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta un sólido. El sólido se purificó por cromatografía flash (5% de acetato de etilo/hexanos) para dar (1r,4r)-4-(ter-butildimetilsililo)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (6,54 g, 19,8 mmoles, 83,8% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 4,34 (br s, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,4 (br s, 1H), 1,97 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,82 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

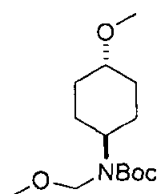


[00131] Paso 19: una solución de (1r,4r)-4-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (1,00 g, 3,03 mmoles) en THF seco (50 ml) se enfrió hasta -78°C. A continuación se agregó n-BuLi (1,27 ml, 3,19 mmoles). La reacción se agitó durante 20 minutos con calentamiento hasta -40°C. Esto fue seguido de una rápida adición gota a gota de clorometil metil éter (d=1,060; 0,254 ml, 3,34 mmoles). El baño frío se eliminó, y la reacción se agitó con calentamiento en nitrógeno. La reacción se templó con agua, y el trabajo de extracción y purificación por cromatografía flash (5% de acetato de etilo/hexanos) dio (1r,4r)-4-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexil(metoximetil)carbamato de ter-butilo (0,957 g, 2,36 mmoles, 84% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 4,69 (br s, 1H), 3,85-3,47 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,90 (d, J=10,5 Hz, 2H), 1,79 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,30 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

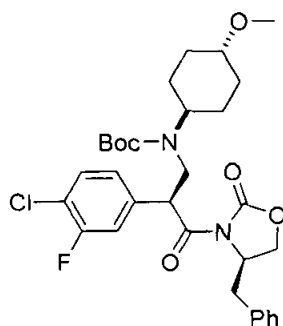


[00132] Paso 20: se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (8,94 ml, 8,94 mmoles) a una solución de (1r,4r)-4-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (1,97 g, 5,96 mmoles) en THF (50 ml) y se calentó hasta 40°C durante toda la noche. La reacción se diluyó con agua

(100 ml) y acetato de etilo (100 ml). A continuación las capas se separaron, y los orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía flash (25% de acetato de etilo/hexanos para dar (1r,4r)-4-(hidroxiciclohexil (metoximetil)carbamato de ter-butilo (1,32 g, 5,09 mmoles, 85% de rendimiento).

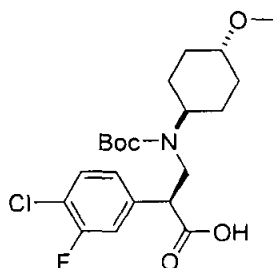


[00133] Paso 21: se agregó NaH (60% en aceite; 0,563 g, 14,07 mmoles) a una solución de (1r,4r)-4-(hidroxiciclohexil (metoximetil)carbamato de ter-butilo (3,65 g, 14,07 mmoles) en THF (50 ml) y se calentó hasta 40°C. Se agregó yoduro de metilo (0,878 ml, 14,07 mmoles) a la solución en agitación caliente y se calentó hasta 60°C durante toda la noche. La reacción se templó con agua (100 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). A continuación las capas se separaron. Los orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (10% de acetato de etilo/hexanos) para dar (1r,4r)-4-metoxiciclohexil (metoximetil)carbamato de ter-butilo (3,51 g, 12,8 mmoles, 91% de rendimiento).



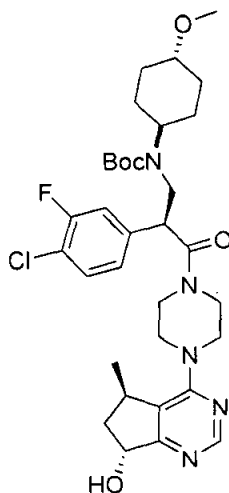
[00134] Paso 22: se agregó TiCl_4 (0,207 g, 1,09 mmoles) a

una solución enfriada hasta -78°C de (R)-4-bencil-3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetil)oxazolidin--2-ona (0,362 g, 1,04 mmoles) y (1r,4f)-4-metoxiciclohexil(metoximetil)carbamato (0,55 g, 2,01 mmoles) en DCM seco (20 ml). Se agregó diisopropiletilamina ("DIEA"; d 0,742; 0,199 ml, 1,15 mmoles) a esta solución en agitación fría. La reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y a continuación se entibió hasta -10°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se templó con NH_4Cl . La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml). A continuación las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna (10% de Et_2O /hexanos hasta 30% de Et_2O /hexanos) para dar (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-oxopropil((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)carbamato de terbutilo (0,610 g, 1,04 mmoles, 99,5% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 7,38-7,28 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,10 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,60-3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,37 (m, 3H), 1,37-1,07 (m, 4H).



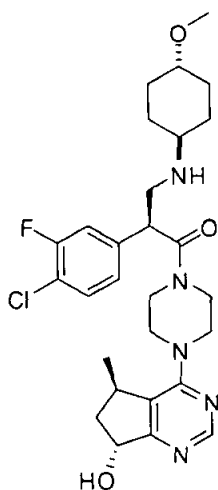
[00135] Paso 23: se agregó H_2O_2 (0,294 ml, 3,06 mmoles) a una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,0855 g, 2,04 mmoles) en THF/agua (2:1, 83 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se enfrió hasta

0°C y se trató con una solución de (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-oxopropil((1r,4S)-4-metoxiciclohexil) carbamato de terbutilo (0,600 g, 1,019 mmoles) en THF (10 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con Na₂SO₃ 1M (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La porción acuosa se acidificó con HSO₄ (s) hasta un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 y a continuación se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo resultante dio el ácido (S)-3-(terbutoxicarbonil((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (0,312g, 0,726 mmoles, 71% de rendimiento). LC/MS >95% de pureza, t.a. = 3,25 minutos, (APCI+) m/z = 430 [M+H]⁺.



[00136] Paso 24: se agregaron diclorhidrato (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,236 g, 0,768 mmoles), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato ("HATU"; 0,265 g, 0,698 mmoles) a una solución de ácido (S)-3-(ter-butoxicarbonil((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (0,300 g, 0,698 mmoles) en DCM/DMF (15 ml, 2:1), y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre agua (20 ml) y DCM (50 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa acuosa se retro extrajo con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna (5% de MeOH/DCM) para dar (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi--5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)carbamato de ter-butilo (0,394 g, 0,610 mmoles, 87,4% de rendimiento). LC/MS >95% de pureza, t.a. = 3,83 minutos, (APCI+) m/z = 646



[00137] Paso 25: se agregó HCl 4N en dioxano (4 ml, 16 mmoles) a una solución de (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil((1r,4S)-4-metoxiciclohexil) carbamato de ter-butilo (0,370 g, 0,573 mmoles) en DCM (10 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El contenido de la reacción se agregó gota a gota a una mezcla vigorosamente agitada de Et2O/hexanos (75 ml, 3:1) dando un sólido en forma de finas partículas. Las partículas se filtraron y se secaron para dar diclorhidrato de (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)-3-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)propan-1-ona (0,325 g, 0,525 mmoles, 91,7% de rendimiento). LC/MS >95% de pureza, t.a. = 2,52 minutos, (APCI+) m/z = 546

[00138] La descripción anterior se considera ilustrativa sólo de los principios de la invención. Además, dado que numerosas modificaciones y cambios serán evidentes para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la exacta construcción y proceso que se muestra conforme se describió anteriormente. En consecuencia, todas las modificaciones y equivalentes adecuados se pueden considerar que están dentro del alcance de la invención como lo definen las reivindicaciones que se enuncian a continuación.

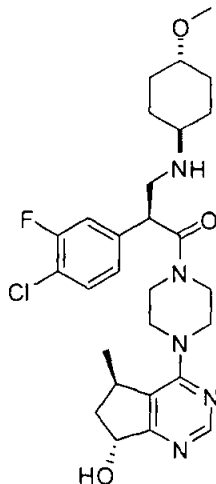
[00139] Las palabras "comprender", "que comprende", "incluir", "que incluyen" e "incluye" siempre que se utilizan en la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones especifican la presencia de rasgos, enteros, componentes, o pasos especificados, pero no excluyen la presencia o la adición de uno o más rasgos, enteros, componentes, pasos o grupos.

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
BAJO LA REGLA 91.3**

made - 22-09-2009

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

2. (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)-3-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)propan-1-ona.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

4. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AKT en un mamífero, dicho método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

5. El método de la reivindicación 4, donde dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno inflamatorio, hiperproliferativo, cardiovascular, neurodegenerativo, ginecológico, o dermatológico.

6. Un método para inhibir la producción de AKT proteína quinasa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

7. Un método para inhibir la actividad de AKT proteína quinasa en un mamífero, que comprende poner en contacto dicha

quinasa con un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso como medicamento en el tratamiento de las afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en la producción de un medicamento para terapia.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el tratamiento de cáncer.

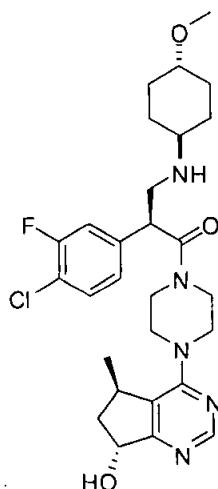
12. Un kit para tratar una afección mediada por la AKT proteína quinasa, donde dicho kit comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2; y

b) opcionalmente instrucciones de uso.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula I:

**I**

2. (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)-3-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)propan-1-ona.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.
4. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AKT en un mamífero, dicho método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.
5. El método de la reivindicación 4, donde dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno inflamatorio, hiperproliferativo, cardiovascular, neurodegenerativo, ginecológico, o dermatológico.
6. Un método para inhibir la producción de AKT proteína quinasa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.
7. Un método para inhibir la actividad de AKT proteína quinasa en un mamífero, que comprende poner en contacto dicha

quinasa con un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso como medicamento en el tratamiento de las afecciones mediadas por la AKT proteína quinasa.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en la producción de un medicamento para terapia.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el tratamiento de cáncer.

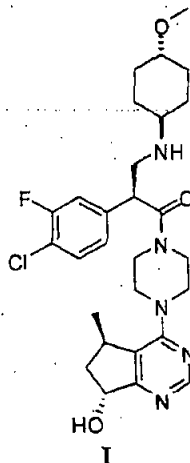
13. Un kit para tratar una afección mediada por la AKT proteína quinasa, donde dicho kit comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2; y

b) opcionalmente instrucciones de uso.

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



2. (S)-2-(4-chloro-3-fluorophenyl)-1-(4-((5R,7R)-7-hydroxy-5-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-((1R,4S)-4-methoxycyclohexylamino)propan-1-one.
3. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in Claims 1 or 2.
4. A method of treating an AKT-mediated disease or disorder in a mammal, said method comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound as claimed in Claims 1 or 2.
5. The method of Claim 4, wherein said disease or disorder is an inflammatory, hyperproliferative, cardiovascular, neurodegenerative, gynecological, or dermatological disease or disorder.
6. A method of inhibiting the production of AKT protein kinase in a mammal, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound as claimed in Claims 1 or 2.
7. A method of inhibiting the activity of AKT protein kinase in a mammal, which comprises contacting said kinase with a compound as claimed in Claims 1 or 2.
9. A compound as claimed in Claims 1 or 2 for use as a medicament in the treatment of AKT protein kinase-mediated conditions.
10. The use of a compound as claimed in Claims 1 or 2 in the manufacture of a medicament for therapy.

11. The use of a compound as claimed in Claims 1 or 2 in the treatment of hyperproliferative disease.

12. The use of a compound as claimed in Claims 1 or 2 in the treatment of cancer.

5 ~~13. A kit for treating an AKT protein kinase-mediated condition, wherein said~~
kit comprises:

a) a first pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in Claims 1 or 2; and

b) optionally instructions for use.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090857-00000-0000

Fecha: 2010-07-26 16:53:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE 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 ☒	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. 93 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 ☐