CSA716295

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

21. EXPEDIENTE No. 09-10508

54. TÍTULO **"CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT"**

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. ----------

(FORMA P 10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-010508- -00000-0000
Fecha: 2009-02-04 16:09:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 319

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC.** Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América y 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América y South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: 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: MITCHELL, Ian, S.; BLAKE, James, F.; XU, Rui; KALLAN, Nicholas, C.; XIAO, Dengming; SPENCER, Keith, Lee; BENGSIK, Josef, R.; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; ZHANG, Birong; CHABOT, Christine; DO, Steven; WALLACE, Eli, M.; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T. Dirección: 2503 Ravenwood Lane, Lafayette, Colorado 80026; 2435 Mallard Circle, Longmont, Colorado 80504; 1605 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado 80501; 4651 Dapple Lane, Boulder, Colorado 80301; 1911 Glenarbor Way, Longmont, Colorado 80501; 873 Stagecoach Trail, Lyons, Colorado 80540; 1529 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado 80501; 557 Driscoll Place, Palo Alto, California 94306; 1280 Woodside Road, Redwood City, California 94061; 3060 San Andreas Drive, Union City, California 94587; 7 De Sabla Road, San Mateo, California 94402; 3268 Nipoma Court, San Jose, California 95135; 204 Cobblestone Court, Lyons, Colorado 80540; 3800 Pike Road, Apt. 6306, Longmont, Colorado 80503 y 3151 11th St., Boulder, Colorado 80304. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/072885 Fecha: 05/07/07

Publicación Internacional No. WO 2008/006040 A1 Fecha: 10/01/08

(6) Título (54) **"CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 239/70

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

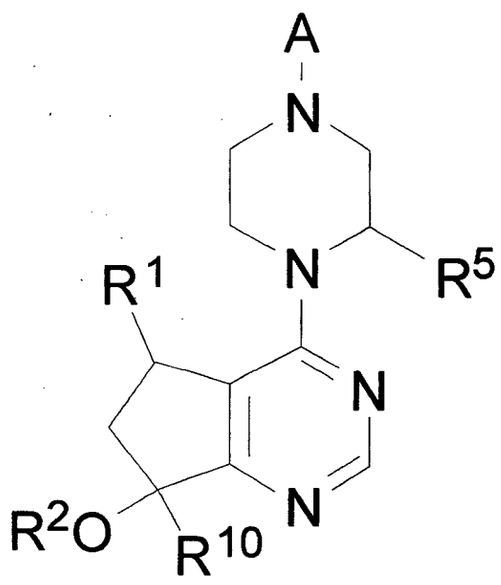
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06/07/06	60/818,718

(9) Comprobante de Pago No. 09-1,636 **Fecha:** 8 de Enero de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] 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)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] 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.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de adición de los inventores WALLACE, Eli, M.; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T. y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53,215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,636
FECHA : ENERO 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-010508- -00000-0000
Fecha: 2009-02-04 16:09:44 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 319

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134715	08/01/2009	13,390,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

PODER

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

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.
(firma: ilegible)
John R. Moore
Vicepresidente y Asesor Legal General
Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.
(firma: ilegible)
Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007 Sello Notarial.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
HOJAS

4

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
   Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ES IGUAL DE FIEL DEL ORIGINAL QUE SE EXHIBIO A LA VISTA
24 SET 2008

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

24 SET 2008

6

Los abajo firmados,

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

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al 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 designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006

The undersigned,

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

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of 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 22nd day of June, 2006

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

24 SET 2008

3 HOJAS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado {ss
Condado de Boulder
Hoy 22 de Junio de 200 6 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 America 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.

Susan E. Elsberry

My Commission Expires
October 15, 2007

SUSAN E. ELSBERRY NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
24 SET 2008

8

Traducción Oficial Nº 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

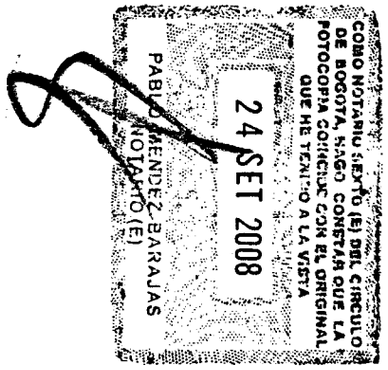
174484

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10:58

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 Nº 1514234, Notario Público, California, Condado de San Mateo.

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

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

PODER DE REPRESENTACION LEGAL

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

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

Firma (ilegible)

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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

10

Traducción Oficial Nº 10-31-192

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary´s Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920 DE AGOSTO DE 1996

DECRETO LEY 019 DE 2012 ARTICULO 188 PARAGRAFO
EL SUSCRITO NOTARIO HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

11

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

174485

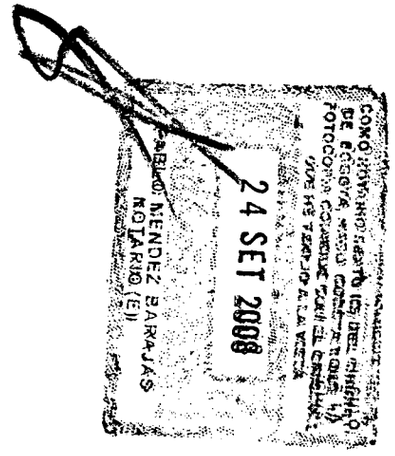
Ilba Espinel

COTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA 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 "GENENTECH, INC." ESTA DEBIDAMENTE INCORPORADO BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE Y GOZA DE BUENA REPUTACION Y TIENE EXISTENCIA CORPORATIVA LEGAL, TAL COMO LO MUESTRAN LOS REGISTROS DE ESTE DESPACHO, EN LA FECHA DEL SIETE (7) DE OCTUBRE, AÑO 2005.

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

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

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

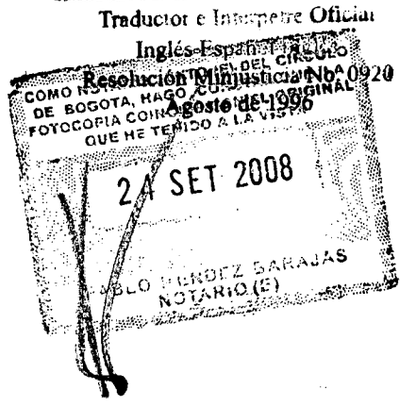
Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACIÓN: 4212779 FECHA 10-07-05

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

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



Resolución Ministerio de Justicia No. 0920
Agosto de 1990

12

Traducción Oficial Nº 10-31-193

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary´s Office - Delaware"

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
NOTARIO (E)

13

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

174487

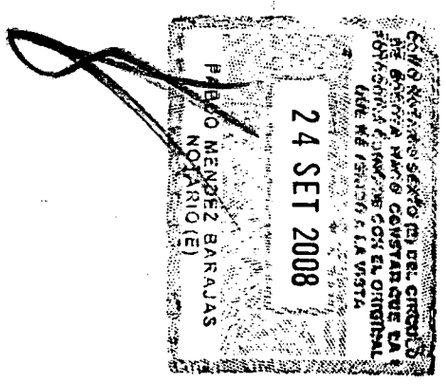
Albar Espand

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA 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 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



14

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 Delawàre, 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

15

ARTICULO 4

SECCI0N 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
ARNULFO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(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).

SECCI0N 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 inconsistente con las disposiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluído, 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 tal serie)

IBARRA ESPAÑOL IBARRA
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1998

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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, incluído, 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 Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

18

(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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
NOTARIO (E)

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

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.

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO [illegible] NOEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

22

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 Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

(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 comunique 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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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 Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

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

ARTÍCULO 9

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

COMO NOTARIO SEA
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ CARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRC. DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

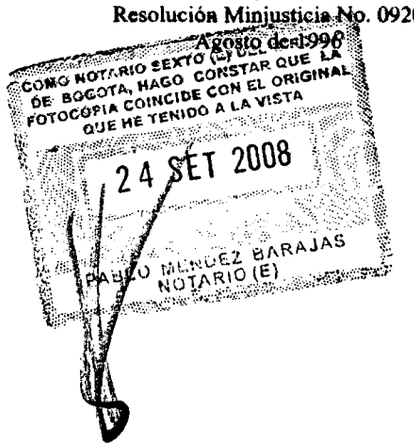
SECCIÓN 9.06. *Efecto Vinculante.* Ni la modificación, corrección, cambio o derogación de cualquier provisión de este Artículo 9, tampoco la adopción de cualquier provisión inconsistente con cualquier provisión de este Artículo 9, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 9 con respecto de cualquier 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



Traducción Oficial Nº 10-31-194

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary´s Office - Delaware"

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

30

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

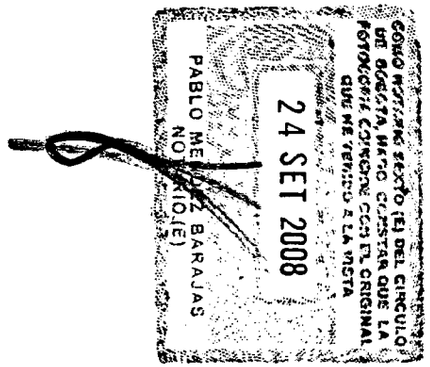
174488

2005 OCT 31 A 10:59

Ilbar Español

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 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
NOTARIO (E)

31

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIA DE ESTADO
DIVISIÓN DE CORPORACIONES
ARCHIVADO 05:00 PM 05/15/2000
001245251 – 2112549

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

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

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

32

(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.

COMO NOTARIO SEGUNDO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2000
PABLO MENDEZ BARRA
NOTARIO (E)

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

03

Traducción Oficial Nº 10-31-195

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MANUEL BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

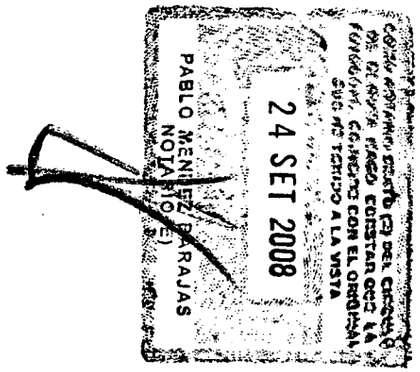
17448

Ilbar 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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO M[illegible]EZ BARAJAS
NOTARIO (E)

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIA DE ESTADO
DIVISIÓN DE CORPORACIONES
ARCHIVADO 02:05 PM 05/10/2001
010226224 – 2112549

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
NOTARIO (E)

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

36

(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.

EL SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

ELBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Traducción Oficial Nº 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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

38

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

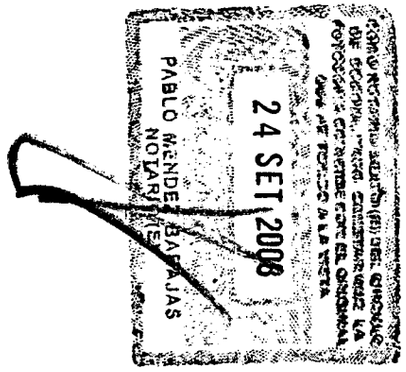
174490

Ilbar Español

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 OCT 31 A 11:00

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

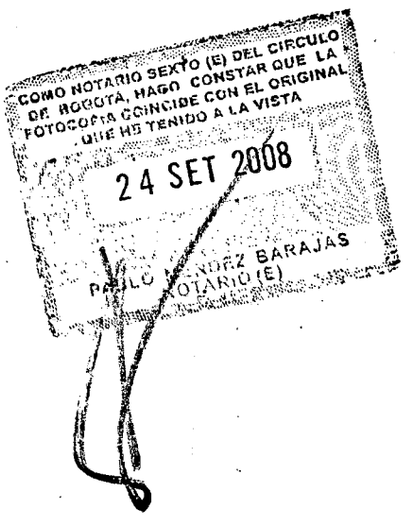
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA DIEZ Y SEIS (16) DE ABRIL DEL AÑO 2004, A LAS 7:39 P.M.

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 Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIA DE ESTADO
DIVISIÓN DE CORPORACIONES
ARCHIVADO 07:39 PM 04/16/2004
040281669 – 2112549

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

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. CERTIFICA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL DOCUMENTO QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

40

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

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

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

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

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

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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*

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO(E)

OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE

Secretary of State

BY

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 (Date) before me, Teri Lee, Notary Public (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.

Signature of Notary Public

TERI LEE
Commission # 1514234
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 18, 2008

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: _____

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE EXHIBIDO
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

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

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

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

Dado y firmado a los 13 dias de Sep. 2005

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

The undersigned,

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

1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, USA

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.

COMO NOTARIO DOY FE (#) DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
PABLO MENDEZ BARRETO
NOTARIO (E)
2005

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 21 day of 2005

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See attached.

(2)

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

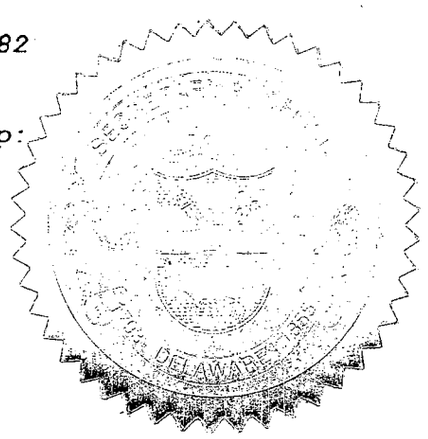
5. *at Dover, Delaware*

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

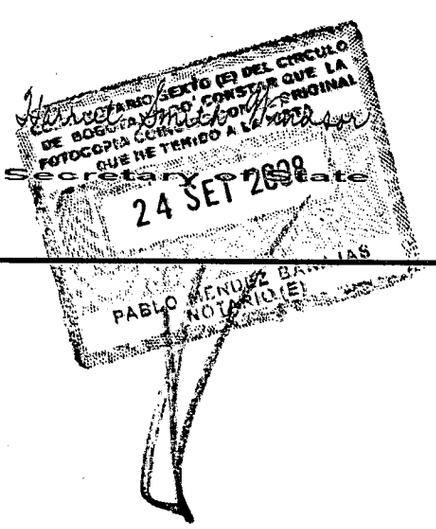
7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0265282*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*



192

95

Delaware

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.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050823723

AUTHENTICATION: 4212779

DATE: 10-07-05

46

(3)

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

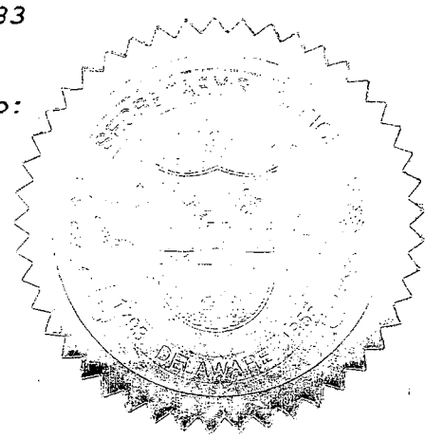
5. *at Dover, Delaware*

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

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO
DOY FE QUE HE TENIDO A LA VISTA EL ORIGINAL
Secretary of State
24 SET 2008
PABLO ANTONIO BARRAJAS
NOTARIO (E)

193

97

Delaware

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.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050823723

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**").

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
RAJAS
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.

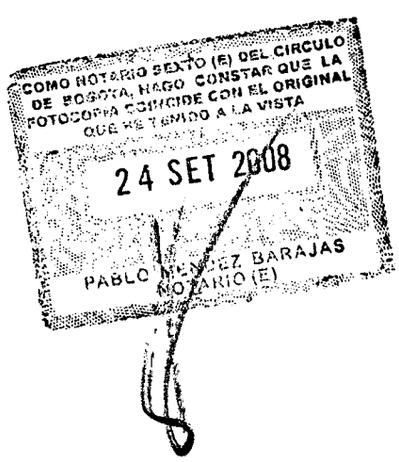
(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the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

COBO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ANTERIOR CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO [illegible] BANAJAS

52

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 o

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO ... ARAJAS

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 recission 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, recission, 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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

54

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

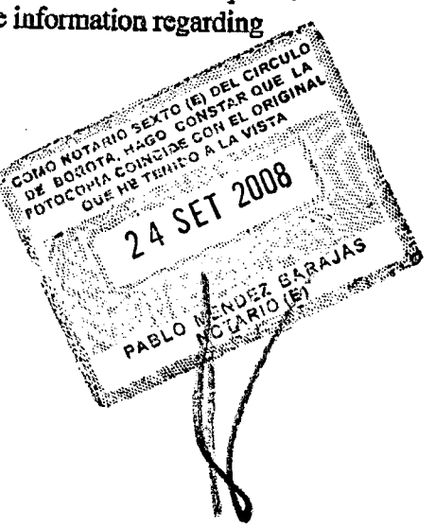
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(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.



55

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

NOTARIO SESENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, MAGO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

JB

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 of 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.

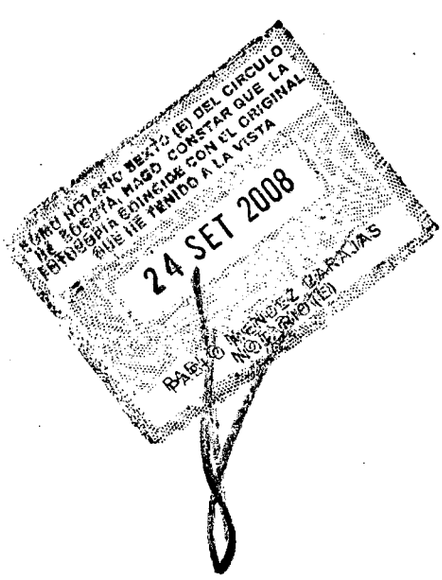
SECTION 9.04. *Deemed Consent by Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

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.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ TARAJAS
NOTARIO (E)

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.



JS

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



(4)

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

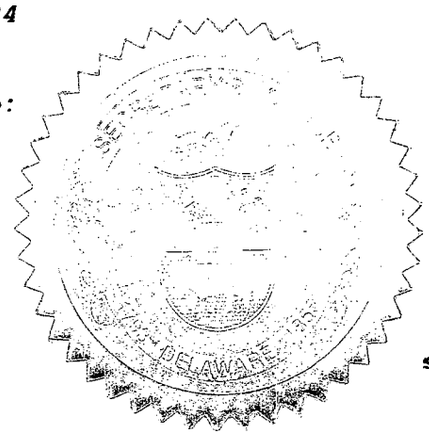
5. *at Dover, Delaware*

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

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0265284*

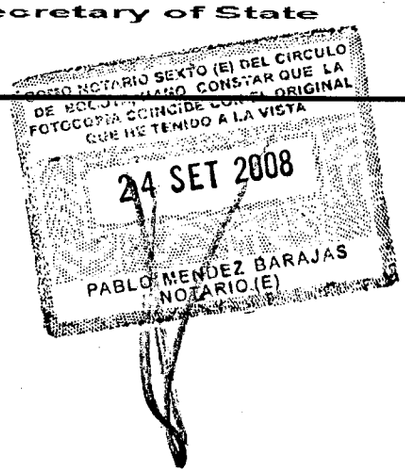
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



194

(60)

Delaware

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.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050823723

AUTHENTICATION: 4212781

DATE: 10-07-05

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 05:00 PM 05/15/2000
001245251 - 2112549

CERTIFICATE OF AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

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

DOES HEREBY CERTIFY:

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

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

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

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

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

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

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

GENENTECH, INC.

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

EL SUSCRITO NOTARIO DEL CIRCULO DE LA PLATA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

75841

62

(5)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

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

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

Certified

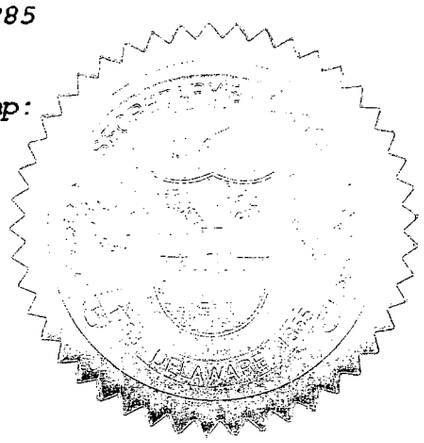
5. *at Dover, Delaware*

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

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0265285*

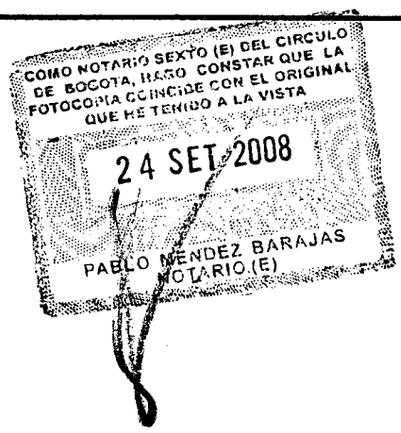
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



(5)

Delaware

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

FOTOCOPIA QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 02:05 PM 05/10/2001
010226224 - 2112549

S ////STATE/OF/DELAWARE///// V
T ///SECRETARY/OF/STATE///// O
A DIVISION/OF/CORPORATIONS// I
M FILED/09/00/AM/05/Y0/Z001/ D
P ///0102262Z4/+/ZIY25#9////
BY Sandy Miller

CERTIFICATE OF AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

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

DOES HEREBY CERTIFY:

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

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

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

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

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

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

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

GENENTECH, INC.

By: Stephen Juelsgaard

Name: Stephen G. Juelsgaard

Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

COMO NOTARIO SEXTA DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

86747

65

(6)

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

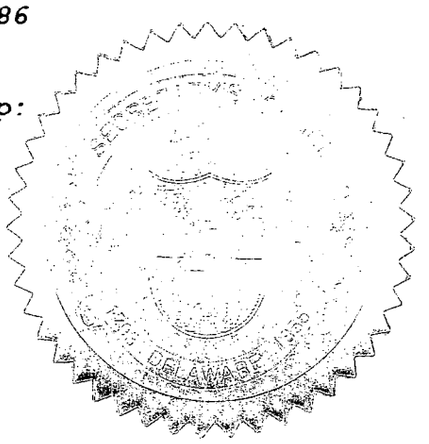
5. at Dover, Delaware

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

PABLO MENDEZ GARAJAS
NOTARIO (E)

196

66

Delaware

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.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

PAELO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050823723

AUTHENTICATION: 4212783

DATE: 10-07-05

67

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 07:44 PM 04/16/2004
FILED 07:39 PM 04/16/2004
SRV 040281669 - 2112549 FILE

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 Juelsgaard

Name: Stephen G. Juelsgaard

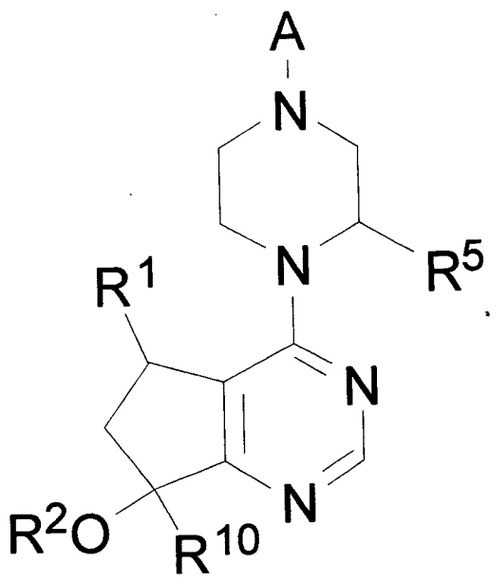
Title: Executive Vice President, General Counsel and Secretary

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

#153087



I

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 04-02-09

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/818,718 06-07-06 US

(51) Int Cl: C07D 239/70

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

(72) Inventor(es): MITCHELL, Ian, S.; BLAKE, James, F.; XU, Rui; KALLAN, Nicholas, C.; XIAO, Dengming; SPENCER, Keith, Lee; BENCSIK, Josef, R.; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; ZHANG, Birong; CHABOT, Christine; DO, Steven; WALLACE, Eli, M.; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T.

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

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-02-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-07-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/072885***

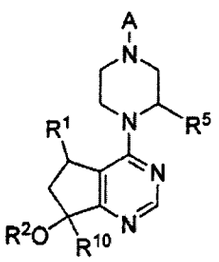
(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-01-08***
N° publicación: ***WO 2008/006040 A1***

(54) Titulo: **CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:



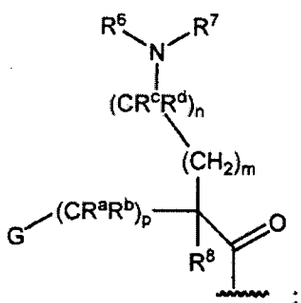
I

y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos, metabolitos y sales del mismo, en donde:

R^1 es H, Me, Et, vinilo, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 es H o Me;

R^5 es H, Me, Et, o CF_3;



A es ;

G es fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^9 o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente H, OCH_3, (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-$(CH_2)_{1-2}$ donde W es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 o Me, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por alquiloC_1-C_3 o O(alquiloC_1-C_3), hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), fluoro-(cicloalquiloC_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por F, OH, alquiloC_1-C_3, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquiloC_1-C_3), o alquiloC_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquiloC_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquiloC_1-C_6), N(alquiloC_1-C_6)$_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, O(alquiloC_1-C_3), $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, N(Me)$_2$, $S(O)_2CH_3$, ciclopropilmetilo y alquiloC_1-C_3;

R^a y R^b son H.

o R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

R^c y R^d son H o Me,

o R^c y R^d junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo;

R^8 es H, Me, F o OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales estos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

cada R^9 es independientemente halógeno, alquiloC_1-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, O-(alquiloC_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquiloC_1-C_6), CN, OCH_2fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NH-(alquiloC_1-C_6), N(alquilo-C_1-C_6)$_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F, CHF_2, OCH_2F, $OCHF_2$, OH, SO_2(alquiloC_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquiloC_1-C_6), y C(O)N(alquiloC_1-C_6)$_2$;

R^{10} es H o Me; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

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: 04-02-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/70

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

(72) Inventor(es): MITCHELL, Ian, S.; BLAKE, James, F.; XU, Rui; KALLAN, Nicholas, C.; XIAO, Dengming; SPENCER, Keith, Lee; BENCSIK, Josef, R.; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; ZHANG, Birong; CHABOT, Christine; DO, Steven; WALLACE, Eli, M.; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T.

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

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/818,718	06-07-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-02-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-07-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/072885***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-01-08***
N° publicación: ***WO 2008/006040 A1***

(54) Titulo: **CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT**

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: 04-02-09
(51) Clasificación Internacional: C07D 239/70

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

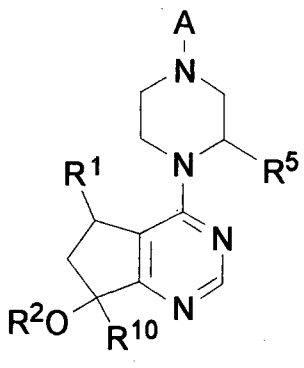
(72) Inventor(es): MITCHELL, Ian, S.; BLAKE, James, F.; XU, Rui; KALLAN, Nicholas, C.; XIAO, Dengming; SPENCER, Keith, Lee; BENCSIK, Josef, R.; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; ZHANG, Birong; CHABOT, Christine; DO, Steven; WALLACE, Eli, M.; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T.

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

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/818,718 06-07-06 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-02-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-07-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/072885***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***10-01-08***
No. Publicación : ***WO 2008/006040 A1***



I

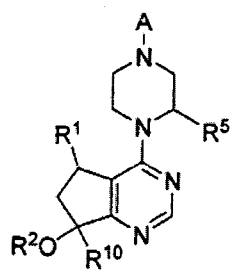
(54) Titulo:

CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:



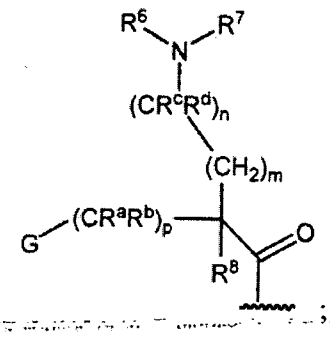
I

y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos, metabolitos y sales del mismo, en donde:

R^1 es H, Me, Et, vinilo, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 es H o Me;

R^5 es H, Me, Et, o CF_3;



A es ;

G es fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^9 o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente H, OCH_3, (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-$(CH_2)_{1-2}$ donde W es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 o Me, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por alquiloC_1-C_3 o O(alquiloC_1-C_3), hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), fluoro-(cicloalquiloC_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por F, OH, alquiloC_1-C_3, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquiloC_1-C_3), o alquiloC_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquiloC_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquiloC_1-C_6), N(alquiloC_1-C_6)$_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, O(alquiloC_1-C_3), $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, N(Me)$_2$, $S(O)_2CH_3$, ciclopropilmetilo y alquiloC_1-C_3;

R^a y R^b son H.

o R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

R^c y R^d son H o Me,

o R^c y R^d junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo;

R^8 es H, Me, F o OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales estos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

cada R^9 es independientemente halógeno, alquiloC_1-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, O-(alquiloC_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquiloC_1-C_6), CN, OCH_2fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NH-(alquiloC_1-C_6), N(alquilo-C_1-C_6)$_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F, CHF_2, OCH_2F, $OCHF_2$, OH, SO_2(alquiloC_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquiloC_1-C_6), y C(O)N(alquiloC_1-C_6)$_2$;

R^{10} es H o Me; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/072885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/70 C07D401/12 C07D403/04 C07D403/12 C07D407/12
C07D409/12 C07D409/14 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/051304 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; MITCHELL IAN S [US]; SPENCER KEITH L [US]; S) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application page 1, paragraph 1; claims 1-3,7,10,22-43; figures 37,39; examples 97,98 & US 2005/130954 A1 (MITCHELL IAN S [US] ET AL) 16 June 2005 (2005-06-16)	1-85

☐ 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	Date of mailing of the international search report
23 November 2007	03/12/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ladenburger, Claude

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/072885

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
US 2005130954 A1	16-06-2005	NONE	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/006040 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 239/70 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/072885

(22) International Filing Date: 5 July 2007 (05.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/818,718 6 July 2006 (06.07.2006) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **ARRAY BIOPHARMA INC.** [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **GENENTECH, INC.** [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4490 (US).

(71) Applicants and
(72) Inventors: **MITCHELL, Ian, S.** [GB/US]; 2503 Ravenwood Lane, Lafayette, Colorado 80026 (US). **BLAKE, James, F.** [US/US]; 2435 Mallard Circle, Longmont, Colorado 80504 (US). **XU, Rui** [CN/US]; 1605 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado 80501 (US). **KALLAN, Nicholas, C.** [US/US]; 4651 Dapple Lane, Boulder, Colorado 80301 (US). **XIAO, Dengming** [CN/US]; 1911 Glenarbor Way, Longmont, Colorado 80501 (US). **SPENCER, Keith, Lee** [US/US]; 873 Stagecoach Trail, Lyons, Colorado 80540 (US). **BENCSIK, Josef, R.** [CA/US]; 1529 Prairie Hawk Drive, Longmont, Colorado 80501 (US). **LIANG, Jun** [CN/US]; 557 Driscoll Place, Palo Alto, California 94306 (US). **SAFINA, Brian** [US/US]; 1280 Woodside Road, Redwood City, California 94061 (US). **ZHANG, Birong** [US/US]; 3060 San Andreas Drive, Union City, California 94587 (US). **CHABOT, Christine** [CA/US]; 7 De Sabla Road, San Mateo, California 94402 (US). **DO, Steven** [US/US]; 3268 Nipoma Court, San Jose, California 95135 (US).

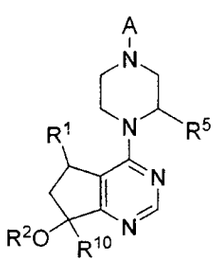
(74) Agents: **HARRIS, Robert, J.** et al.; P.O. Box 111098, Saint Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: HYDROXYLATED AND METHOXYLATED CYCLOPENTA [D] PYRIMIDINES AS AKT PROTEIN KINASE INHIBITORS



(I)

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

WO 2008/006040 A1

FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
Viksnins Harris & Padys PLLP
P.O. Box 111098
Saint Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
14 October 2008 (14.10.2008)

Applicant's or agent's file reference
02121.009WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/072885

International filing date *(day/month/year)*
05 July 2007 (05.07.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
MITCHELL, Ian, S. et al

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

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

Name and Address
WALLACE, Eli, M.
BANKA, Anna, L.
SCHLACHTER, Stephen, T.

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The persons identified in Box 2 has been added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.
Change of Status : The person identified in Box 2 (+others) became applicant for US only and inventor for all designated

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

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Campin Helene
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.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.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2007/072885	05.07.2007	06.07.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/70 C07D401/12 C07D403/04 C07D403/12 C07D407/12 C07D409/12 C07D409/14 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 43*bis*.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 notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Ladenburger, Claude Telephone No. +49 89 2399-8276

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

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. 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.

3. ☐ 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.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 78-81 as to IA

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 78-81 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

80

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-85
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-85
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-77,82-85
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

81

III. Non-establishment of opinion

1. Claims 78 to 81 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional term "metabolites" has no commonly recognised meaning and does not enable the skilled person to determine without undue burden if a particular compound is embraced by the claim or not. The term must be deleted from the claim.
The same applies to the term "prodrugs" mentioned in the description, e.g. p.3 [0011][0012] and p.9 [0041].

The search was performed taking into consideration this non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19), i.e. the search and present opinion do not cover the metabolites nor the prodrugs of the compounds of formula I as defined in claim 1.

V.2 Reasoned statement; Citations and explanations

1. Reference is made to the following prior art document cited in the ISR:
D1= WO 2005/051304 A

2. The subject-matter of claim 1 consists in the selection of a novel sub-range of compounds from the range of compounds described in D1 (see relevant passages indicated in the ISR; especially claim 3, compounds wherein X is N, D^7, Q and D^5 are CRR'; claims 7 and 10). Such a selection can only be regarded as inventive, if the sub-range shows unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is involved in the subject-matter of the present application (Article 33(3) PCT).

VIII. Certain observations: Article 6 PCT

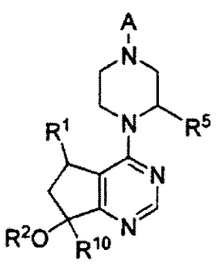
1. Claim 75 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

2. Claim 76 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT

RESUMEN –OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos, incluyendo enantiómeros resueltos, diasterómeros resueltos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprenden la Fórmula I:



I

También se proveen los métodos de uso de los compuestos de esta invención como inhibidores de la proteína quinasa AKT y para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer.

CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Prioridad de la Invención

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional US 60/818,718 que fue presentada el 6 de Julio de 2006, la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

[0002] Esta invención se relaciona con novedosos inhibidores de las proteínas quinasas serina/treonina (Por ejemplo, AKT y quinasas relacionadas), composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores y métodos para preparar dichos inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación en los mamíferos.

Descripción del estado del arte

[0003] Las proteínas quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxi en los residuos tirosina, serina y treonina de las proteínas, mediante la transferencia del fosfato terminal (gamma) del ATP. Estas enzimas, a través de las rutas de transducción de señales, modulan el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, i.e., virtualmente todos los aspectos de la vida celular dependen de una manera u otra de la actividad de PK (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II,* Academic Press, San Diego, CA). Adicionalmente, la actividad anormal de PK ha estado relacionada con una variedad de trastornos, que van desde enfermedades que relativamente no amenazan la vida del paciente tales como psoriasis, hasta enfermedades extremadamente virulentas como glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteínas quinasas son una importante clase de objetivos para la modulación terapéutica (Cohen. P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309).

[0004] De manera significativa, a menudo se reporta que la expresión y/o la fosforilación atípicas de las proteínas son algunos de los efectos causales de la proliferación celular anormal, metástasis y superviviencia celular en el cáncer. La expresión y/o regulación anormal de diversas quinasas incluyendo Akt, VEGF,

ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre otras tantas numerosas, ha sido específicamente implicada en el cáncer.

[0005] Las proteínas quinasas incluyen dos clases; proteínas tirosina quinasas (PTK) y serina-treonina quinasas (STK). Las enzimas proteína quinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina quinasas que están sobre expresadas en una variedad de tumores humanos. Uno de los objetivos mejor caracterizados de los productos lipídicos de la PI3K es la proteína serina/treonina quinasa Akt, de 57 KD, corriente abajo de la PI3K en la ruta de la transducción de señal (Hemmings. B.A. (1997) Science 275:628; Hay N. (2005) Cancer Cell 8:179-183). La Akt es el homólogo humano del protooncogén v-akt del retrovirus transformante agudo AKT8. Debido a su alta homología de secuencia a las proteínas quinasas A y C, la Akt también es denominada Proteína quinasa B (PKB) y relacionada con A y C (RAC). Se conocen tres isoformas de Akt, a saber Akt1, Akt 2 y Akt 3, las cuales exhiben una homología global del 80% (Staal, S.P. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84:5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:906; Li y cols., (2002) Current Topics in Med. Chem. 2:939-971; WO 2005/113762). Las isoformas de la Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio de homología plecstrina en el extremo N, un dominio catalítico de quinasa, y una pequeña región reguladora en el extremo C. Adicionalmente, tanto la Akt2 como la Akt3 exhiben variantes truncadas. Luego del reclutamiento en la membrana celular por PtdInd(3,4,5)P_3, La Akt es fosforilada (activada) por PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PkBα), Akt 2 (PkBβ) y AKT3 (PkBγ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt 1, Akt 2 y Akt 3 respectivamente. Dicha fosforilación ocurre mediante una quinasa aún desconocida (teóricamente denominada PDK2), aunque en este proceso se han implicado PDK1 (Balendran, A. (1999) Curr. Biol. 9:393), la autofosforilación (Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275:8271) y la quinasa unida a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211). La activación de la Akt requiere su fosforilación en el residuo Ser 473 en el motivo hidrofóbico C-terminal (Brodbeck y cols., (1999) J. Biol. Chem. 274:9133-9136; Coffer y cols., (1991) Eur. J. BioChem. 201:475-481; Alessi y cols., (1997) Curr. Biol. 7:261-269). Aunque la monofosforilación de la Akt activa la quinasa, se requiere la bis(fosforilación) para la máxima actividad quinasa.

[0006] Se cree que la Akt ejerce su efecto en el cáncer suprimiendo la

apoptosis e incrementando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker y cols., (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966). La Akt está sobre expresada en diversas formas de cáncer humano incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de colon (Zinda y cols., (2001) Clin. Cancer Res. 7:2475), ovario (Cheng y cols., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267), cerebro (Haas Kogan y cols., (1998) Curr. Biol. 8:1195), pulmón (Brognard y cols., (2001) Cancer Res. 61:3986), páncreas (Bellacosa y cols., (1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng y cols., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641), próstata (Graff y cols., (2000) J. Biol. Chem. 275:24500) y carcinomas gástricos (Staal y cols., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037).

[0007] En los mamíferos, se ha explorado el objetivo de PI3K/AKT de la ruta de rapamicina (mTOR) para la terapia inhibitoria de moléculas pequeñas blanco (Georgakis. G. y Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140: Granville y cols., (2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de PI3 K/ Akt induce la apoptosis e inhibe el crecimiento de las células tumorales que tienen niveles elevados de Akt (Kim y cols., (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo y cols., (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986).

[0008] El desarrollo de inhibidores de quinasas que tienen como objetivo las rutas anormalmente reguladas y que finalmente resultan en enfermedades, tienen un gran interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhibe (1) el reclutamiento de la Akt en la membrana celular, (2) la activación por PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato, o (4) uno de los objetivos corriente abajo de la Akt podría ser un agente anticancerígeno muy valioso, ya sea como terapia sola o en conjunto con otros procedimientos aceptados.

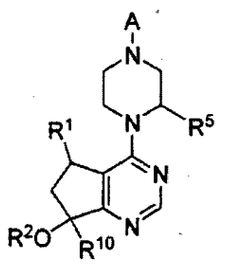
[0009] La Publicación de la Solicitud de Patente US 2005/0130954 revela *inter alia*, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de la Akt. Se ha dicho que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0010] Esta invención provee novedosos compuestos que inhiben las proteínas quinasas AKT. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad

como agentes terapéuticos para las condiciones y enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de las proteínas quinasas AKT.

[0011] Más específicamente, la presente invención incluye compuestos que tienen la Fórmula general **I**:



I

y los tautómeros, enantiómeros resueltos, diasterómeros resueltos, solvatos, metabolitos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2, R^5, R^{10} y A son como se define aquí.

[0012] La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula **I**, o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0013] En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero, mediadas por proteínas quinasas AKT, que comprende administrarle a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula **I** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho desorden. Las condiciones mediadas por la proteína quinasa AKT, que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos, y dermatológicos.

[0014] En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para inhibir la producción de proteínas quinasas AKT en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero un compuesto de Fórmula **I** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la producción de una proteína quinasa AKT.

[0015] En un aspecto adicional, la presente invención provee métodos para inhibir la actividad de las proteínas quinasas AKT, que comprenden poner en contacto dicha quinasa con un compuesto de Fórmula **I**.

[0016] Los compuestos inventivos puede ser usados de manera ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula **I** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal y profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

[0017] Esta invención también provee compuestos de Fórmula **I** y enantiómeros, solvatos, metabolitos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso como medicamentos en el tratamiento de condiciones mediadas por proteína quinasa AKT.

[0018] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula **I**, o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia. En una realización, la terapia comprende el tratamiento de una condición mediada por proteína quinasa AKT.

[0019] Esta invención provee adicionalmente kits para el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por proteína quinasa AKT, comprendiendo dicho kit un compuesto de Fórmula **I**, o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, un contenedor, y opcionalmente un inserto o etiqueta en el envoltorio indicando un tratamiento. Los kits pueden comprender adicionalmente un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para el tratamiento de dicha enfermedad o trastorno.

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

[0021] Las ventajas adicionales y las novedosas características de esta invención serán señaladas en parte en la descripción que sigue, y en parte serán

aparentes para aquellas personas versadas en la materia luego de examinar la siguiente descripción, o podrán ser aprendidas mediante la práctica de la presente invención. Las ventajas de la invención se pueden lograr y obtener por medio de instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0022] Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos están ilustrados en las estructuras y fórmulas acompañantes. Dado que la invención será descrita en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que estas no pretenden limitar la invención a estas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que podrían incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Una persona versada en la materia reconocerá varios métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí, que podrían ser usados en la práctica de la presente invención. La presente invención no está, por ningún motivo, limitada a los métodos y materiales descritos. En el evento en que, uno o más de la literatura incorporada y materiales similares difieran o contradigan esta solicitud, incluyendo pero sin limitarse a los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas o similares, esta solicitud es la que rige.

DEFINICIONES

[0023] El término "alquilo" como se usa aquí se refiere un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos más adelante. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me,-CH_3), etilo (Et,-CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2C\text{-}H_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2C\text{-}H_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-

$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$): 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo, ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0024] El término "alquileno" como se usa aquí se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical alquileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí. Los Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

[0025] El término "alquenilo" como se usa aquí se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, i.e., un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etilenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), 1-propenilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, y similares.

[0026] El término "alquinilo" como se usa aquí se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, con al menos un sitio de instauración, i.e., un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo ($-C\equiv CH$) y propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$).

[0027] Los términos "cicloalquilo," "carbociclo," "carbociclilo" y "anillo carbocíclico" como se usan aquí, son usados de manera intercambiable y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene desde tres a doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (e.g., bicíclicas y tricíclicas), en donde las estructuras policíclicas opcionalmente incluyen un anillo cicloalquilo

saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo heterocíclico cicloalquilo aromático saturado o parcialmente insaturado. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como un sistema de puente como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2] octano, y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0028] El término "(cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2)" incluye ciclopropil-CH_2, ciclopentil-CH_2, y ciclohexil-CH_2.

[0029] "Arilo" como se usa aquí se refiere a radicales monovalentes de hidrocarburo aromático de 6 a 20 átomos de carbono derivados de la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático padre. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen pero no están limitados a, los radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0030] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" como se usa aquí son usados de manera intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos remanentes del anillo átomos de C, donde uno o más átomos en el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. El radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye los radicales donde los heterociclos están fusionados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o carbocíclico aromático o heterocíclico. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo,

dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo. homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo-[3.1.0]hexanilo, 3-azabicicio[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizinilo y N-piridil ureas. Los fragmentos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido por C- o N- donde esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (enlazado por N) o pirrol-3-ilo (enlazado por C). Adicionalmente, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (enlazado por N) o imidazol-3-ilo (enlazado por C). Ejemplos de grupos heterocíclicos donde 2 átomos de carbono en el anillo son sustituidos por fragmentos oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclos aquí están opcionalmente sustituidos independientemente por uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0031] El término "heteroarilo" como se usa aquí se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo. isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los fragmentos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0032] A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos y heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano,

tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Ejemplos adicionales de heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

[0033] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

[0034] El término "halógeno" como se usa aquí significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0035] El término "un" como se usa aquí significa uno o más.

[0036] Como se usa aquí, los términos "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen los compuestos de Fórmula I y tautómeros, enantiómeros resueltos, diasterómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos, metabolitos, sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0037] Se entenderá que en las circunstancias donde dos o más radicales son usados en sucesión para definir un sustituyente unido a la estructura, se considera que el primer radical mencionado es terminal y el último radical mencionado está unido a la estructura en cuestión. Es decir, por ejemplo, un radical arilalquilo esta unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

INHIBIDORES AKT

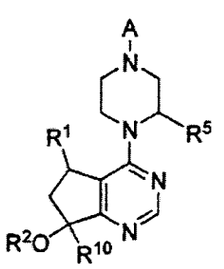
[0038] Los compuestos inventivos de Fórmula I son útiles para inhibir las proteínas quinasas AKT. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes

terapéuticos para enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de la ruta de señalización Proteína quinasa AKT y las rutas de receptor tirosina y serina/treonina quinasa.

[0039] En particular, se encontró que ciertos compuestos de Fórmula **I** en donde OR^2 es OH eran al menos 50 veces más selectivos para AKT versus la proteína quinasa A (PKA). Por ejemplo, al menos 100 veces y como un ejemplo adicional, al menos 150 veces más selectivos para AKT versus PKA. Es deseable la selectividad sobre la PKA, dado que la PKA está involucrada en diversos procesos celulares importantes para la función y fisiología normales de diversos tipos celulares. Adicionalmente, se cree que la inhibición de PKA no contribuye a los efectos anti-proliferativos y pro-apoptóticos de la inhibición de AKT. Por consiguiente, la inhibición de PKA podría producir efectos adversos no asociados con la inhibición de AKT sin contribuir a los beneficios modificadores de enfermedad de la inhibición de AKT.

[0040] Los compuestos de Fórmula **I** pueden también ser útiles como inhibidores de tirosina quinasas así como serina y treonina quinasas además de AKT.

[0041] En general, un aspecto de la invención incluye los compuestos de Fórmula **I**:



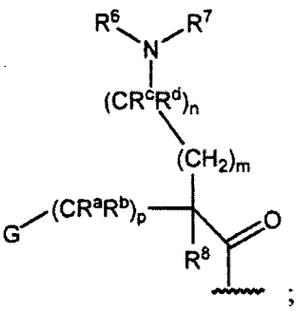
I

y los tautómeros, enantiómeros resueltos, diasterómeros resueltos, solvatos, metabolitos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

[0042] R^1 es H, Me, Et, vinilo, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

[0043] R^2 es H o Me;

[0044] R^5 es H, Me, Et, o CF_3;



[0045] A es:

[0046] G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^9 o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

[0047] R^6 y R^7 son independientemente H, OCH_3, (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ en donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene desde uno a dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S, W-$(CH_2)_{1-2}$ en donde W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 o Me, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o O(alquiloC_1-C_3), hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), fluoro-(cicloalquiloC_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquiloC_1-C_3), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, oxo, O(alquiloC_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

[0048] o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, O(alquiloC_1-C_3), $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, $S(O)_3CH_3$, ciclopropilmetilo y alquilo C_1-C_3;

[0049] R^a y R^b son H.

[0050] o R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

[0051] R^c y R^d son H o Me,

[0052] o R^c y R^d junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo ciclopropilo;

[0053] R^8 es H, Me, F o OH,

[0054] o R^8 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

[0055] cada R^9 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, O-(alquiloC_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquilo C_1-C_6), CN, OCH_2-fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NH-(alquilo C_1-C_6), N-(alquilo C_1-C_6)$_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F, CHF_2, OCH_2F, $OCHF_2$, OH, SO_2(alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_1-C_6), y C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$;

[0056] R^{10} es H o Me; y

[0057] m, n y p son independientemente 0 ó 1.

[0058] En una realización adicional, los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos en donde G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^9; y

[0059] R^6 y R^7 son independientemente H, (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ en donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene desde uno a dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S, W-$(CH_2)_{1-2}$ en donde W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl o Me, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6), fluoro-(cicloalquilo C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, piperidinilo, y pirrolidinilo;

[0060] o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, y alquilo (C_1-C_3);

[0061] R^c y R^d son H o Me;

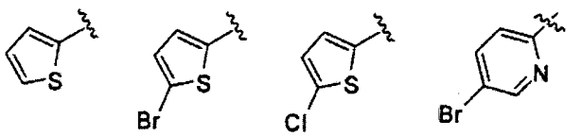
[0062] R^8 es H, Me, o OH; y

[0063] cada R^9 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, O-(alquiloC_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquiloC_1-C_6), CN, CH_2O-fenilo, NH_2, NH-(alquiloC_1-C_6), N-(alquiloC_1-C_6)$_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F, CHF_2, OCH_2F, $OCHF_2$, OH, SO_2(alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_1-C_6), y C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

[0064] Con respecto al grupo G de la Fórmula **I**, los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, OCH_3, OCH_2CH_3, CF_3, OCF_3, SCH_3, OCH_2Ph, y ciclopropilo. Realizaciones ejemplificantes incluyen, pero no están limitadas a, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4- clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo. 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-tiometilfenilo, 3-tiometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifiuorometoxifenilo, 2-ciclopropilfenilo, 3-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo y 4-(OCH_2Ph)-fenilo.

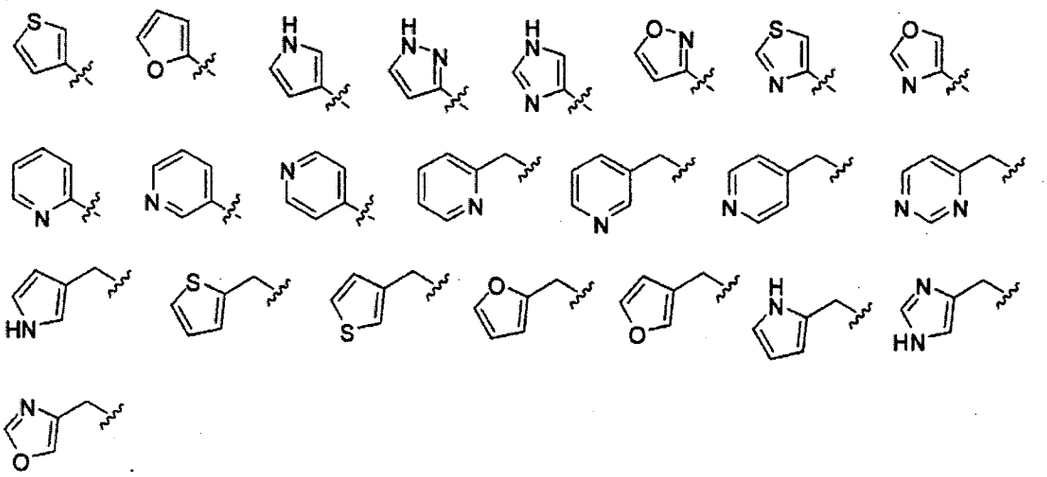
[0065] Un ejemplo adicional del grupo G de la Fórmula **I** incluye cuando R^9 es I. Una realización ejemplificante incluye 4-yodofenilo.

[0066] Con respecto al grupo G de la Fórmula **I**, la frase " heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno" incluye tiofenos y piridinas opcionalmente sustituidas con halógenos. Los ejemplos particulares incluyen, pero no están limitados a, las estructuras:

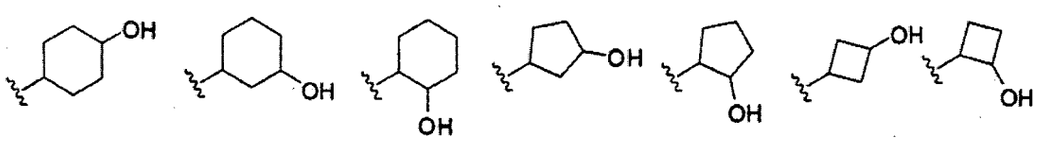


[0067] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, el término "(cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2)" incluye ciclopropil-CH_2, ciclobutil-CH_2, ciclopentil-CH_2, y ciclohexil-CH_2.

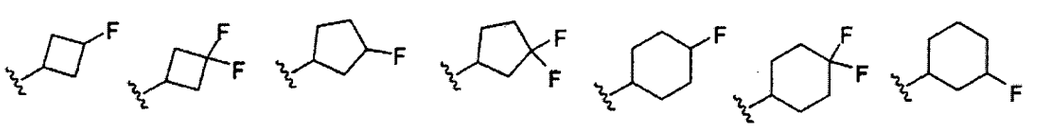
[0068] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, El término "V-$(CH_2)_{0-1}$" incluye, pero no está limitado a, las siguientes estructuras:



[0069] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, el término "hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6)" incluye, pero no está limitado a, las siguientes estructuras:



[0070] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, el término "fluoro-(cicloalquilo C_3-C_6)" incluye, pero no está limitado a, las siguientes estructuras:

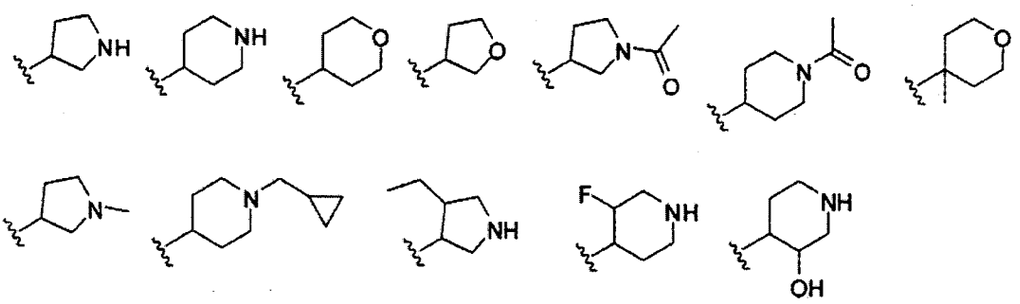


[0071] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, la frase "alquilo C_1-C_6" opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, OMe, y CN" incluye, pero no está limitada a, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_2$, $CH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$, CH_2OMe, CH_2CH_2OMe, $CH_2CH_2CH_2OMe$, $CH_2CH(OMe)CH_2$,

$CH_2CH_2CH(OMe)CH_3$, $CH_2C(OMe)(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2CH_2CN, $CH_2CH_2CH_2CN$, $CH_2CH(CN)CH_2$, $CH_2CH_2CH(CN)CH_3$, $CH_2C(CN)(CH_3)_2$, y similares.

[0072] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, en ciertas realizaciones el término "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S.

[0073] Con respecto a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I**, en ciertas realizaciones la frase "heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquiloC_1-C_3)" se refiere un heterociclo de 4-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un sustituyente CH_3 o $C(=O)CH_3$. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, las estructuras:



[0074] En una realización de la Fórmula **I**, R^{10} es H.

[0075] En otra realización de la Fórmula **I**, R^{10} es metilo.

[0076] En una realización de la Fórmula **I**, OR^2 está en la configuración (S) o (R). En una realización particular, R^2 es H.

[0077] En otra realización de la Fórmula **I**, R^2 es metilo.

[0078] En una realización de la Fórmula **I**, R^5 es H. En otra realización R^5 es metilo, donde dicho metilo está opcionalmente en la configuración (S).

[0079] En una realización de la Fórmula **I**, R^1 es metilo, donde dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R). En otra realización R^1 es H.

[0080] En una realización de la Fórmula **I**, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, Me, Et, isopropilo, CN, CF_3, OCF_3, SMe, OMe y CH_2OPh. Las realizaciones ejemplificantes de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-

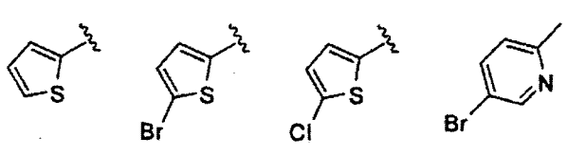
trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometixifenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 4-(OCH_2Ph)-fenilo.

[0081] En realizaciones particulares, G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-tiometilfenilo, o 4-metilfenilo.

[0082] En una realización adicional, R^9 puede ser I o OCH_2-fenilo.

[0083] Adicionalmente, G puede ser 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorormetil-4-clorofenilo, 3-trifluorometoxi-4-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2-fluoro-4-trifiuorometilfenilo, o 3-trifluorometil-4-fluorofenilo.

[0084] En una realización G puede ser un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno. En ciertas realizaciones, G es un tiofeno o piridina opcionalmente sustituido con un halógeno. Realizaciones particulares incluyen:



[0085] En una realización, R^6 o R^7 puede ser H.

[0086] En una realización, R^6 o R^7 puede ser OCH_3.

[0087] En una realización, R^6 o R^7 puede ser (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2).

[0088] En una realización, R^6 o R^7 puede ser (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2CH_2).

[0089] En una realización, R^6 o R^7 puede ser V-$(CH_2)_{0-1}$ en donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos en el anillo

independientemente seleccionados de N, O y S.

[0090] En una realización, R^6 o R^7 puede ser W-$(CH_2)_{1-2}$ donde W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 o Me.

[0091] En una realización, R^6 o R^7 puede ser cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o O(alquiloC_1-C_3).

[0092] En una realización, R^6 o R^7 puede ser hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6).

[0093] En una realización, R^6 o R^7 puede ser fluoro-(C_3-C_6-cicloalquilo).

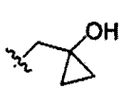
[0094] En una realización, R^6 o R^7 puede ser $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo.

[0095] En una realización, R^6 o R^7 puede ser un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3, ciclopropilmetilo o $C(=O)CH_3$. En otra realización, R^6 o R^7 puede ser un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o $C(=O)CH_3$.

[0096] En una realización, R^6 o R^7 puede ser alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-$C_6)_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y tetrahidropiranilo. En otra realización, R^6 o R^7 puede ser alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquiloC_1-$C_6)_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.

[0097] En una realización R^6 o R^7 puede ser H.

[0098] En otra realización R^6 o R^7 puede ser metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-Butilo, 3-pentilo, o CH_2-tBu (neopentilo). En una realización adicional, R^6 o R^7 puede ser CH_2CH_2OH, CH_2CH_2OMe, $CH_2H_2CF_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH(CF_3)OH$, CH_2CF_3, CH_2CH_2F, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2C(=O)NH(CH_3)$, $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(=O)NH(iPr)$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, CH(fenilo)CH_2OH, C(tetrahidropiranilo)CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2$(imidazolilo), CH_2CH_2(morfolinilo), CH_2(tetrahidropiranilo), o CH_2CH_2(tetrahidropiranilo) o



[0099] En una realización adicional, R^6 y R^7 son independientemente $CH(isopropilo)_2$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_2CH_2OH)_2$, $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$, CH_2CN, CH_2-fenilo.

[00100] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser OCH_3.

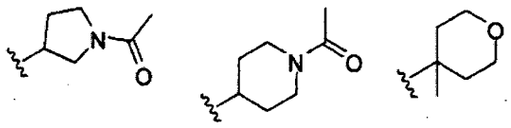
[00101] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser CH_2-ciclopropilo, o CH_2-ciclopentilo. En una realización adicional, R^6 o R^7 puede ser CH_2-ciclobutilo.

[00102] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser CH_2-(pirid-3-ilo). En una realización adicional, R^6 o R^7 puede ser CH_2-(pirid-2-ilo) o CH_2-(pirid-4-ilo).

[00103] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo, o 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

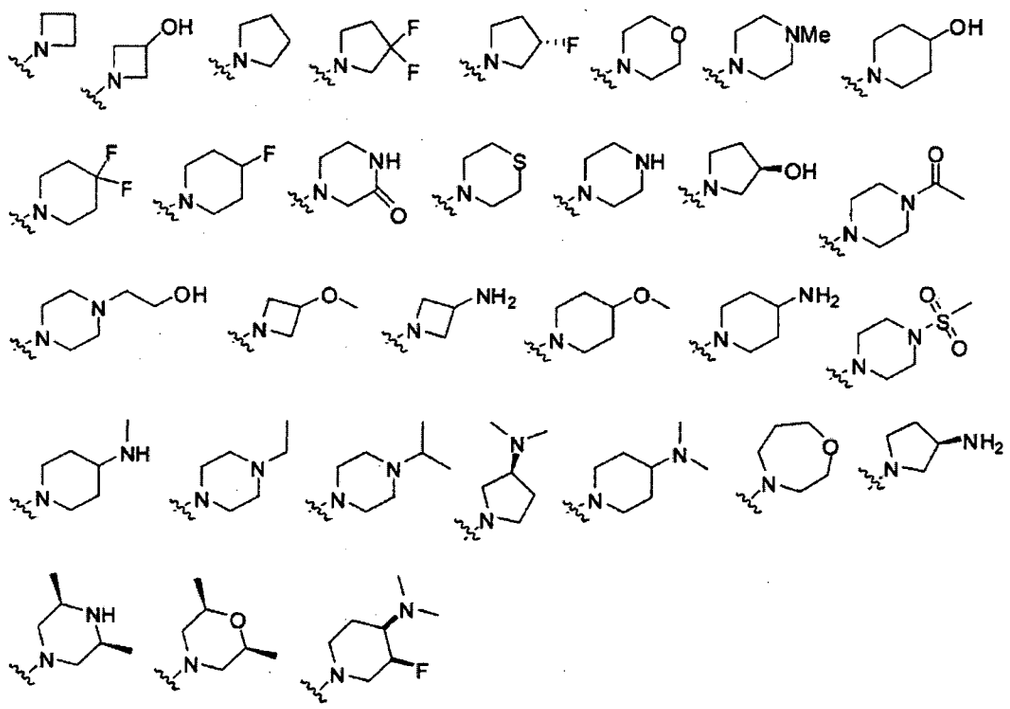
[00104] En otra realización R^6 o R^7 puede ser $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo.

[00105] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, o

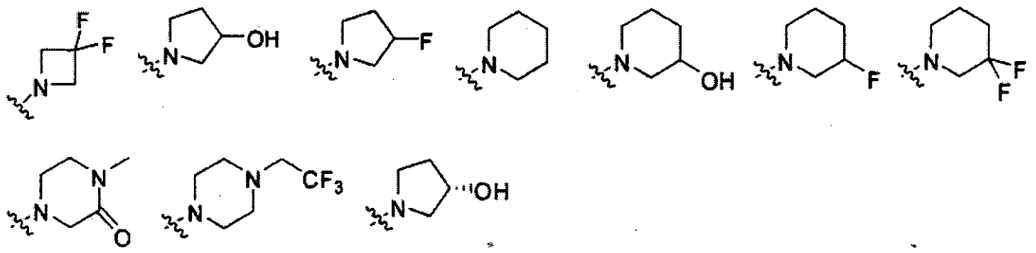


[00106] En otras realizaciones R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, OCH_3, $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$ y alquilo(C_1-C_3).

[00107] En realizaciones particulares, NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



[00108] En otra realización, NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



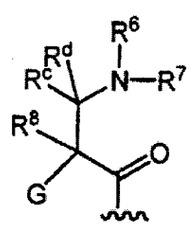
[00109] En una realización, R^8 y R^6 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En ciertas realizaciones, R^7 es H.

[00110] En otra realización, R^8 y R^6 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo. En ciertas realizaciones, R^7 es H.

[00111] En una realización, R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En ciertas realizaciones, R^7 es H.

[00112] En otra realización, R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo. En ciertas realizaciones, R^7 es H.

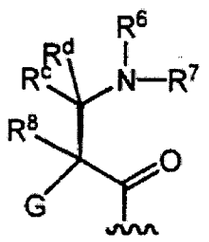
[00113] En una realización de Fórmula **I**, m es 1, n es 0, p es 0, de tal forma que A está representado por la Fórmula **1**:



1

En donde G, R^6, R^7, R^8, R^c y R^d son como se define aquí.

[00114] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^8 es H u OH. En ciertas realizaciones, R^8 es H. En realizaciones particulares, A tiene la configuración:

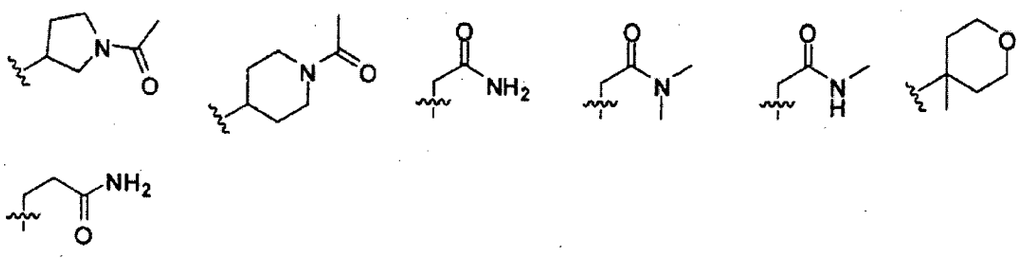


[00115] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^c y R^d son H. En otras realizaciones, R^c y R^d junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo ciclopropilo.

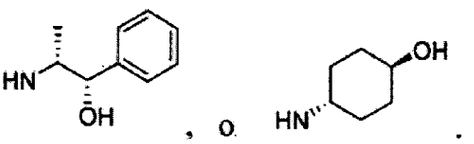
[00116] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 y R^7 son independientemente H, cicloalquilo C_3-C_6, heteroaril-(CH_2), hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, OMe, y CN. En realizaciones particulares, R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-Butilo, 3-pentilo, $CH(isopropilo)_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_2CH_2OH)_2$, CH_2CH_2OMe, $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$, CH_2CN, CH_2-ciclopropilo, CH_2-ciclobutilo, CH_2-tBu, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2-fenilo, CH_2-(pirid-2-ilo), CH_2-(pirid-3-ilo), CH_2-(pirid-4-ilo), 4-hidroxiciclohex-1-ilo, o $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo.

[00117] En realizaciones adicionales del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 o R^7 pueden ser OCH_3, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con OCH_3, heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con CH_3 o $C(=O)CH_3$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.

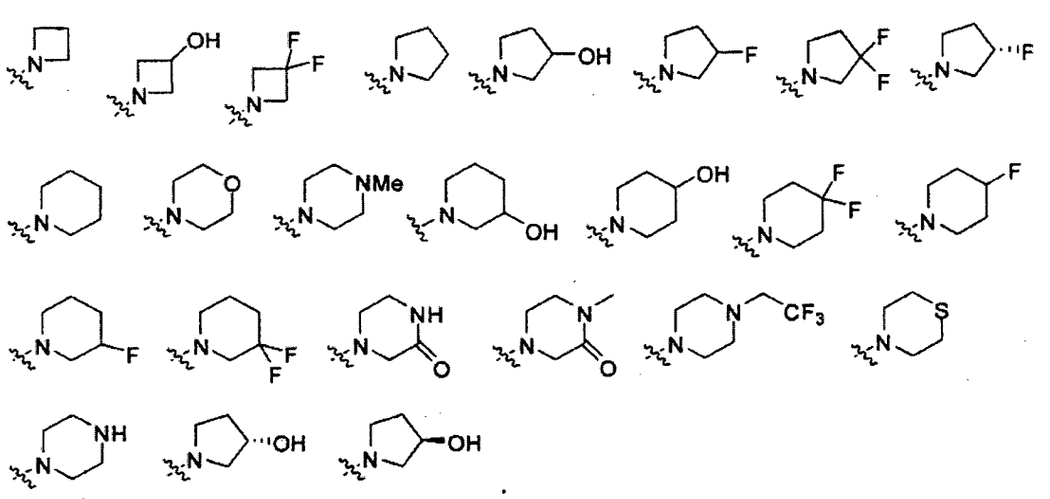
[00118] En realizaciones particulares, R^6 o R^7 puede ser independientemente CH_2CF_3, CH_2CH_2F, CH_2-ciclopentilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,



[00119] En realizaciones particulares del grupo A que tiene la Fórmula **1**, NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr, NHtBu, $NH(CH_2$-tBu), $NH(CH_2$-ciclopropilo), $NH(CH_2$-ciclobutilo), NH(ciclopentilo), $NH(CH_2$-piridilo), NH(ciclohexilo), NH(3-pentilo), $NHCH(isopropilo)_2$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CN)$, NMe_2, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), $NMe(CH_2$-ciclopropilo), $NMe(CH_2$-ciclobutilo), $NMe(CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2OMe)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OMe)$, NEt_2, NEtPr, NEt(iPr), $NEt(CH_2$-ciclopropilo), $NEt(CH_2$-ciclobutilo), $NEt(CH_2CH_2OH)$, $NEt(CH_2CH_2C$-$H_2OH)$,

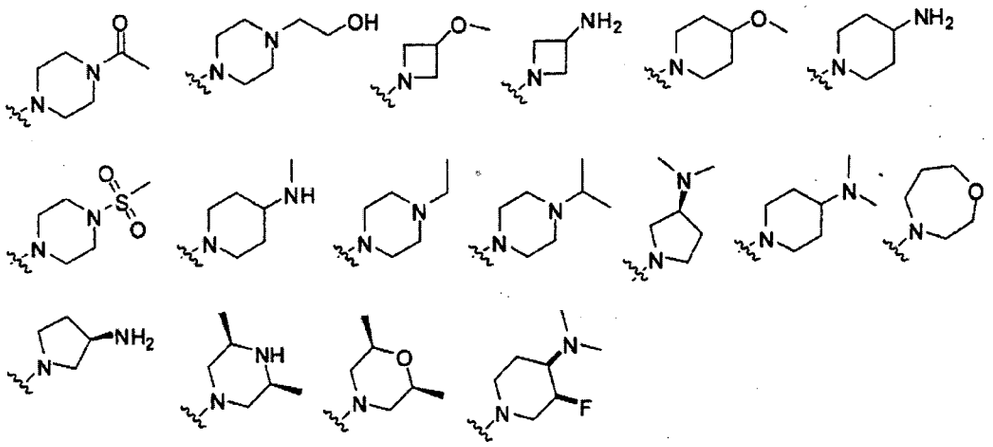


[00120] En otras realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 y R^7 junto con el átomo de N al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CH_2CF_3, y alquilo C_1-C_3. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^6 y R^7 junto con el átomo de N al cual están enlazados forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperazinilo, donde dichos anillos pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, F, metilo, CH_2CF_3, y oxo. En realizaciones particulares del grupo A que tiene la Fórmula **1**, NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



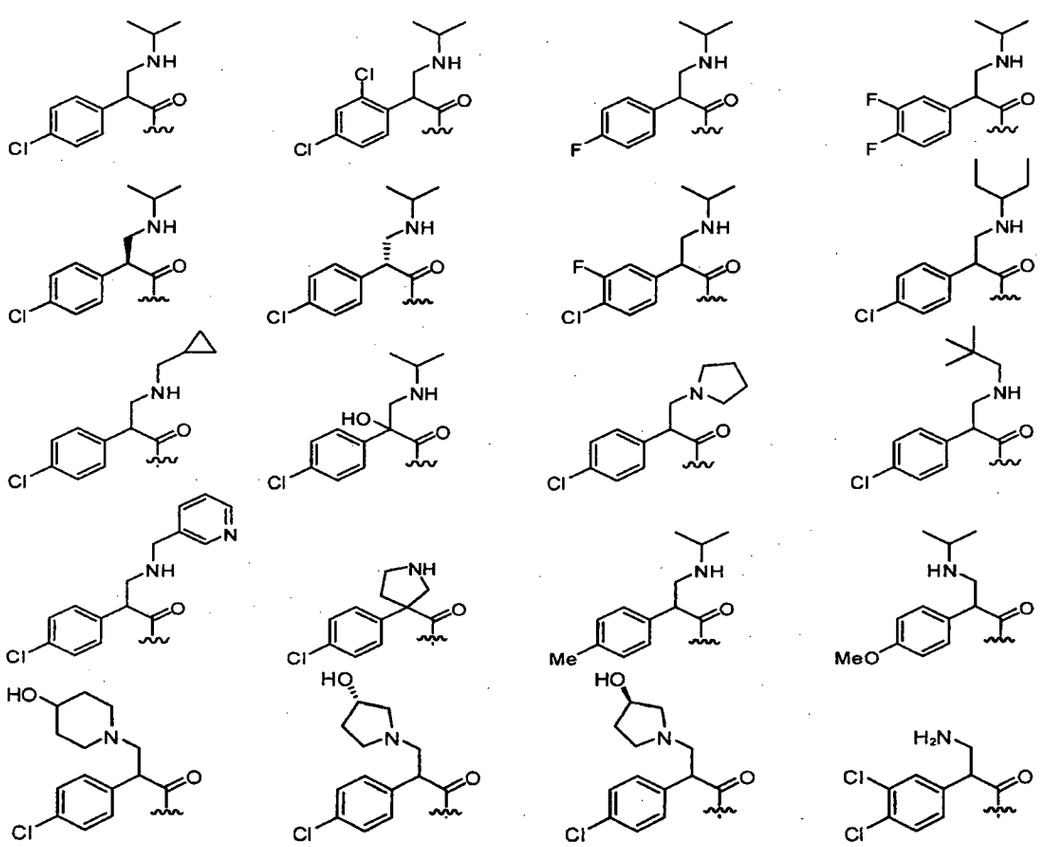
[00121] En realizaciones adicional, R^6 y R^7 junto con el átomosde nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros donde

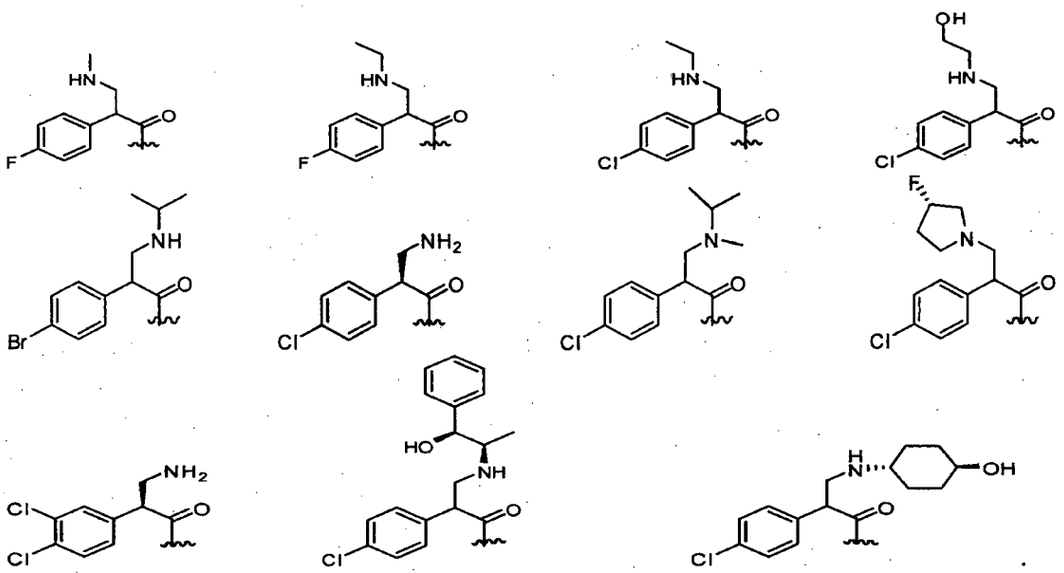
dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, OCH_3, $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$, y alquilo C_1-C_3. En una realización particular, NR^6R^7 tiene la estructura:



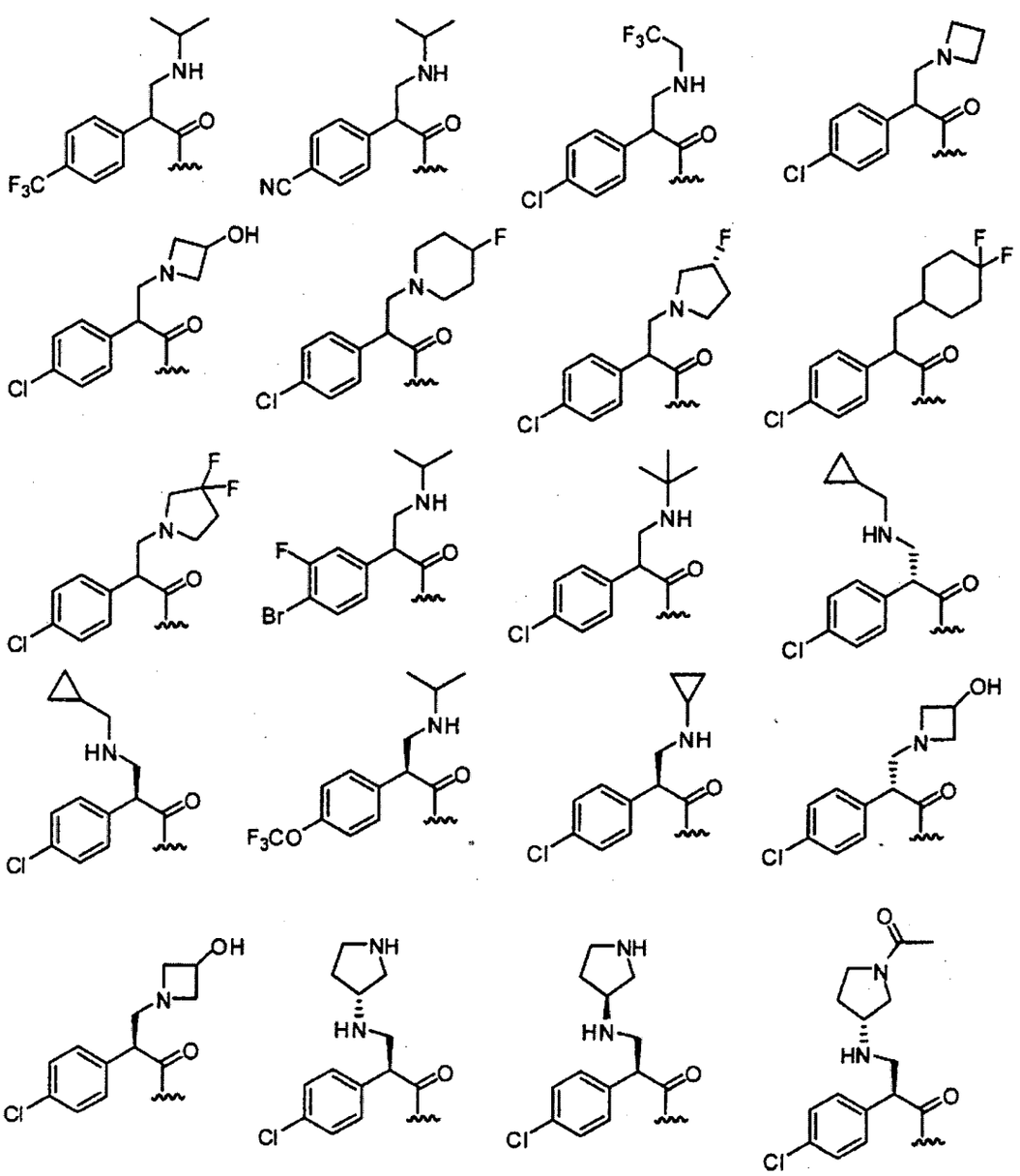
[00122] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1,** R^6 y R^8 junto con los átomos a que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo.

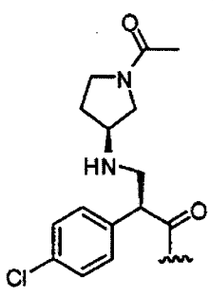
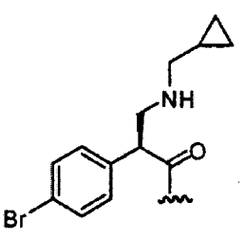
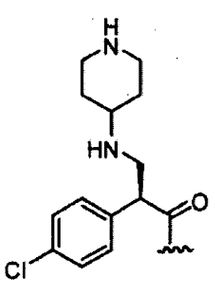
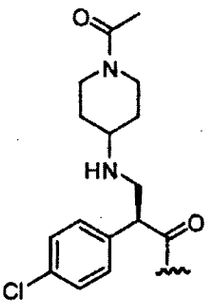
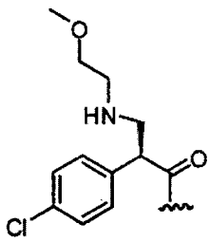
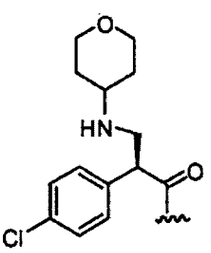
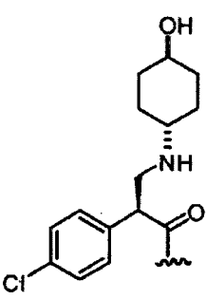
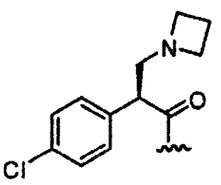
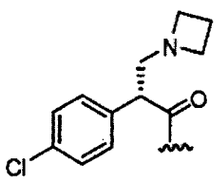
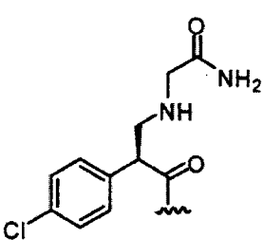
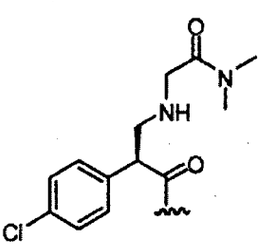
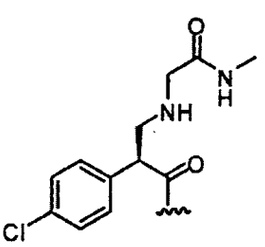
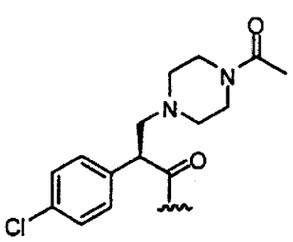
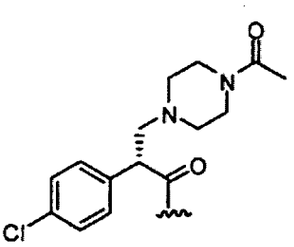
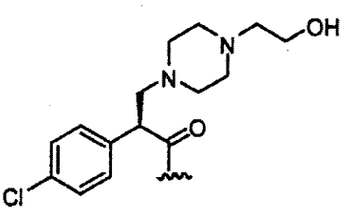
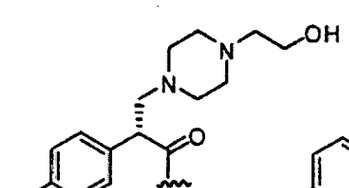
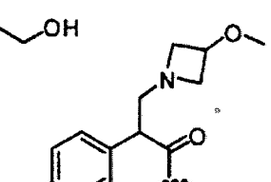
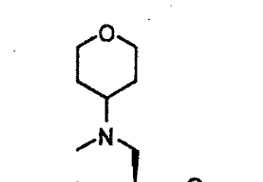
[00123] En realizaciones particulares, el grupo A es seleccionado de las Fórmulas:

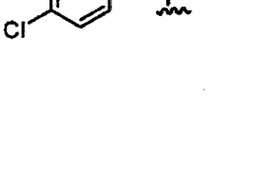
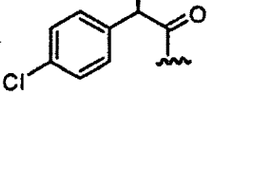
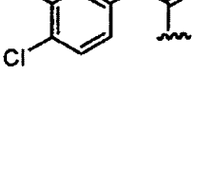


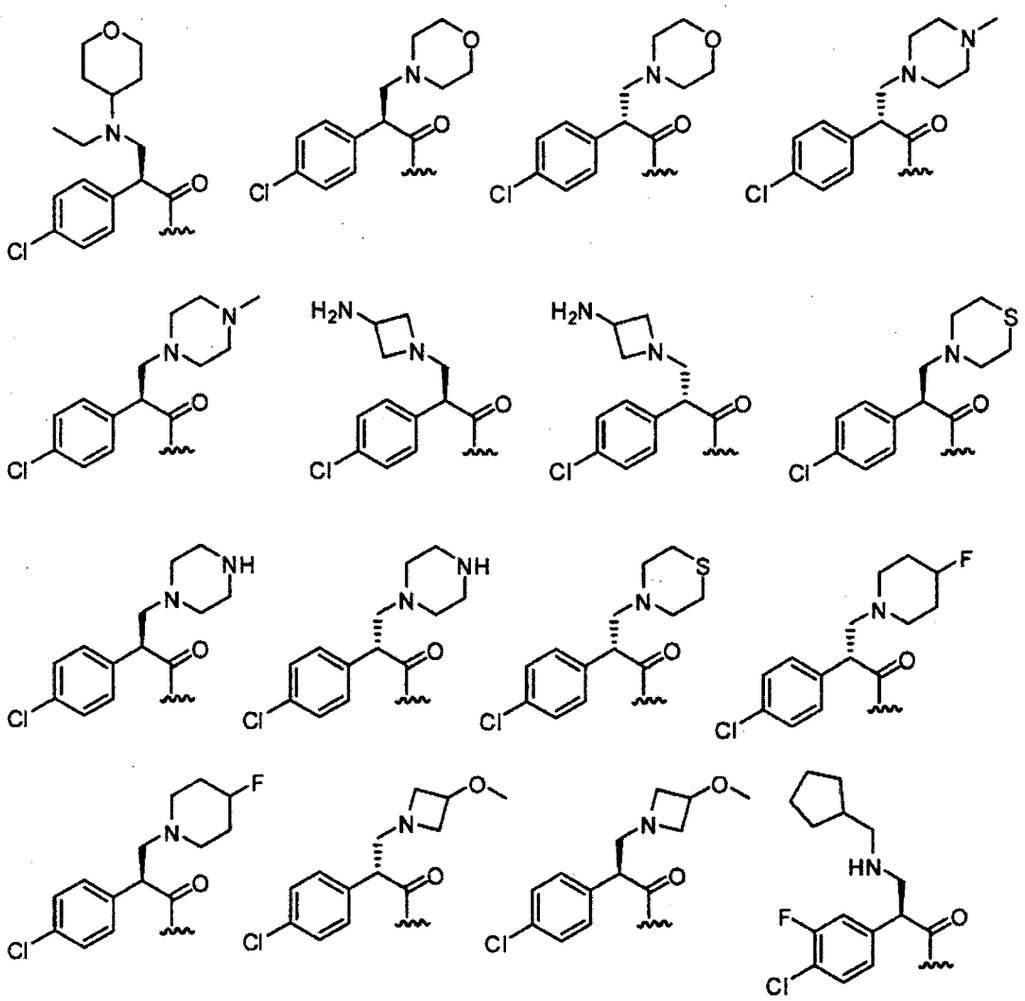


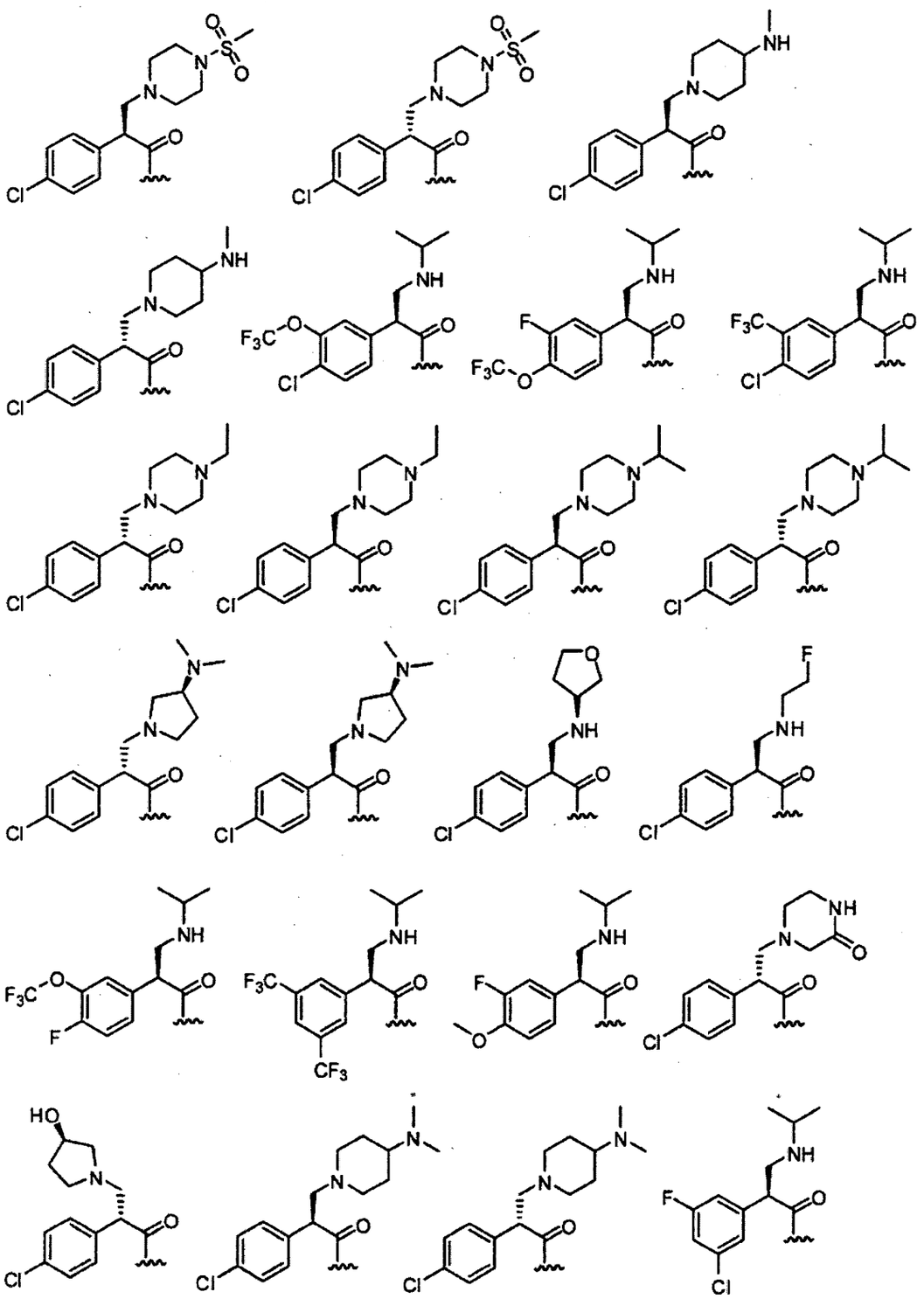
[00124] En realizaciones adicionales, el grupo A es seleccionado de las Fórmulas:

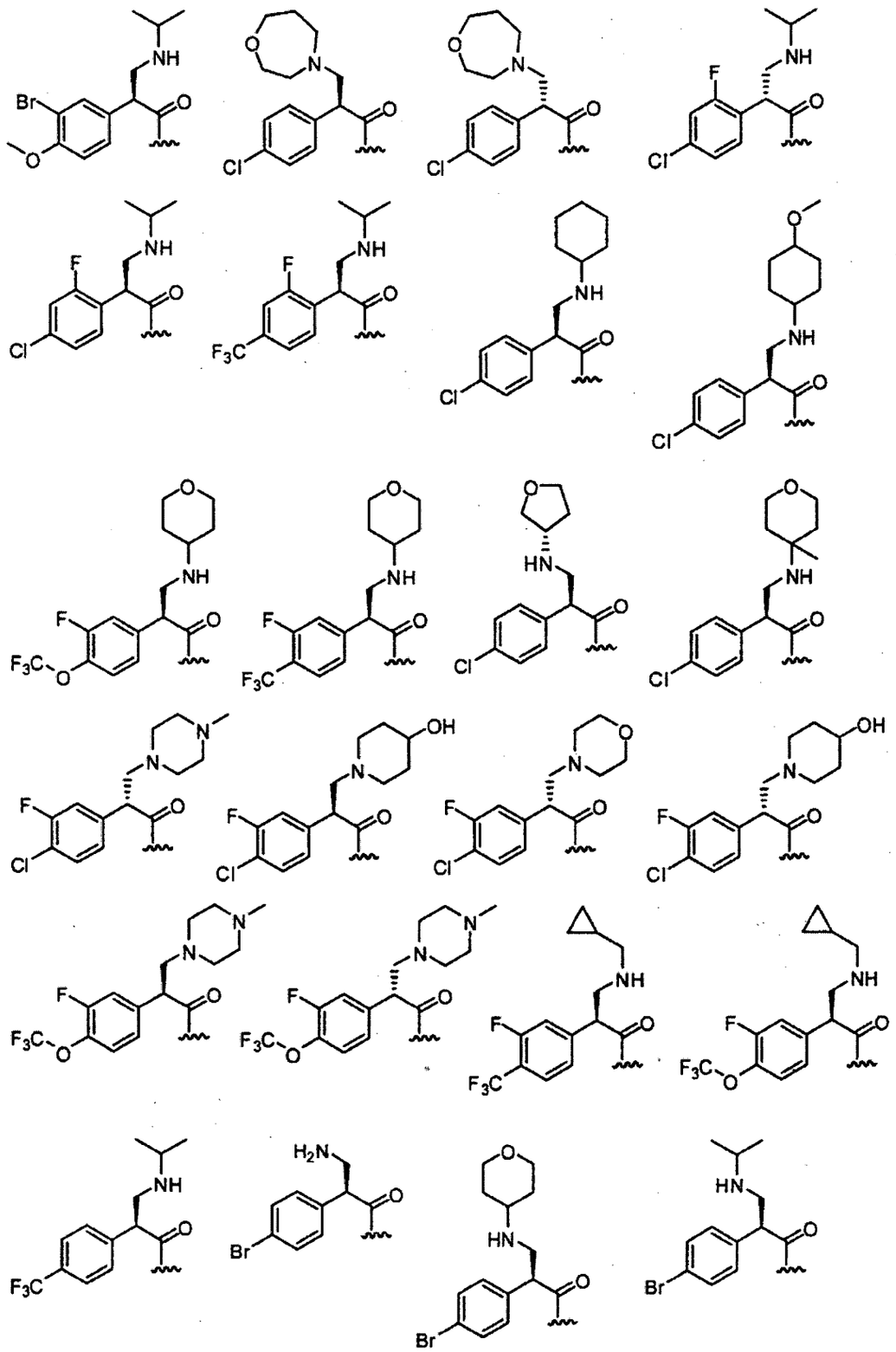


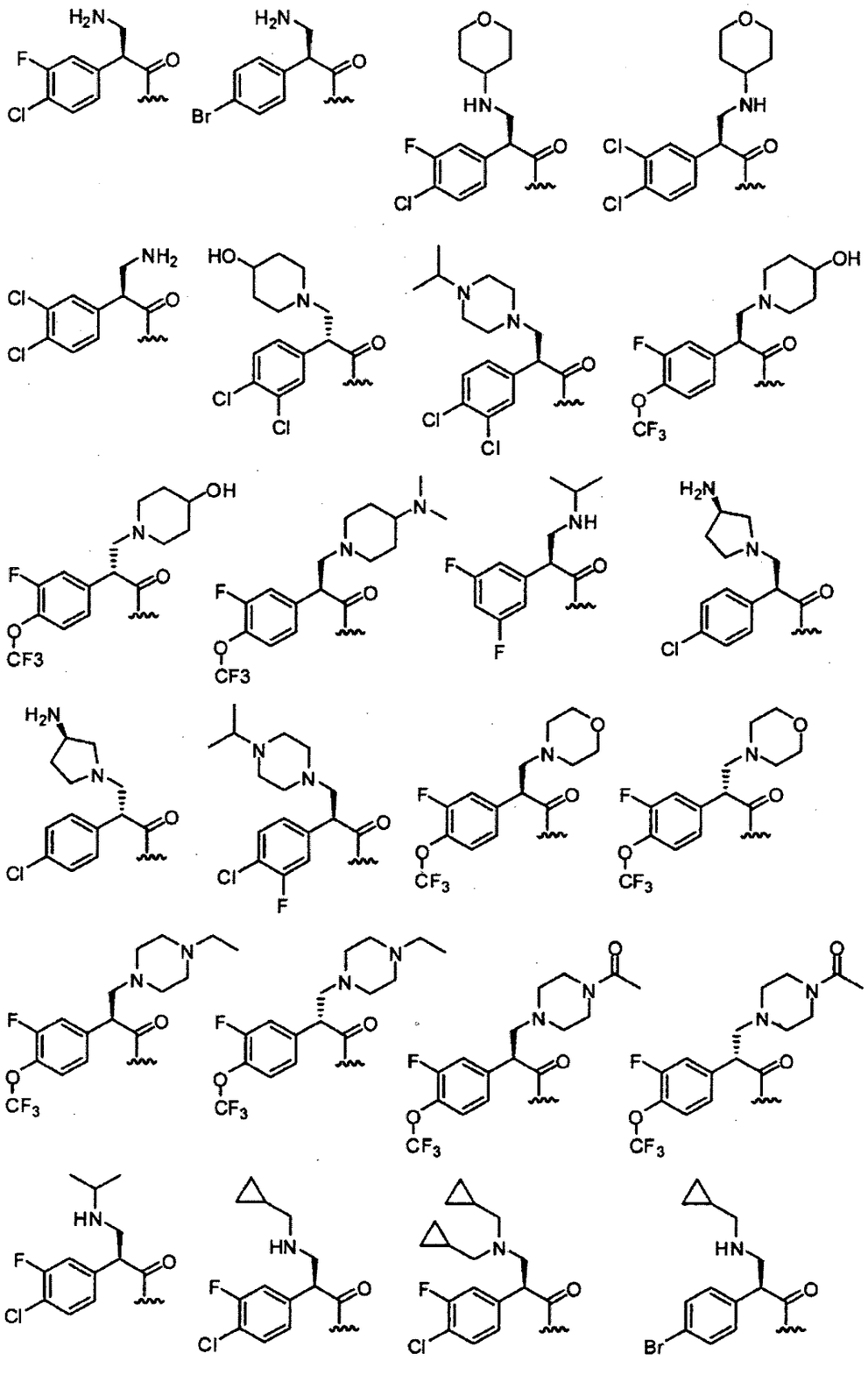



















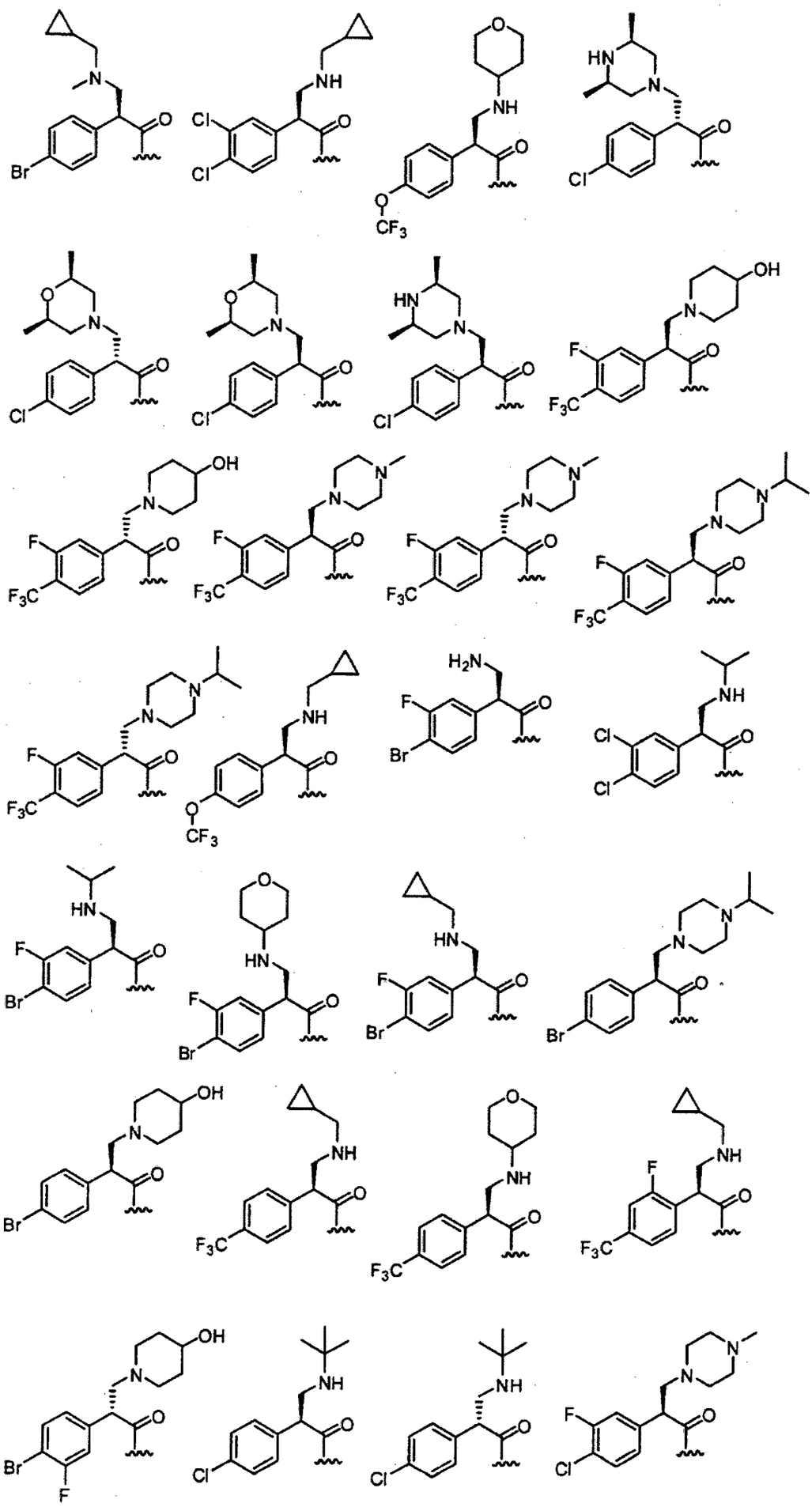




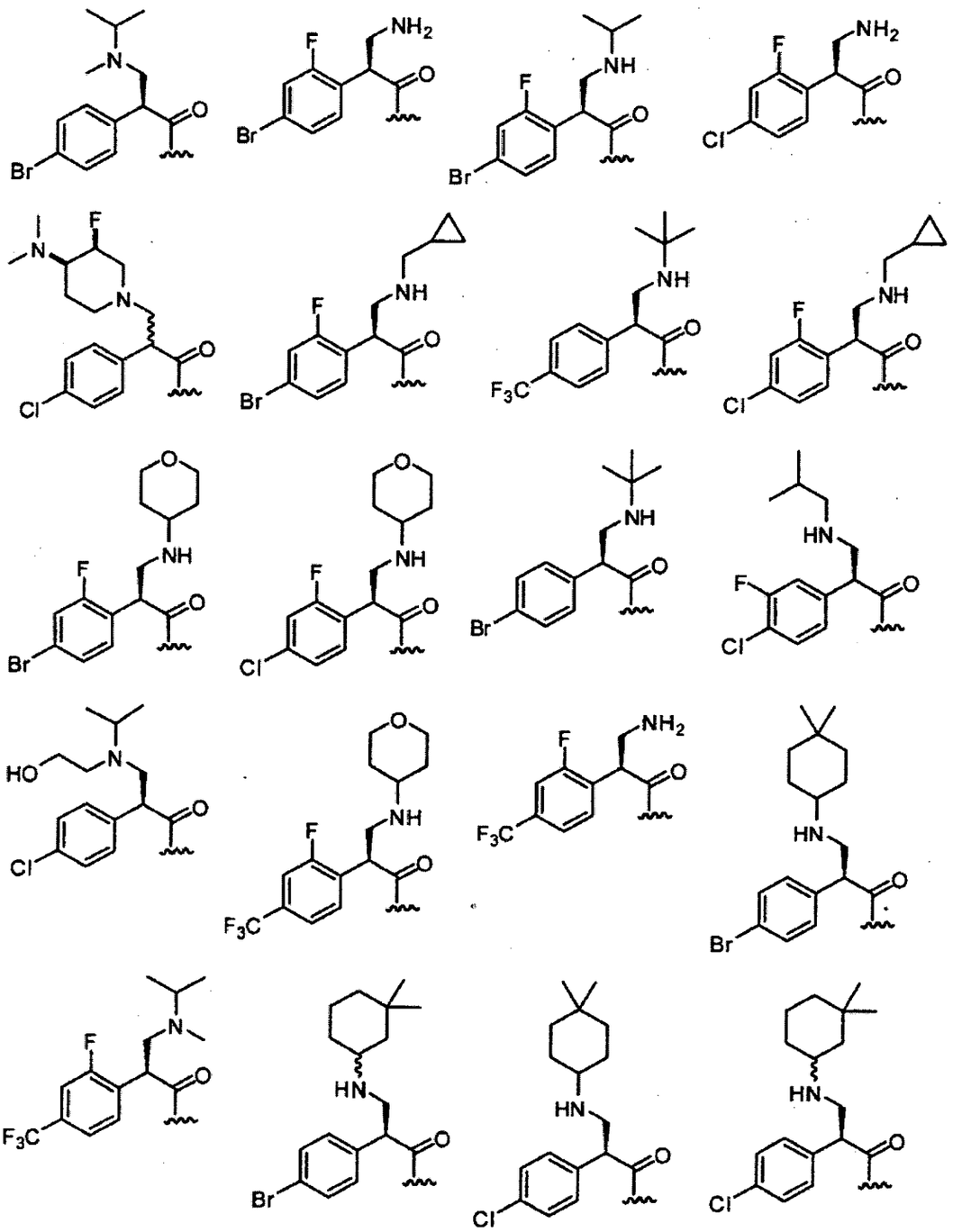




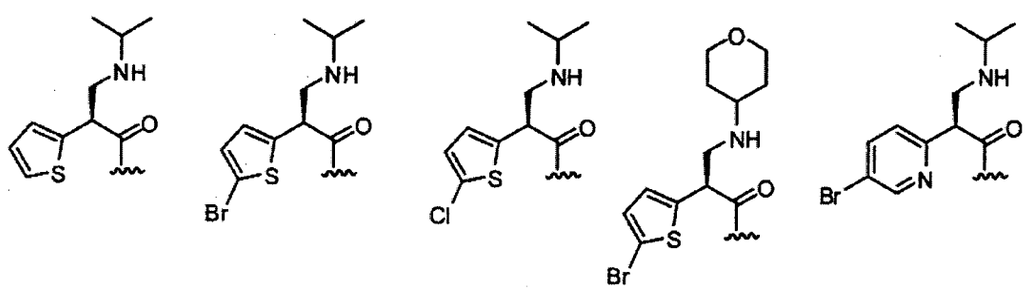


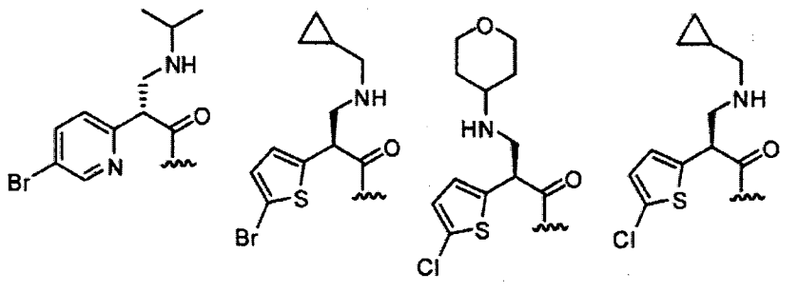




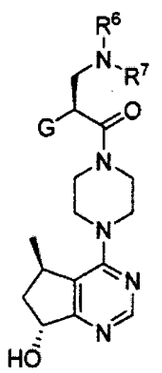


[00125] En realizaciones adicionales, el grupo A es seleccionado de las Fórmulas:





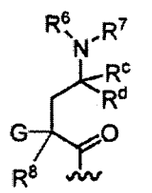
[00126] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula **1B**:



1B

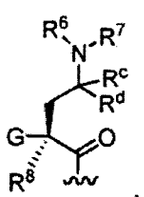
En donde G, R^6 y R^7 son como se define aquí.

[00127] En otra realización de la Fórmula **I**; m es 1, n es 1, p es 0 de tal manera que A está representado por la Fórmula **2**:



2

En donde G, R^6, R^7, R^8, R^c y R^d son como se define aquí. En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:



[00128] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^8 es H o Me.

[00129] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^c y R^d son metilo. En otras realizaciones, R^c y R^d son H.

[00130] En ciertas realizaciones, R^c y R^d junto con los átomos a los que están

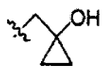
enlazados forman un anillo ciclopropilo.

[00131] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH_2-ciclopropilo o CH_2-ciclobutilo,

[00132] o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, o azetidinilo,

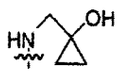
[00133] o R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo.

[00134] En realizaciones adicionales del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^6 o R^7 pueden ser independientemente isobutilo, tetrahidropiranilo, CH(fenilo)CH_2OH, CH(tetrahidropiranilo)CH_2OH, ciclohexilo, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH(CF_3)OH$, $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$; $CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2$(imidazolilo) o

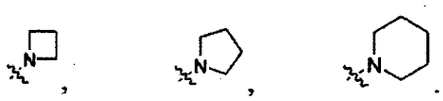


[00135] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(CH_2-ciclopropilo), NH(CH_2-ciclobutilo), NMe_2, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt_2, NEtPr o NEt(iPr).

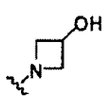
[00136] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, NR^6R^7 es NH(isobutilo). NH(CH_2CH_2OH), NH($CH_2CH_2OCH_3$), NH($CH_2C(=O)N(CH_3)_2$), NH($CH_2CH(CH_3)OH$), NH-(ciclohexilo), NH(tetrahidropiranilo), NH(CH(fenilo)CH_2OH), NH(CH(tetrahidropiranilo)CH_2OH), NMe(CH_2CH_2OMe), NH($CH_2C(=O)NH_2$), NH($CH_2CH_3CH_2$(imidazolilo)) o



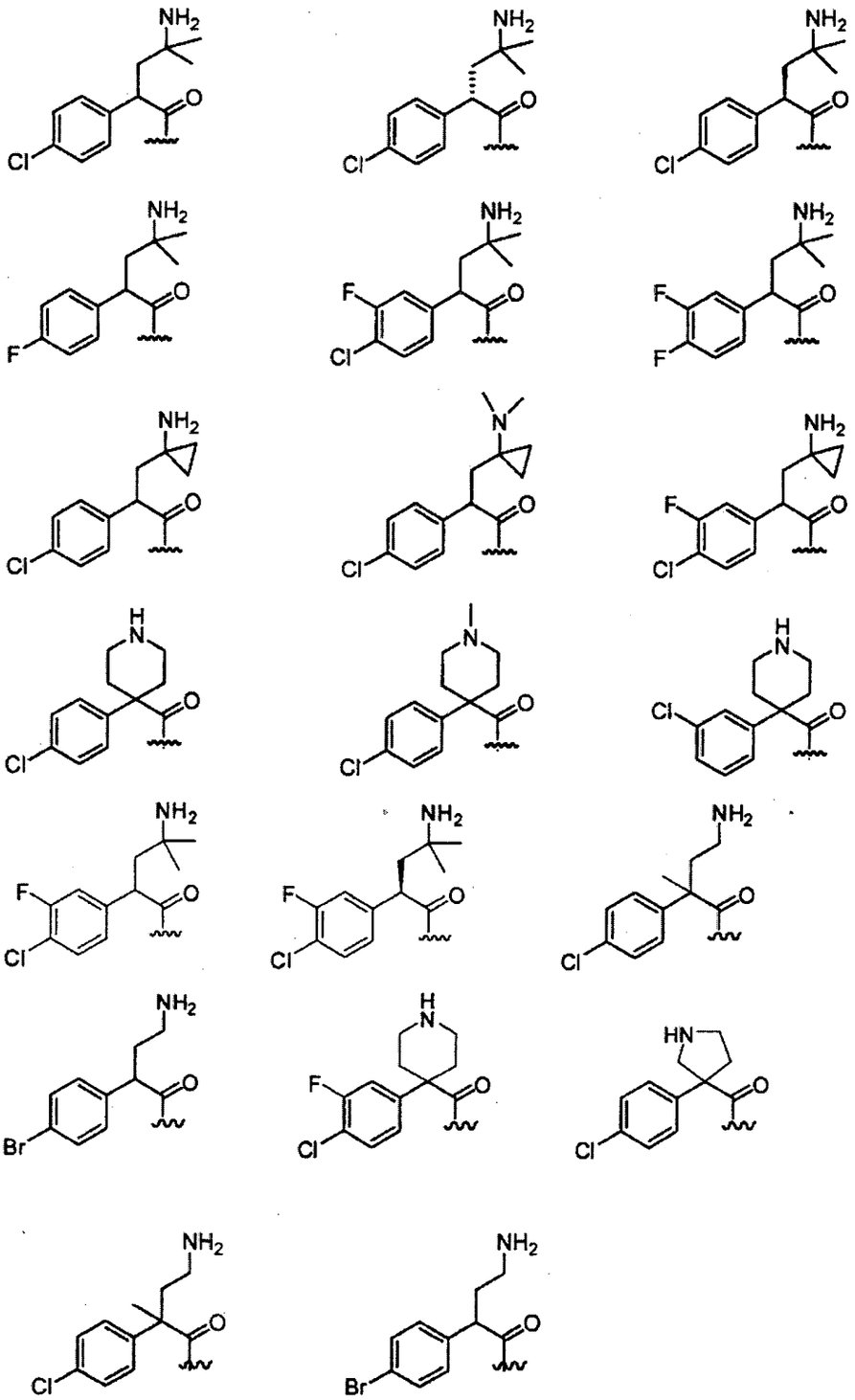
[00137] En otras realizaciones, NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



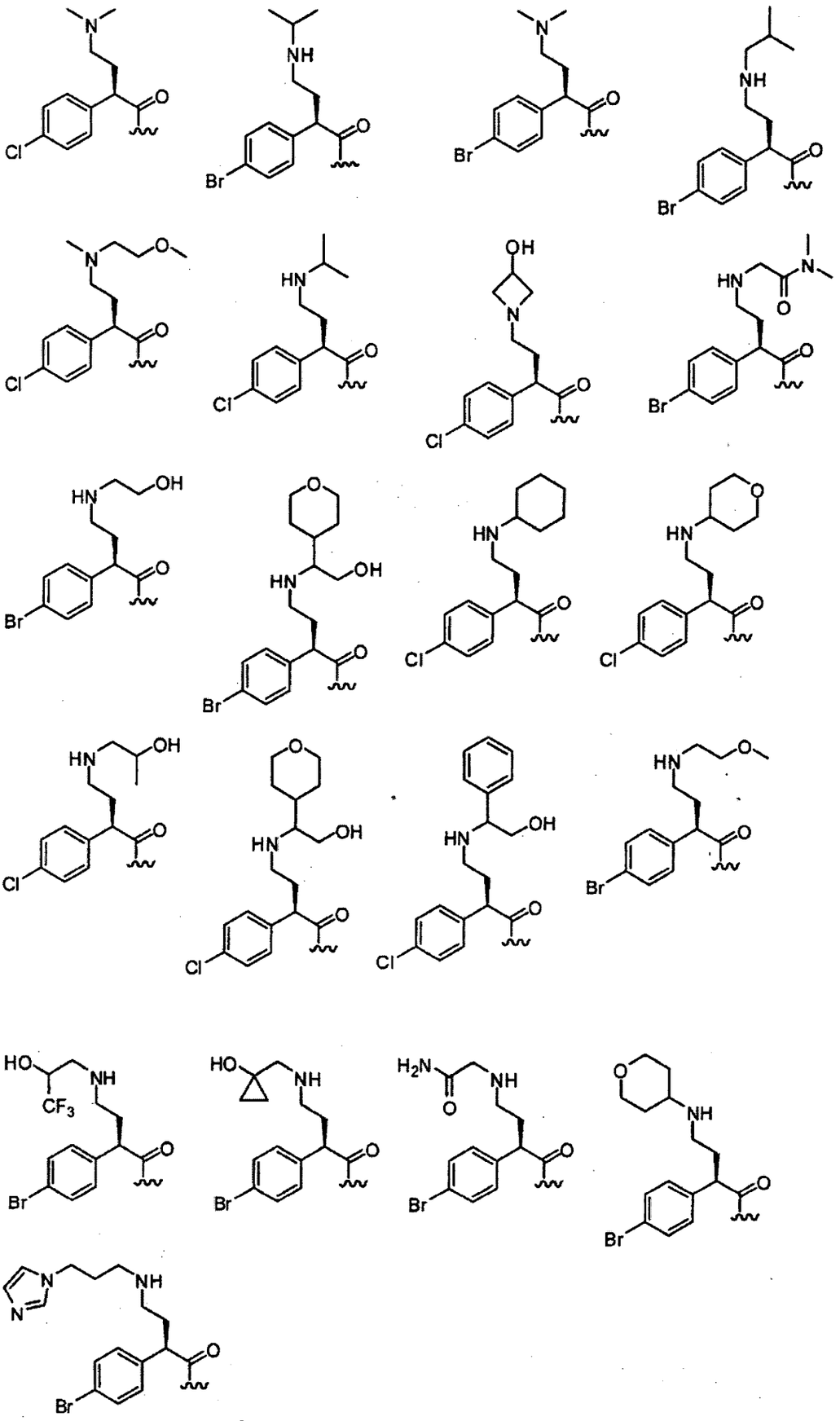
[00138] En otras realizaciones, NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



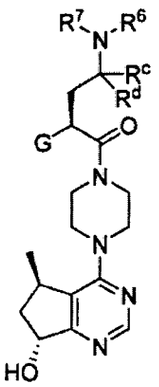
[00139] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^6 y R^7 son H. En realizaciones particulares, A es seleccionado de:



[00140] En realizaciones adicionales, A es seleccionado de:



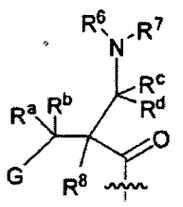
[00141] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula **2B**:



2B

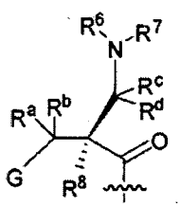
En donde G, R^c, R^d, R^6 y R^7 son como se define aquí.

[00142] En otra realización de la Fórmula **I**, m es 1, n es 0 y p es 1, de tal forma que A esta representado por la Fórmula **3**:



3

En donde G, R^6, R^7, R^8, R^a, R^b, R^c y R^d son como se define aquí. En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:



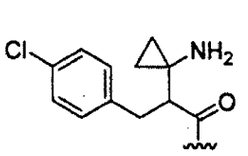
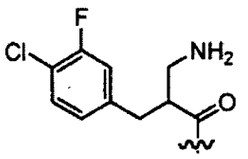
[00143] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **3**, R^8 es H.

[00144] En ciertas realizaciones del grupo A de Fórmula **3**, R^c y R^d son H. En otras realizaciones, R^c y R^d junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo ciclopropilo.

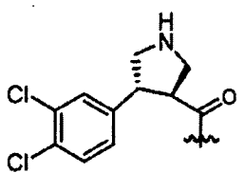
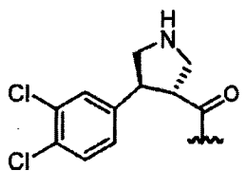
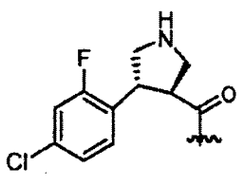
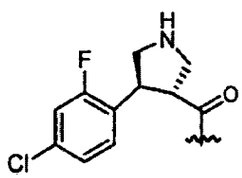
[00145] En ciertas realizaciones del grupo A de Fórmula **3**, R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, CH_2-ciclopropilo o CH_2-ciclobutilo.

[00146] En ciertas realizaciones, NR^6R^7 de Fórmula **3** es NH_2, NHMe, NHEt, NH, NH(iPr), NHtBu, NH(CH_2-ciclopropilo), o NH(CH_2-ciclobutilo).

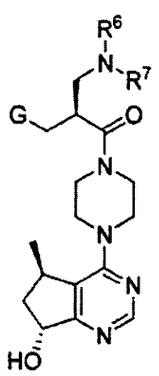
[00147] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **3**, R^6 y R^7 son H. En una realización particular, A es:

[00148] En otras realizaciones del grupo A de Fórmula **3**, R^a y R^8 son H, y R^b y R^6 junto con los átomos a que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros en donde uno de los átomos del anillo es nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^b y R^6 junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo pirrolidinilo. En ciertas realizaciones, R^7 es H. En realizaciones particulares, A es seleccionado de:

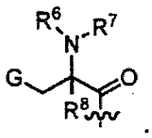
[00149] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula **3B**:



3B

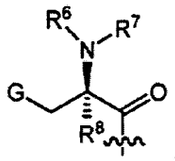
En donde G, R^6 y R^7 son como se define aquí.

[00150] En ciertas realizaciones de la Fórmula **I**, m es 0, n es 0 y p es 1, de tal forma que A esta representado por la Fórmula **4**:

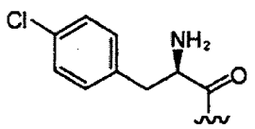


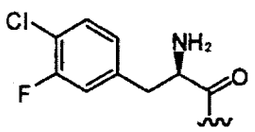
4

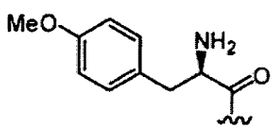
En donde G, R^6, R^7 y R^8 son como se define aquí. En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:

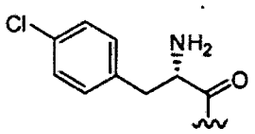


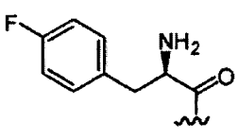
[00151] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **4**, R^8 es H. En ciertas realizaciones, R^6 y R^7 son independientemente H o Me. En realizaciones particulares, A es seleccionado de:

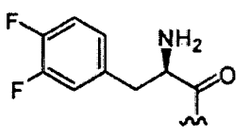


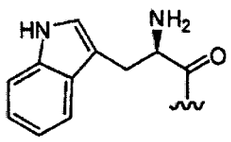


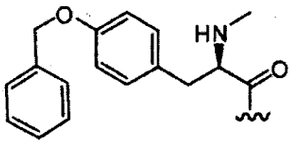




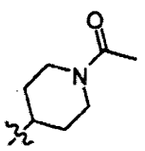




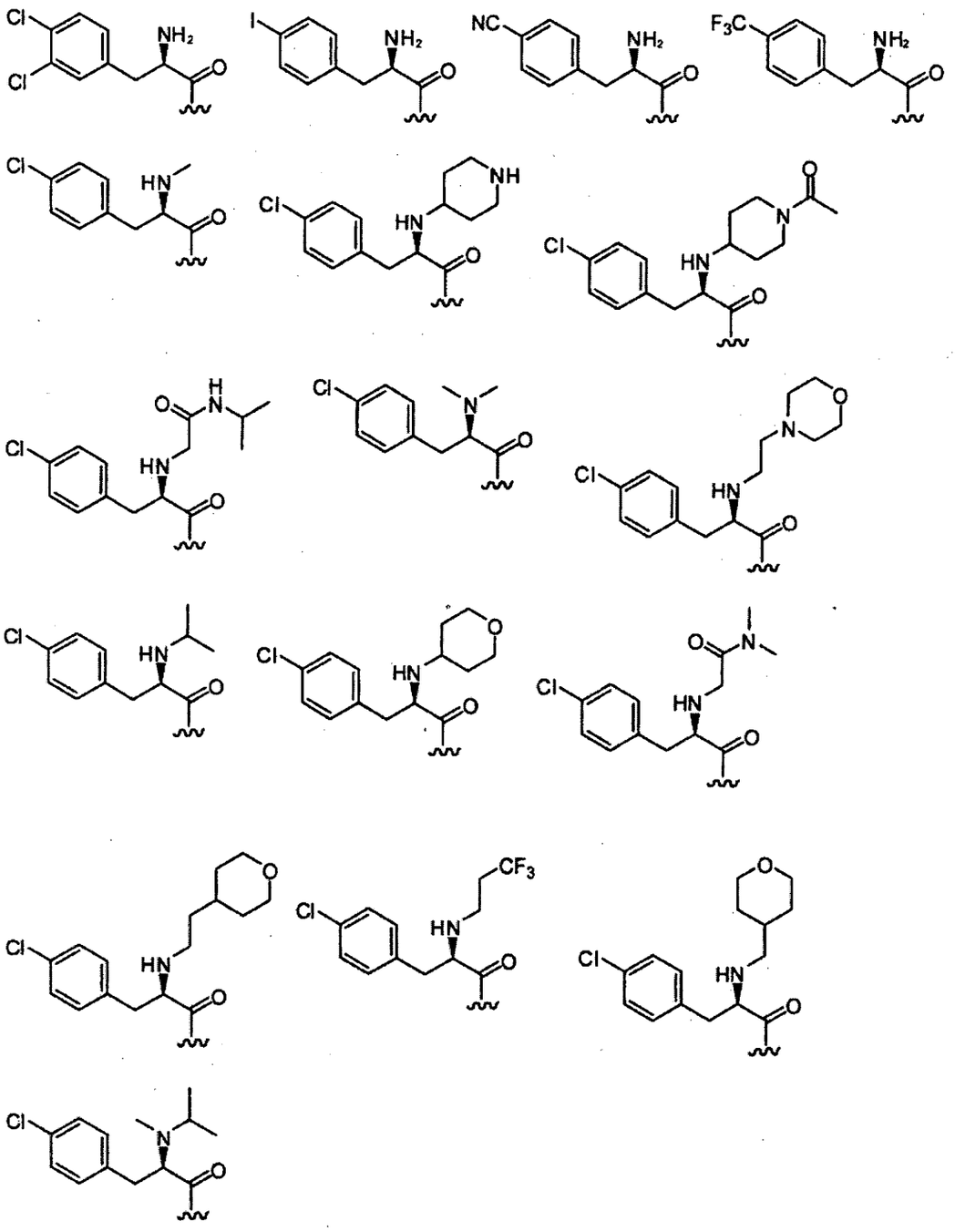




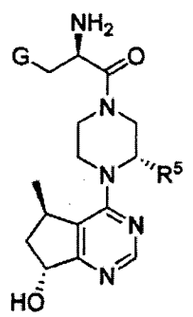
[00152] En ciertas realizaciones, R^6 o R^7 pueden ser metilo, iPr, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_2(morfolinilo), CH_2(tetrahidropiranilo), CH_2CH_2(tetrahidropiranilo), CH_2C-(=O)NH(iPr), CH_2C(=O)N$(Me)_2$ o



[00153] Realizaciones adicionales de A incluyen:



[00154] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula **4B**:

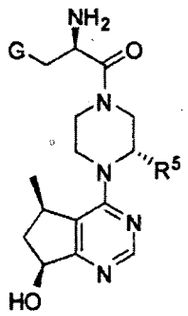


4B

En donde G y R^5 son como se define aquí.

[00155] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención

están representados por la Fórmula **4C**:



4C

En donde G y R^5 son como se define aquí.

[00156] Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden por lo tanto ser producidos como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otra manera, al describir o mencionar un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones se pretende incluir tanto enantiómeros y diastereómeros individuales, como mezclas, racémicas u otras, de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye todos dichos isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles uno del otro. El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares uno de otro. Los diasterómeros tienen propiedades físicas diferentes, e.g. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades.

[00157] Los compuestos de la presente invención pueden también existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas están dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones vía migración de un protón, como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por la reorganización de algunos de los electrones de unión.

[00158] En las estructuras mostradas aquí, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la

invención. Donde la estereoquímica está especificada mediante una cuña sólida o línea punteada que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero está especificado y definido.

[00159] Los compuestos de Fórmula **I** incluyen solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

[00160] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero que está siendo tratado con ésta.

[00161] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, pero no están limitados a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" puede también ser usado para referirse a un complejo donde la molécula de solvente es agua.

[00162] Un "profármaco" es un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos donde un residuo aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (e.g., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, se enlaza de forma covalente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxi o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen pero no están limitados a los 20 aminoácidos de ocurrencia natural designados comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gama-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtulina, homocisteina, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y tert-butilglicina.

[00163] Los tipos adicionales de profármacos también están incluidos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula **I** se puede

derivatizar como una amida o alquil éster. A modo de otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar como profármacos convirtiendo el grupo hidroxi en un grupo tal como, pero no limitado a, un grupo éster fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o fosforiloximetiloxicarbonilo, como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews,* **1996**. *19,* 115. También se incluyen los profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como los profármacos carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de los grupos hidroxilo como (aciloxi)metilo y (aciloxi)etil éteres, en donde el grupo acilo puede ser un alquil éster opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no están limitados a las funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico o donde el grupo acilo es un éster de un aminoácido como se describe anteriormente, también se abarca. Los profármacos de este tipo están descritos en *J. Med. Chem.,* **1996**, *39,* 10. Ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo como alcanoil(C_1-C_6)oximetilo, 1-(alcanoil(C_1-C_6)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil(C_1-C_6)oxi)etilo, alcoxi(C_1-C_6)carboniloximetilo, N-alcoxi(C_1-C_6)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoilo(C_1-C_6), *α*-aminoalcanoilo(C_1-C_4), arilacilo y *α*-aminoacilo o *α*-aminoacil-*α*-aminoacilo, donde cada grupo *α*-aminoacilo se selecciona independientemente de L-aminoácidos de ocurrencia natural, P(O)$(OH)_2$, -P(O)(O(alquilo(C_1-C_6))$_2$ o glicosilo (el radical resultante de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

[00164] Las aminas libres de los compuestos de Fórmula I también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos fragmentos pueden incorporar grupos incluyendo, pero no limitados a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Por ejemplo, un profármaco puede formarse mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C_1-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_7), o bencilo, o R-carbonilo es un *α*-aminoacilo natural o *α*-aminoacilo natural-*α*-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY donde Y es H, alquilo(C_1-C_6) o bencilo, -C(OY_0)Y_1 en donde Y_0 es alquilo(C_1-C_4) y Y_1 es alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)aminoalquilo o -C(Y_2)Y_3 en donde Y_2 es H o metilo y Y_3 es mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

[00165] Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, ver por ejemplo, a) *Design of Prodrugs.* editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzimology,* Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y cols., (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design y Development,* editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capíyulo 5 *"Design and Application of Prodrugs,"* de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews,* **8**:1-38 (1992); d) H. Bundgaar y cols., *Journal of Pharmaceutical Sciences,* **77**:285 (1988); y e) N. Kakeya, y cols., *Chem. Pharm. Bull.,* **32**:692 (1984), cada uno de los cuales está específicamente incorporado aquí por referencia.

[00166] Alternativamente o adicionalmente el compuesto de la invención puede tener un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos grupos funcionales y por consiguiente reaccionar con cualquiera de un conjunto de bases o ácidos inorgánicos u orgánicos para formar una sal. Ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, dichas sales incluyen, pero no están limitadas a, sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, 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, *γ*-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Dado que un compuesto de la presente invención puede incluir más de un fragmento ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un solo compuesto.

[00167] Si el compuesto inventivo es una base, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en el arte, por ejemplo, mediante tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido

fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidilo tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxi ácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[00168] Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilenodiamina, y sales similares. Otras sales de fragmentos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, además de las sales formadas con amino ácidos básicos como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

[00169] En ciertas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" la cual a menos que se indique de otra manera, incluye sales que retienen la efectividad biológica del ácido o base libre correspondiente del compuesto especificado y no son indeseables biológicamente ni de otra manera.

[00170] Los compuestos de Fórmula **I** también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar los compuestos de Fórmula **I** y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de Fórmula **I**.

[00171] La presente invención también abarca los compuestos de la presente invención isotópicamente marcados que son idénticos a aquellos mencionados aquí, pero en donde 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 atómico usualmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos.

Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar dentro de los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{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. Algunos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados (e.g., aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos con tritio (i.e., ^{3}H) y carbono-14 (i.e., ^{14}C) son útiles por su fácilidad preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (i.e., ^{2}H) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosis disminuidos) y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor por el sustrato. Los compuestos de la presente invención isotópicamente marcados generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a aquellos revelados en los Esquemas y/o los ejemplos descritos aquí adelante, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no marcado isotópicamente.

METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[00172] Dentro del alcance de esta invención también se encuentran los productos metabólicos in vivo de los compuestos de Fórmula **I** descritos aquí. Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de los compuestos de Fórmula **I**, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

[00173] Los metabolitos se identifican, por ejemplo, preparando un isótopo radiomarcado (e.g., ^{14}C o ^{3}H) de un compuesto de la invención, administrándolo en forma parenteral en una dosis detectable (e.g. mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, conejillo de indias, mono, o a un humano, permitiendo el tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo

(típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados ya que están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopes que permanecen en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de forma convencional, e.g. mediante análisis de EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos, ampliamente conocidos por aquellos versados en la materia. Los metabolitos, en tanto no se encuentren *in vivo* de otra forma, son útiles en ensayos diagnósticos para dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

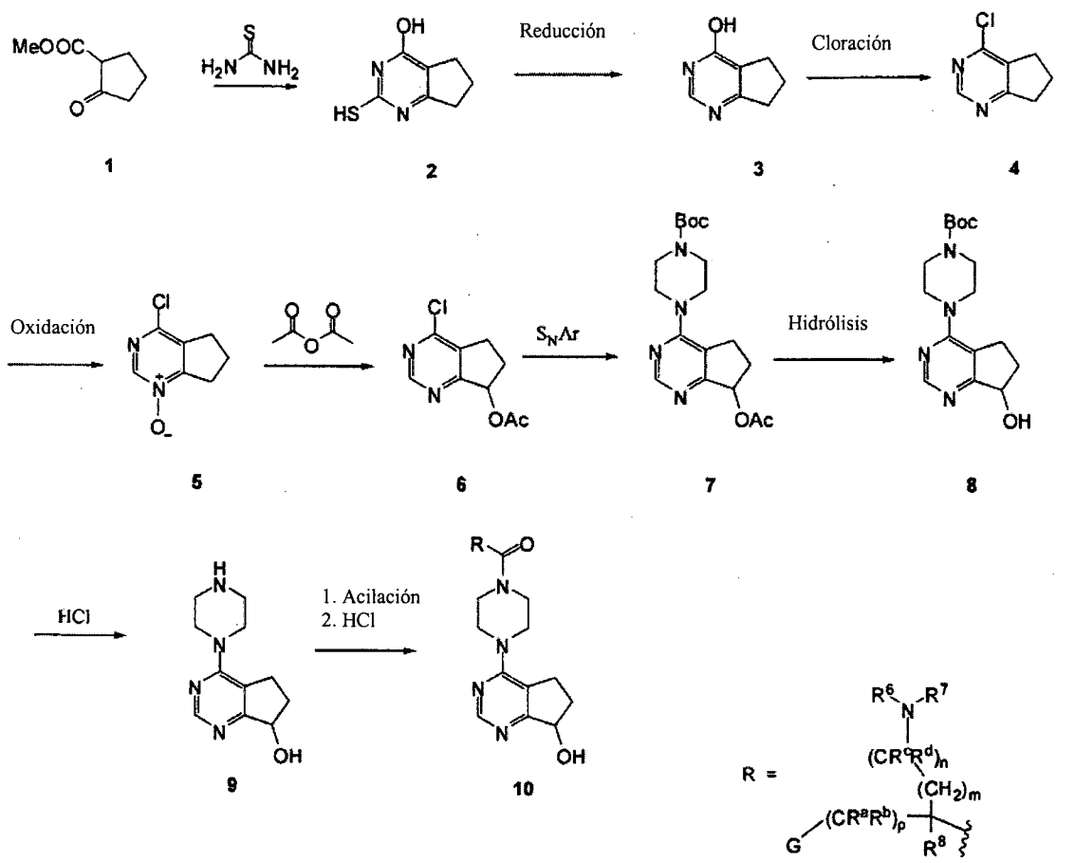
SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[00174] Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a aquellos conocidos por aquellos versados en la materia, particularmente a la luz de la descripción aquí contenida. Los materiales de partida están disponibles generalmente a partir fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos para aquellos expertos en este arte. (e.g., preparados mediante métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis,* v. 1-19, Willey, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie,* 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos).

[00175] Los compuestos de Fórmula **I** se pueden preparar separadamente o como librerías de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo 5 a 1000 compuestos o 10 a 100 compuestos. Las librerías de compuestos de Fórmula **I** se pueden preparar por mediante un enfoque combinatorio "repartición y mezcla" o síntesis múltiples paralelas usando ya sea química de fase sólida o en solución, mediante procedimientos conocidos por aquellos versados en la materia. Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una librería de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos de Fórmula **I**, o sales de los mismos.

[00176] Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-4 y los Esquemas A-J muestran un método general para preparar los compuestos de la presente invención así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de

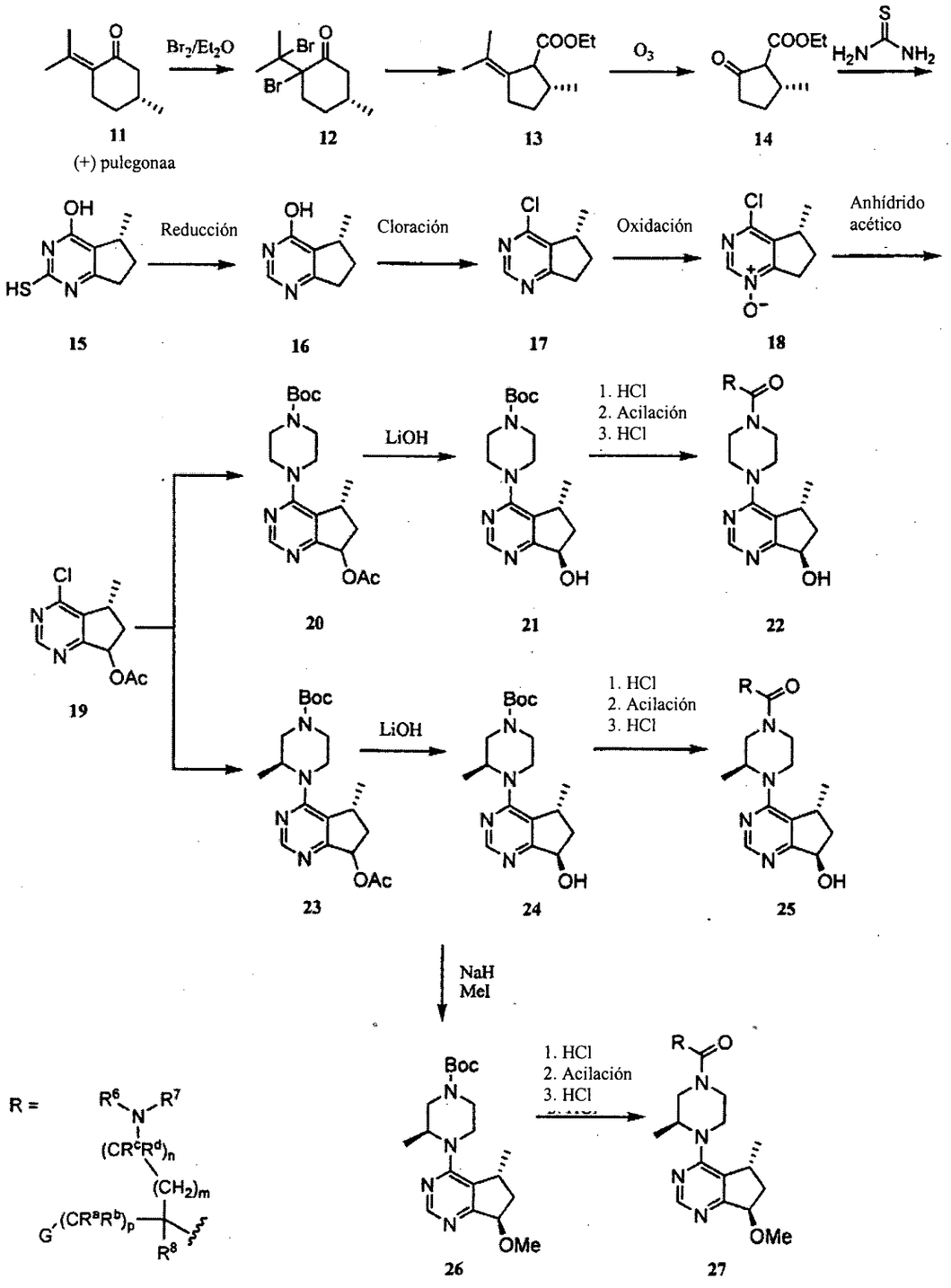
los pasos individuales de la reacción, ver la sección de Ejemplos más adelante. Aquellos versados en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se describen en los Esquemas y se discuten más adelante, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para dar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden además modificar a la luz de esta revelación usando química convencional bien conocida por personas versadas en la materia.



Esquema 1

[00177] El Esquema 1 muestra un método de preparación del compuesto 10 de Fórmula I en donde R^1 es H, R^2 es OH y R^5 es H. La formación de la pirimidina 2 se puede lograr mediante la reacción del ceto-éster 1 con tiourea en presencia de una base tal como KOH en un solvente apropiado, tal como etanol. Después de la reducción del grupo mercapto del compuesto 2 bajo condiciones estándar de reducción (e.g., Ni Raney y NH_4OH) para dar el compuesto 3, la hidroxipirimidina 3 puede ser clorada bajo condiciones estándar (e.g., $POCl_3$ en DIEA/DCE) para dar el compuesto 4. El compuesto 4 es luego oxidado bajo condiciones estándar (e.g., MCPBA en un solvente apropiado tal como $CHCl_3$) para dar el óxido de

pirimidina 5. El tratamiento del óxido de pirimidina con anhídrido acético da el producto de reordenamiento 6. El compuesto 7 se obtiene mediante la reacción del compuesto 6 con una piperidina apropiadamente sustituida bajo condiciones estándar de reacción S_NAr para dar el compuesto 7. El compuesto 7 se hidroliza para dar el compuesto 8, el cual luego se desprotege para dar al intermediario 9. La acilación de piperazinil ciclopenta[d]pirimidina 9 con un aminoácido apropiado en presencia de un reactivo de acople tal como HBTU, seguido de una desprotección si es necesario, da el compuesto 10 de Fórmula **I.**

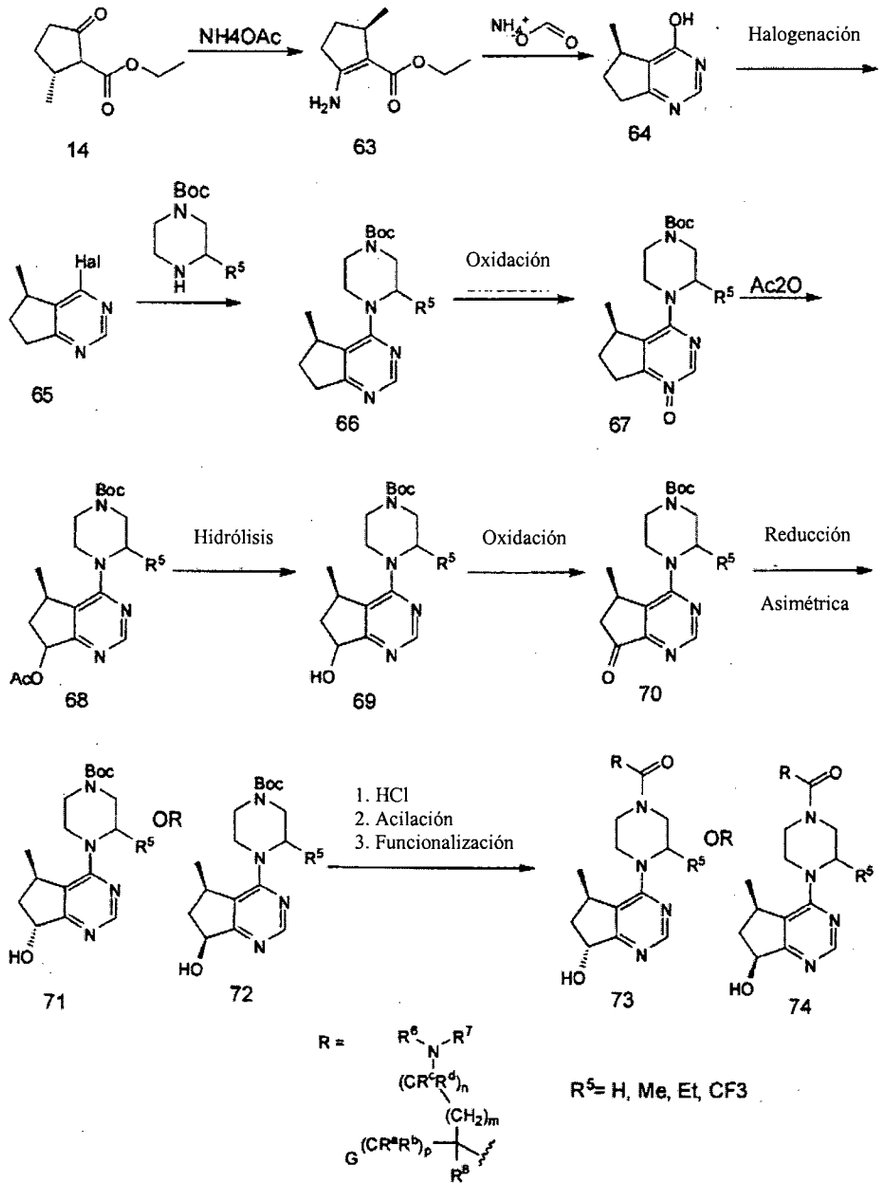


Esquema 2

132

[00178] El Esquema 2 muestra un método de preparación de los compuestos 22, 25 y 27 de Fórmula **I** en donde R^1, R^2 y R^5 son metilo. De acuerdo con el Esquema 2, la bromación de (+)-pulegona 11 con bromo da el dibromuro 12. El tratamiento del dibromuro 12 con una base tal como etóxido de sodio da el pulegonato (13). La ozonólisis del pulegonato 13 da el ceto-éster 14. El tratamiento del ceto-éster 14 con tiourea en presencia de una base tal como KOH en etanol, seguido de la reducción del grupo mercapto bajo condiciones estándar (e.g. catalizador Ni Raney en amoníaco) produce la hidroxipirimidina 16. La cloración de la hidroxipirimidina 16 bajo condiciones estándar (e.g. $POCl_3$) da la 4-cloropirimidina 17. La oxidación de la 4-cloropirimidina 17 con un agente oxidante tal como el MCPBA o peróxido de hidrógeno provee el N-óxido 18. El rearreglo del N-óxido 18 con anhídrido acético produce el intermediario 19. El compuesto 19 se hace reaccionar con la piperazina deseada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema **1** para dar el compuesto 20 donde R^5 es H y 23 donde R^5 es Me. Los compuestos 20 y 23 se someten separación quiral usando HPLC con fase estacionaria quiral y luego son hidrolizados mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio para dar los compuestos 21 y 24, respectivamente. Después de la desprotección, los compuestos 21 y 24 se hacen reaccionar con el aminoácido apropiado para dar los compuestos 22 y 25, respectivamente.

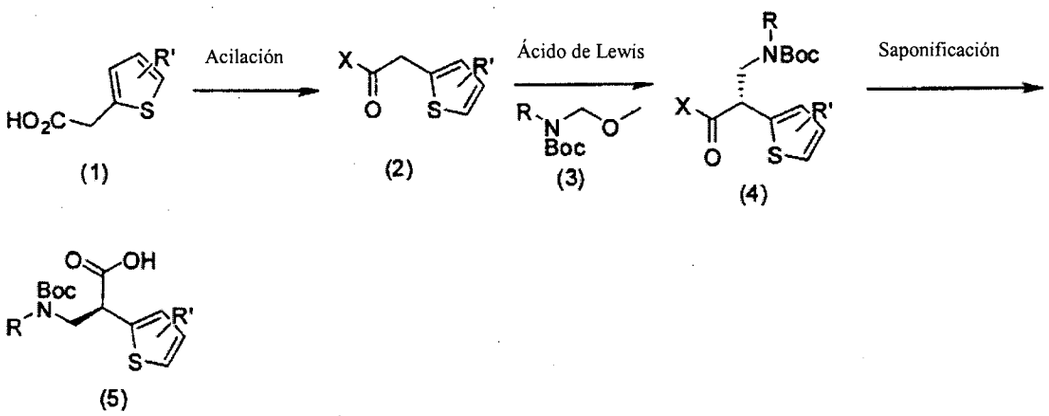
[00179] Alternativamente, el grupo 7-hidroxi del compuesto 24 se puede alquilar con un reactivo alquilante tal como un haluro de alquilo en presencia de una base tal como NaH o KOH para dar el compuesto 26 donde R^2 es Me. Después de la desprotección, el compuesto 26 se hace entonces reaccionar con el aminoácido apropiado para dar el compuesto 27.



Esquema 3

[00180] El Esquema 3 muestra un método alternativo para la preparación de los compuestos 73 y 74. De acuerdo con el Esquema 3, la aminación de 14 usando un sintón de amoníaco da 63. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida a 50°C-250°C y/o a una presión alta da la unidad bicíclica 64. La activación de 64 usando, por ejemplo, $POCl_3$ o $SOCl_2$ da la pirimidina activada 65. El desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada a 0 °C hasta 150 °C da la piperidina 66. La oxidación, usando, por ejemplo, el ácido m-cloroperoxibenzoico ("MCPBA" o "m-CPBA") u Oxone® a -20 °C hasta 50 °C da el N-óxido 67. El tratamiento con un agente acilante (e.g., anhídrido acético) seguido de calentamiento (40 °C hasta 200 °C) causa un rearreglo para dar 68. La hidrólisis, usando, por ejemplo LiOH o NaOH a 0 °C hasta 50 °C da el alcohol 69.

La oxidación, usando por ejemplo, condiciones Swern, MnO_4 o complejo piridina-SO_3 a temperaturas apropiadas da la cetona 70. La reducción asimétrica usando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador CBS o un agente reductor borohidruro en presencia de un ligando quiral da lugar ya sea a la estereoquímica (R) o (S) del alcohol 71 ó 72. Alternativamente, se podría usar un agente reductor no-quiral (e.g. H_2, Pd/C), permitiendo que el grupo metilo en la unidad del ciclopentano provea la selectividad facial y diastereoselectividad en última instancia. Si la reducción da más baja diastereoselectividad, los diastereómeros se podrían separar mediante (por ejemplo) cromatografía, cristalización o derivatización. Finalmente la desprotección del grupo-Boc, usando, por ejemplo, ácido a 0°C hasta 50°C, acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (e.g., la remoción de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductiva o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da los compuestos finales 73 y 74.



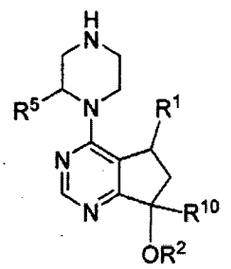
Esquema 4

[00181] La introducción de un auxiliar quiral (e.g., oxazolidinona de Evans, etc.) al compuesto 1 se puede lograr mediante procesos de acilación estándar para dar el conjugado 2. Por ejemplo, el tratamiento del ácido con un agente activante (e.g., $COCl_2$) o la formación de anhídridos mixtos (e.g., cloruro 2,2-de dimetilpropanoilo) en presencia de una base amina a -20°C hasta 100°C seguido del tratamiento con el auxiliar quiral apropiado (X) da el compuesto 2. La estereoquímica y la selección del auxiliar quiral pueden determinar la estereoquímica del centro quiral recién creado y la diastereoselectividad. El tratamiento del compuesto 2 con un ácido de Lewis (e.g. $TiCl_4$) a una temperatura baja (e.g., -20 °C hasta -100 °C) y una base amina (e.g., base de Hunig) seguido del uso de un precursor de ión iminio apropiadamente sustituido 3 a baja temperatura da lugar al compuesto 4. Puede esperarse que la temperatura, el

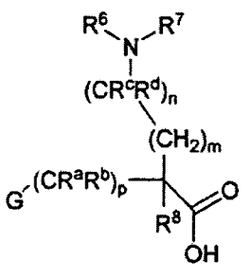
ácido de Lewis y el auxiliar quiral influencien la diastereoselectividad del aducto de adición. Finalmente, la saponificación bajo condiciones suaves (e.g., $LiOH/H_2O$ a -10 °C hasta 30 °C) da lugar al ácido deseado 5.

[00182] De manera acorde, otro aspecto de esta invención provee un método de preparación de un compuesto de Fórmula **I,** que comprende:

[00183] La reacción de un compuesto que tiene la Fórmula:

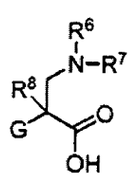


En donde R^1, R^2, R^5 y R^{10} son como se define aquí, con un aminoácido de Fórmula:

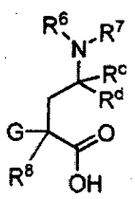


En donde R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, R^d, G, m, n y p son como se define aquí.

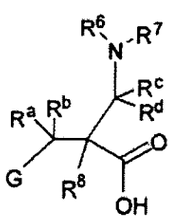
[00184] Los aminoácidos usados en la síntesis de los compuestos de Fórmula **I** como se ilustra en los Esquemas 1 y 2 y en los Ejemplos, están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos revelados aquí. Por ejemplo, en ciertas realizaciones los aminoácidos usados para preparar los compuestos de Fórmula **I** incluyen los aminoácidos *β*-fenilgilicina que tienen la Fórmula **1A,** los aminoácidos *γ*-fenilglicina que tienen la Fórmula **2A,** los aminoácidos *β*-fenilalanina que tienen la Fórmula **3A**, y los aminoácidos *γ*-fenilalanina que tienen la Fórmula **4A**.



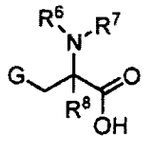
1A



2A

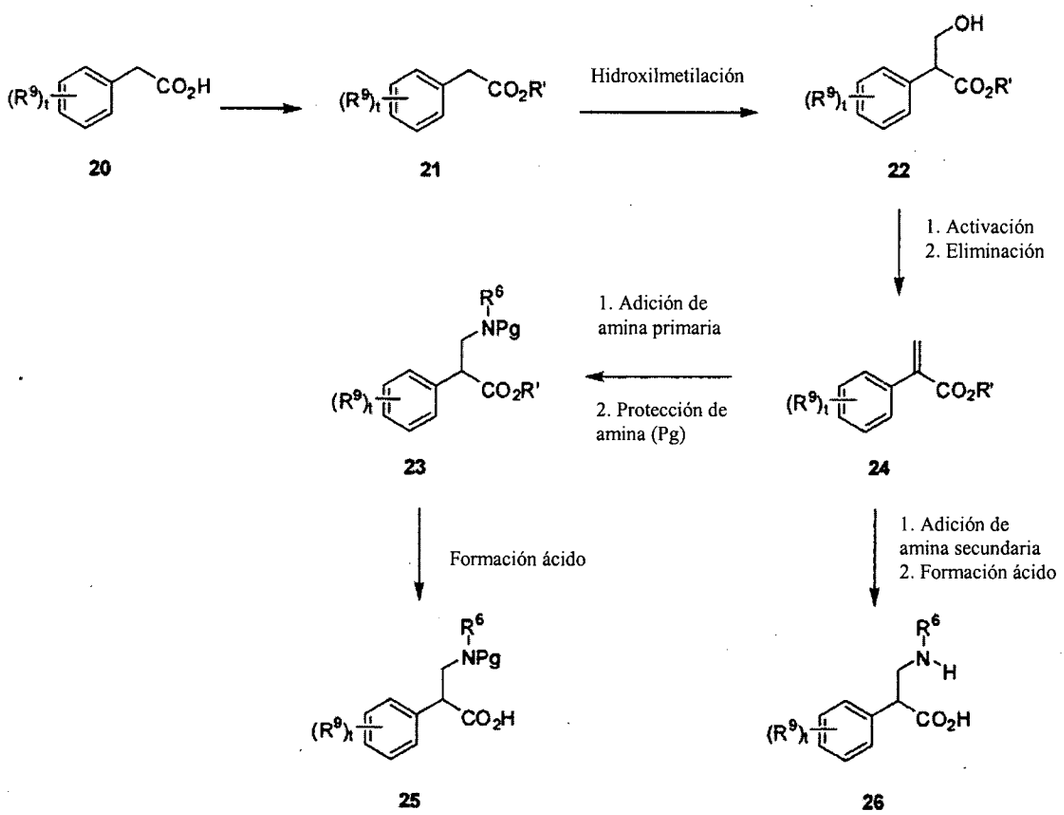


3A



4A

[00185] Los métodos de preparación de los aminoácidos de Fórmulas 1A-4A se muestran en los Esquemas A-J



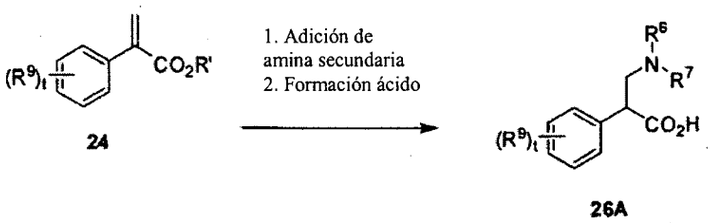
Esquema A

[00186] El Esquema A ilustra un método de preparación de los aminoácidos β-fenilglicina opcionalmente sustituidos 25 y 26 de Fórmula 1A en donde R^8 es H, y R^6, y R^9 y son como se define aquí, t es 0 a 4, y R^7 es H o un grupo protector de amina. De acuerdo con el Esquema A, el ácido 20 es convertido a un éster 21 en donde R' es alquilo usando condiciones estándar tales como tratamiento con un alcohol apropiado (e.g., MeOH) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como H_2SO_4 concentrado o un agente de acople tal como DCC/DMAP; o alternativamente mediante tratamiento con un electrófilo apropiado (e.g., MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base tal como NEt_3/DMAP a una temperatura apropiada (e.g., -20 °C hasta 100 °C). La selección apropiada del éster se determina mediante las condiciones requeridas para reformar el ácido al final de la síntesis, estando muchos ejemplos y condiciones apropiadas enumeradas en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, 3 Ed., Capítulo 5. La introducción del grupo hidroximetilo para dar el compuesto 22 se puede realizar mediante tratamiento con un aldehído apropiado (e.g., formaldehído) en presencia de una base tal como NaOEt a una temperatura apropiada (e.g.,-20 °C hasta temperatura ambiente). La activación del grupo alcohol del compuesto 22 para formar un grupo saliente (e.g., mesilato, tosilato,

haluro) se puede lograr mediante tratamiento con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en presencia de un exceso de base tal como NEt_3, DIPEA, o DBU a una temperatura apropiada (e.g.,-20 °C hasta temperatura ambiente). En muchos casos la oleofina 24 se puede aislar directamente a partir de este procedimiento, en otros casos calentando (30 °C hasta 100 °C) o se puede requerir una base adicional (e.g. DBU en el caso de un haluro) para completar la eliminación para dar el compuesto 24. La olefina activada 24 se puede tratar con la amina primaria deseada (e.g., etilamina) en un solvente apropiado, tal como THF, a una temperatura apropiada (e.g.,-20 °C a reflujo) para generar el intermediario amino éster. En el caso en donde el compuesto 24 tiene un anillo aromático rico en electrones o una amina primaria pobre/voluminosa en electrones, se puede requerir calentamiento (e.g., 30-240 °C en un tubo sellado) o química de microondas. La protección del grupo amino (por ejemplo como grupo-Boc) se puede lograr usando Boc_2O bajo condiciones estándar para dar el compuesto 23 en donde Pg es un grupo protector. Se pueden usar grupos protectores alternativos, y muchos ejemplos apropiados están listados en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, 3 Ed., Capítulo 7. La saponificación del éster 23 para formar el aminoácido protegido 25 se puede lograr usando condiciones apropiadas para el éster (e.g. LiOH acuoso para metil ésteres, hidrogenación para bencil ésteres, ácido para t-butil ésteres).

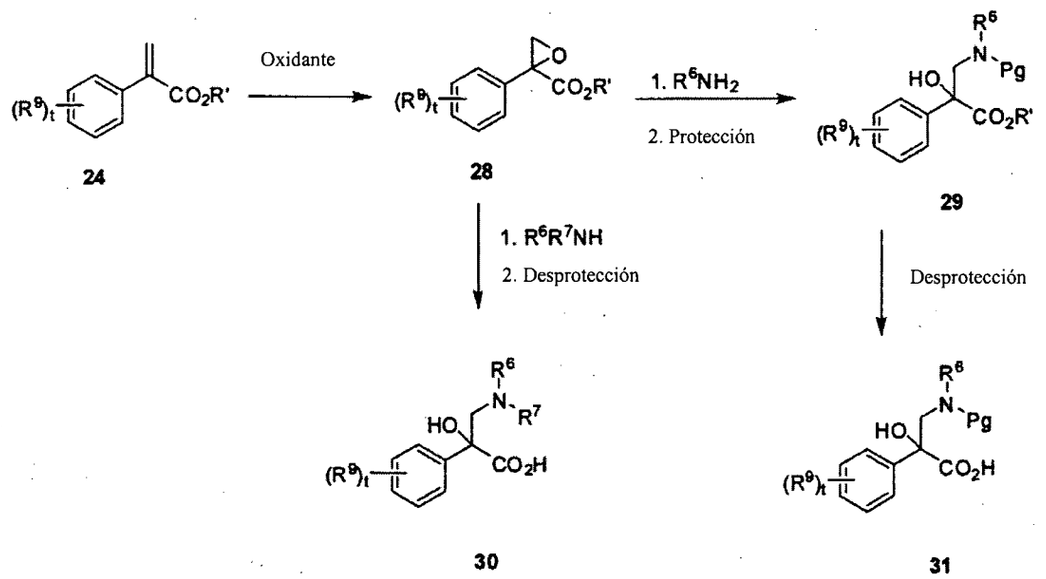
[00187] Alternativamente, la olefina activada 24 se puede tratar con una amina secundaria (e.g., dietilamina) en un solvente apropiado tal como THF a una temperatura apropiada (e.g.,-20 °C a reflujo) para generar el aminoéster intermediario (no mostrado). En el caso donde el compuesto 24 tiene un anillo aromático rico en electrones o una amina secundaria pobre/voluminosa en electrones, se puede requerir calentamiento (e.g., 30-240 °C en un tubo sellado) o química de microondas. La saponificación del éster para formar el aminoácido 26 se puede lograr usando condiciones apropiadas para el éster (e.g., LiOH acuoso para metil ésteres, hidrogenación para bencil ésteres, ácidos para t-butil ésteres, etc).

[00188] Como una alternativa al Esquema A, se puede sustituir el Pg con R^7 en los compuestos 23 y 25.



Esquema A1

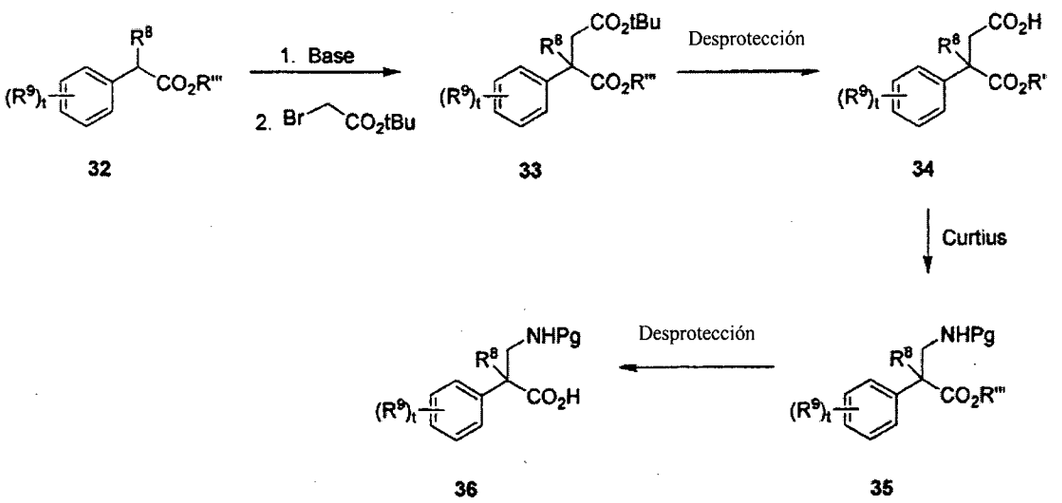
[00189] El Esquema A1 muestra una alternativa al Esquema 1, donde la olefina activada 24 se hace reaccionar para formar el aminoácido 26A.



Esquema B

[00190] El Esquema B muestra un método para la preparación de los aminoácidos *β*-fenilglicina opcionalmente sustituidos 30 y 31 de Fórmula 1A en donde R^8 es OH, y R^6, y R^9 son como se define aquí, t es 0 a 4, y R^7 es como se define aquí o un grupo protector amino. La oxidación del éster insaturado 24 (preparado de acuerdo con el Esquema A), en donde t es 0-4 y R' es alquilo, usando un agente oxidante estándar tal como MCPBA a una temperatura apropiada (temperatura ambiente a reflujo) provee el intermediario epóxido 28. El intermediario 28 se puede tratar con una amina apropiada, típicamente a alta temperatura (e.g., 50-300 °C) y a alta presión (e.g., en un tubo sellado o una bomba) para dar el amino alcohol 29 ó 30. Si se usa una amina secundaria (como en la preparación del compuesto 30), se puede usar la desprotección del éster usando condiciones mencionadas en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wut, Willey-Interscience, 3 Ed., Capítulo 5 (e.g., LiOH para un metil éster, hidrogenación para un bencil éster, etc). Cuando se usa una amina primaria (como en la preparación del compuesto 29), la protección de la amina (e.g., como

un grupo Boc usando anhídrido Boc) seguida de la desprotección del éster (usando las condiciones de arriba) provee el aminoácido hidroxilado 31.



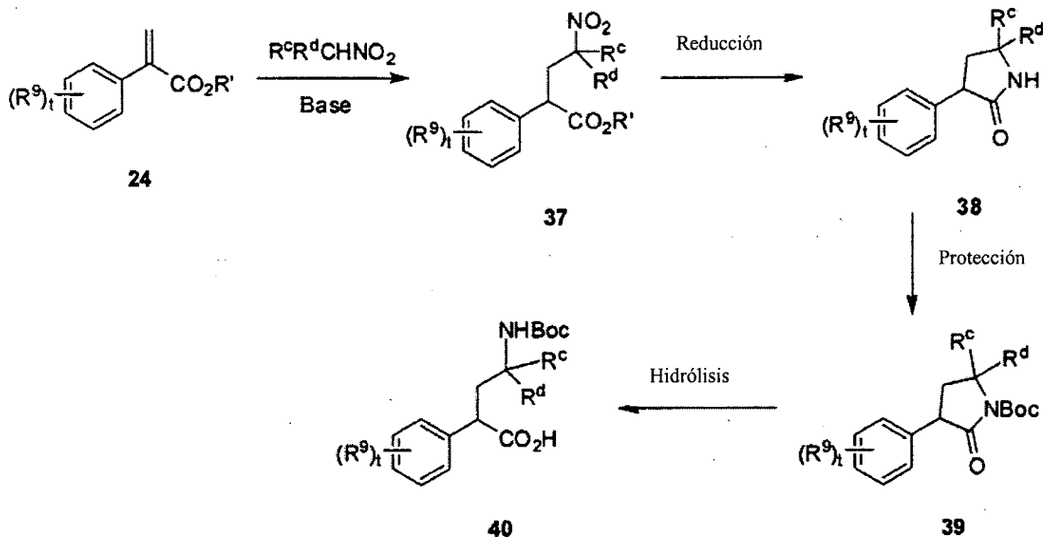
Esquema **C**

[00191] El Esquema C muestra un método de preparación de los aminoácidos β-fenilglicina 36 opcionalmente sustituidos de Fórmula 1A en donde R^8 es metilo, R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amino, t es 0 a 4, y R^9 es como se define aquí. El éster 32, en donde R''' es un alquilo, se puede tratar con una base (e.g. NaOtBu) a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a reflujo) para formar el anión, seguido de la adición de un electrófilo (e.g., 2-bromoacetato de ter-Butilo) a una temperatura apropiada (e.g., -78 °C a temperatura ambiente) para dar el éster homologado 33. La saponificación del t-butil éster del compuesto 33 usando un ácido apropiado tal como TFA o HCl a una temperatura apropiada (e.g., 0°C a reflujo) provee el compuesto 34. El rearreglo de Curtius del compuesto 34 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave tal como NEt_3 a una temperatura apropiada (e.g., 0°C a reflujo), seguido del tratamiento del intermediario reactivo con un alcohol (e.g., t-BuOH), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis (e.g., $SnCl_2$) a temperatura más alta (e.g., 40-200 °C) provee el compuesto 35 en donde Pg es un grupo protector de amino. La selección del alcohol usado para preparar el compuesto 35 determina el grupo protector de amino (e.g., t-BuOH provee la amina Boc). La desprotección del grupo éster del compuesto 35 usando condiciones estándar (e.g., con LiOH cuando el grupo protector es un metil éster, la hidrogenación para un bencil éster, etc.) da el compuesto ácido 36.

[00192] En una alternativa al Esquema C, R^8 puede ser metilo, H o F.

[00193] En otra alternativa al Esquema C, Pg se puede sustituir con R^7 en

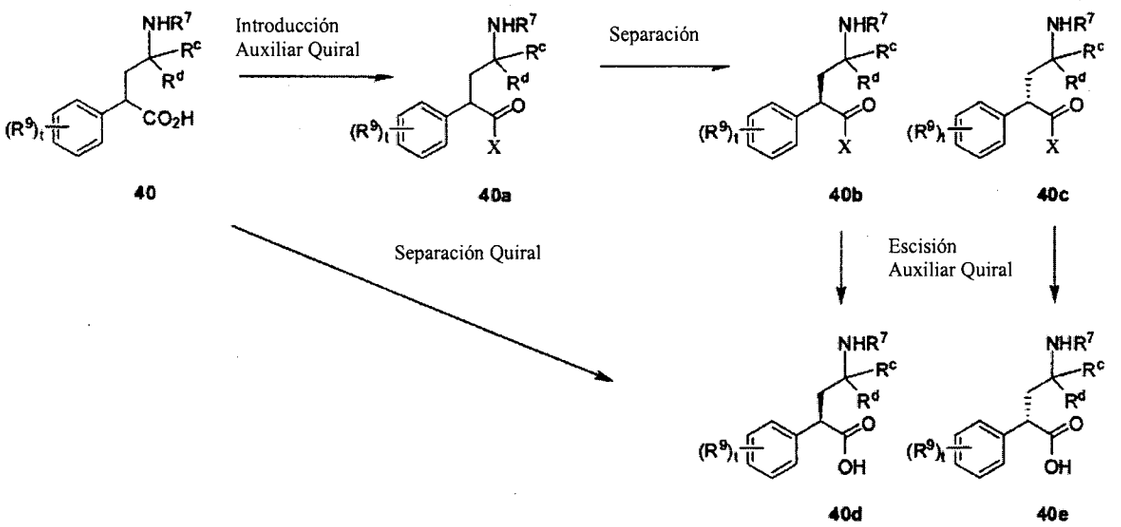
los compuestos 35 y 36.



Esquema D

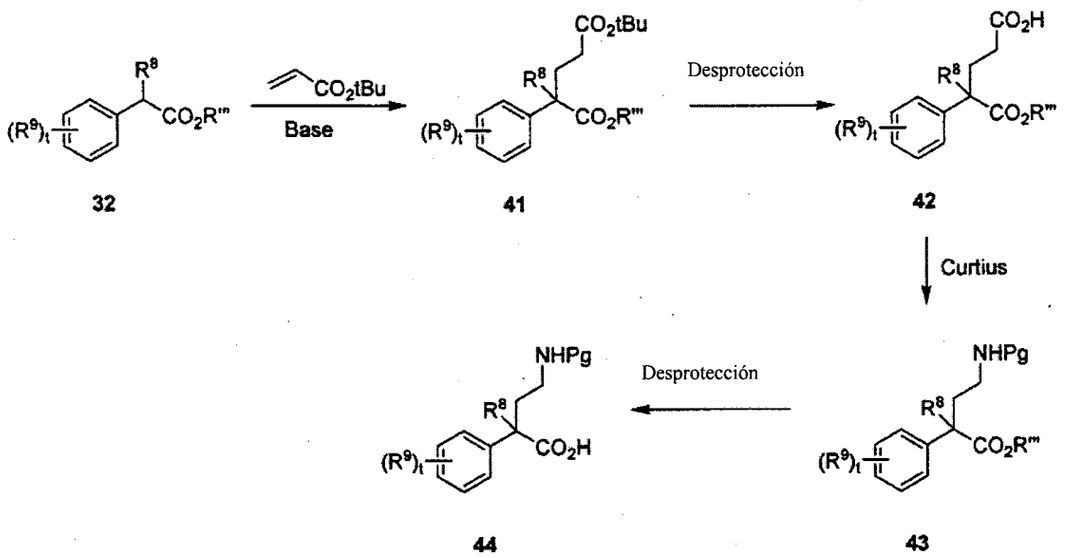
[00194] El Esquema D muestra un método de preparación de los aminoácidos 40 γ-fenilglicina opcionalmente sustituidos de Fórmula 2A en donde R^c, R^d, y R^9 son como se define aquí, t es 0 a 4, R^6 es H, y R^7 es un grupo protector de amina tal como Boc. El éster insaturado de partida 24, preparado de acuerdo con el Esquema A, se puede tratar con un derivado de nitrometano sustituido (e.g., nitroetano) en presencia de una base tal como DBU a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a temperatura ambiente) para dar el aducto homologado 37. El grupo nitro del compuesto 37 se puede reducir usando condiciones estándar (e.g., hidrogenación, Zn/ácido, etc.) a una temperatura apropiada (e.g., temperatura ambiente a reflujo), y el intermediario resultante se puede ciclar para dar el intermediario lactama 38. La protección de la amina, por ejemplo con un grupo Boc para dar el compuesto 39, se puede lograr usando Boc_2O bajo condiciones estándar. Alternativamente se pueden usar grupos protectores, y muchos ejemplos apropiados están enumerados en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, 3 Ed., Capítulo 7. El tratamiento del compuesto 39 con una base acuosa tal como LiOH o KOH a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a 100 °C) efectúa la apertura del anillo de la lactama para dar el compuesto de aminoácido protegido apropiadamente sustituido 40.

[00195] En una alternativa al Esquema D, se puede reemplazar Boc por R^7 en los compuestos 39 y 40.



Esquema D1

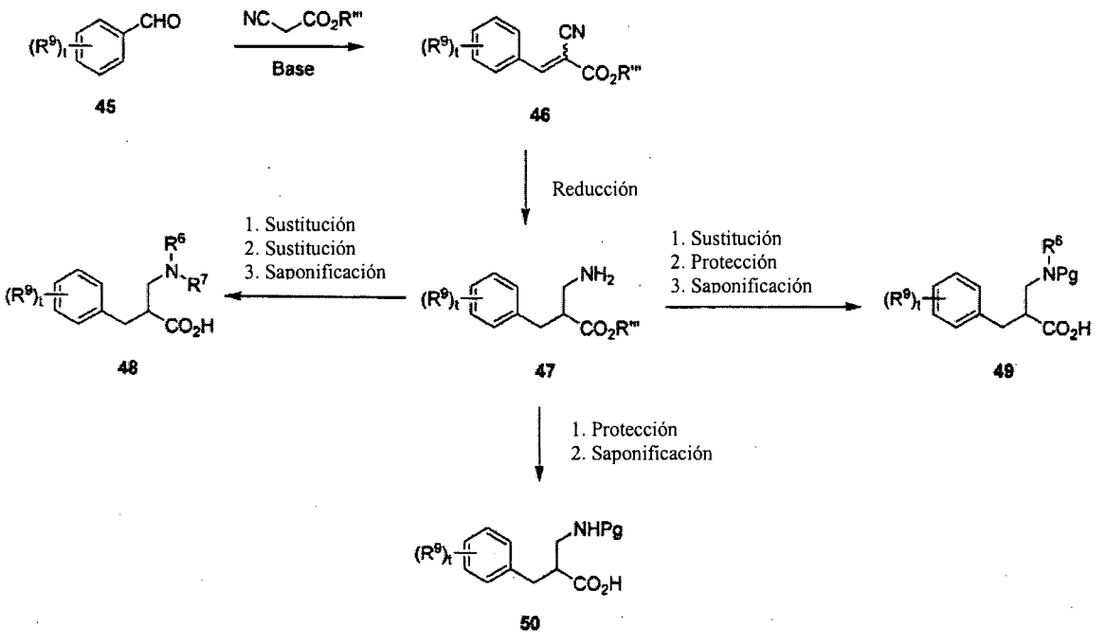
[00196] El Esquema D1 muestra los métodos representativos de formación de enantiómeros sencillos de los aminoácidos gama 40d y 40e, en donde R^c, R^d, y R^9 son como se define aquí, t es 0 a 4, R^6 es H, y R^7 es un grupo protector de amina tal como Boc. En un método posible, el aminoácido racémico es sometido a una separación cromatográfica quiral usando una fase estacionaria quiral. Alternativamente, se puede preparar una mezcla diastereomérica y se puede separar mediante técnicas cromatográficas convencionales. Por ejemplo, la activación del compuesto 40 (e.g., $COCl_2$, base) y la introducción de un auxiliar quiral (e.g. una oxazolidona de Evans) en presencia de una amina básica (e.g., base de Hunig) a -20 °C hasta 50 °C da la mezcla diastereomérica de los compuestos 40b y 40c. Esta mezcla se puede separar usando condiciones estándar (e.g., cromatografía en columna, HPLC, SFC, etc.) para dar los diastereómeros individuales. Éstos se pueden convertir a los ácidos deseados mediante la escisión del auxiliar quiral (en el caso del auxiliar de Evans, usando (por ejemplo) LiOH/HOOH a -15 °C hasta temperatura ambiente) para dar los compuestos 40d y 40e. Puede ser necesario mantener baja la temperatura, para prevenir la racemización del centro quiral recién separado.



Esquema E

[00197] El Esquema E muestra un método de preparación de los aminoácidos *γ*-fenilglicina 44 opcionalmente sustituidos de Fórmula 2A donde R^8 es metilo, R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4, y R^9 es como se define aquí. El éster 32, en donde R''' es alquilo y t es 0-4, se puede tratar con una base apropiada tal como tBuOK a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a reflujo) para formar el anión, seguido de la adición de una unidad de acrilato (e.g., t-butilacrilato) a una temperatura en el rango de -78 °C hasta temperatura ambiente para dar el éster homologado 41. La saponificación del t-butil éster del compuesto 41 mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como TFA o HCl a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a reflujo) provee el compuesto 42. Un rearreglo de Curtius del compuesto 42 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave tal como NEt_3 a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a reflujo), seguido del tratamiento del intermediario reactivo con un alcohol apropiado (e.g., tBuOH), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis (e.g., $SnCl_2$) a temperaturas elevadas (e.g., 40-200 °C) provee el compuesto 43. La elección del alcohol determina el grupo protector de amina del compuesto 43 (e.g., tBuOH provee Boc-amina). La desprotección del éster del compuesto 43 bajo condiciones estándar (e.g., LiOH para un metil éster, hidrogenación para un bencil éster, etc.) da el ácido 44.

[00198] En una alternativa al Esquema E, Pg se puede sustituir con R^7 en los compuestos 43 y 44.

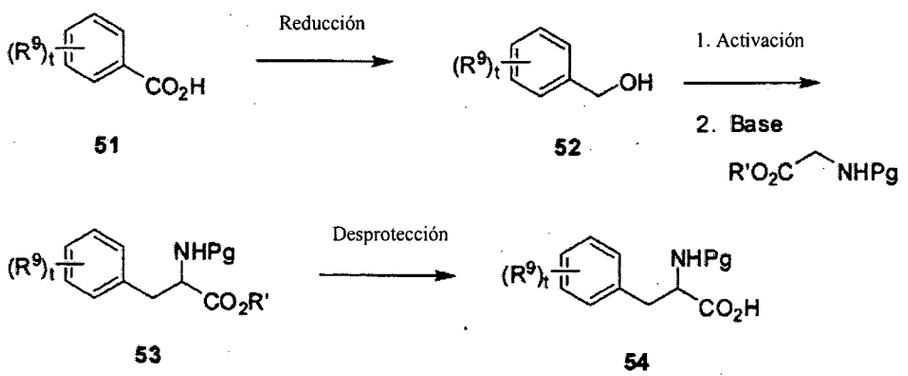


Esquema F

[00199] El Esquema F muestra un método de preparación de los aminoácidos β-fenilalanina opcionalmente sustituidos 48, 49 y 50 de Fórmula 3A donde R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4, y R^9 es como se define aquí. Un aldehído apropiadamente sustituido 45 se puede tratar con un cianoacetato de Fórmula CN-CH_2CO_2R''' donde R''' es alquilo (e.g., 2-cianoacetato de etilo) en presencia de una base apropiada tal como piperidina a una temperatura apropiada (e.g., temperatura ambiente a reflujo) para dar el éster insaturado 46. La reducción de los grupos olefina y nitrilo del compuesto 46 para dar el compuesto 47 se puede lograr de diversas formas. Por ejemplo, la oleofina se puede reducir con cualquier agente conocido para efectuar reducciones 1,4, tal como $NaBH_4$. El nitrilo se puede reducir usando agentes tales como $LiAlH_4$ o $NaBH_4$ en presencia de un ácido de Lewis tal como BF_3OEt_2 o TFA. Se pueden usar varios agentes reductores alternativos, tales como aquellos enumerados en "Reductions in Organic Chemistry" de Hudlicky, monografía ACS, 2 Ed., Capítulo18. Si se desea, la amina primaria 47 puede ser monoalquilada o bialquilada en esta etapa usando condiciones estándar (e.g., aminación reductiva usando un aldehído apropiado, ácido de Lewis y agente reductor) para dar intermediarios (no mostrados) en ruta a los compuestos 48 y 49. Para preparar las aminas primarias y secundarias, se puede lograr la protección usando diversos grupos protectores (e.g., "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wutz, Wiley-Interscience, 3 Ed., Capítulo 7), por ejemplo como un grupo Boc usando anhídrido Boc a 0 °C hasta temperatura ambiente. Se puede lograr la escisión del grupo éster para formar el aminoácido 48, 49 ó 50 usando bases acuosas tales como LiOH o KOH, o cualquiera de los reactivos alternativos

enumerados en el libro anteriormente mencionado "Protecting Groups" (e.g., hidrogenación para un bencil éster).

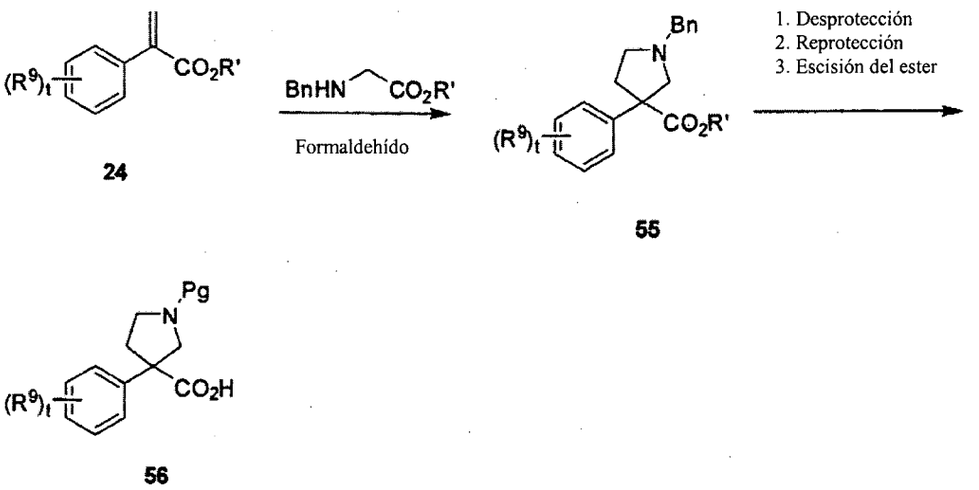
[00200] En una alternativa al Esquema F, Pg se puede sustituir con R^7 en los compuestos 49 ó 50.



Esquema G

[00201] El Esquema G muestra un método de preparación de los aminoácido *α*-fenilalanina opcionalmente sustituidos 54 de Fórmula 4A, donde R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4, y R^9 es como se define aquí. Un ácido apropiadamente sustituido 51 se puede reducir al alcohol bencílico 52 usando por ejemplo $LiAlH_4$ a una temperatura en el rango de temperatura ambiente a reflujo. El grupo alcohol del compuesto 52 se puede activar como un grupo saliente (e.g., haluro, mesilato, etc.) usando, por ejemplo, PBr_3, $MsCl/NEt_3$, etc. El desplazamiento de este grupo saliente usando un derivado de glicina protegido como 2-(difenilmetilenamino)acetato de etilo en presencia de una base fuerte tal como LDA, nBuLi provee el intermediario amino éster 53 donde R^1 es alquilo y Pg es un grupo protector. Los grupos protectores apropiados están enumerados en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wutz, Wiley-Interscience). El grupo protector de amina se puede cambiar en esta etapa, por ejemplo para introducir un grupo-Boc. Subsecuentemente la desprotección del éster 53 (e.g., usando HCl 3N, LiOH, hidrogenación para un bencil éster, etc.) a una temperatura apropiada (e.g., 0 °C a reflujo) provee el aminoácido N-protegido deseado 54.

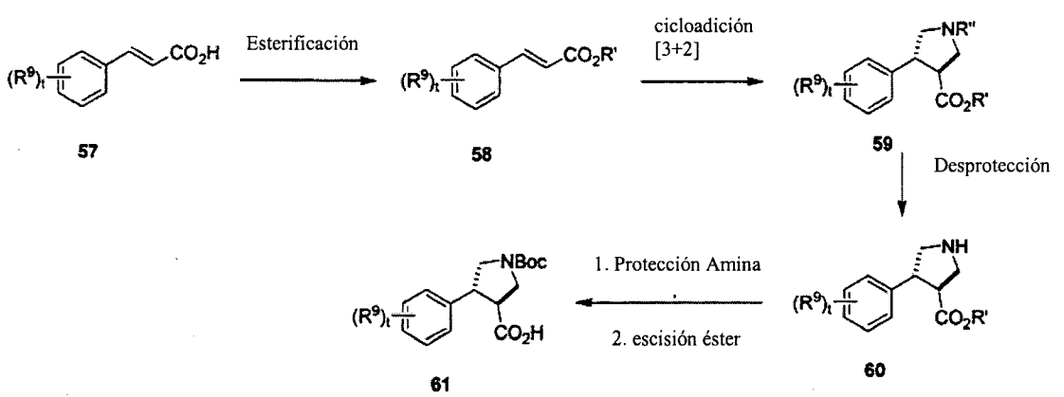
[00202] En una alternativa al Esquema G, Pg se puede sustituir con R^7 en el compuesto 54 después de la desprotección del compuesto 53.

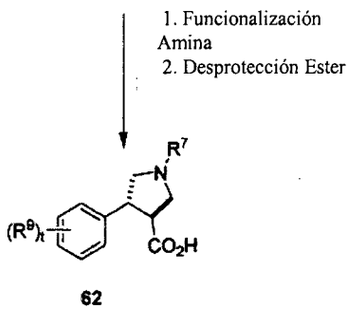


Esquema H

[00203] El Esquema H muestra un método de preparación de los aminoácidos *γ*-fenilglicina opcionalmente sustituidos 56 de Fórmula 2A donde R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están enlazados forman el anillo heterocíclico espirocíclico, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4, y R^9 es como se define aquí. De acuerdo con el Esquema H, el éster insaturado 24 se puede tratar con un derivado de glicina adecuadamente protegido (e.g., bencilglicina) y formaldehído bajo condiciones secas (e.g., con adición de tamices moleculares) a una temperatura apropiada (e.g., temperatura ambiente a reflujo) para generar el compuesto 55. La escisión del grupo bencilo usando condiciones estándar (e.g., mediante hidrogenación, 1-cloroetilformato, etc.) seguido de la adición de un grupo protector de amina como un grupo Boc y la escisión del éster bajo condiciones estándar (e.g., LiOH para un metil éster, ácido para un t-butil ester, etc., a 0°C hasta reflujo) provee el aminoácido N-protegido 56.

[00204] En una alternativa al Esquema H, Pg se puede sustituir con R^7 en el compuesto 56.

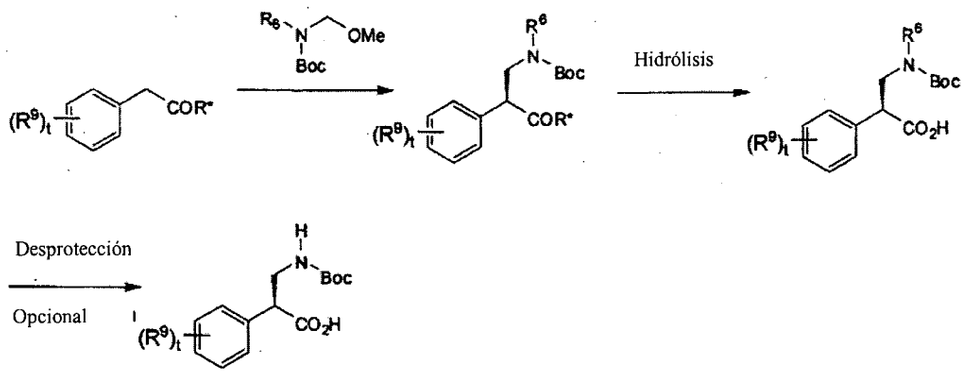




62

Esquema I

[00205] El Esquema I muestra un método de preparación de los aminoácidos β-fenilalanina opcionalmente sustituidos 61 y 62 de Fórmula 3A donde R^6 y R^b junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo heterocíclico, y R^7 y R^9 son como se define aquí y t es 0 a 4. El ácido 57 se convierte a un éster 58 usando condiciones estándar tales como tratamiento con un alcohol apropiado (e.g., MeOH) en presencia ya sea de un ácido catalítico (e.g., H_2SO_4 concentrado o TMSCl) o un agente de acoplamiento (e.g., DCC/DMAP), o alternativamente mediante tratamiento con un electrófilo apropiado (e.g., MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base apropiada tal como NEt_3/DMAP a temperaturas apropiadas (e.g.,-20 °C a 100 °C). La selección apropiada del éster está determinada por las condiciones requeridas para reformar el ácido al final de la síntesis, tal como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, 3 Ed., Capítulo 5. La ciclación del compuesto 58 para dar el compuesto 59 se puede lograr usando, por ejemplo, N-(metoximetil)(fenil)-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de TFA. Este grupo particular de reactivos genera la bencilamina, la cual puede sufrir escisión para dar el compuesto 60 bajo condiciones estándar tales como hidrogenación a -20 °C a 50 °C o cualquier otra de las condiciones estándar tales como aquellas enumeradas en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, 3 Ed., Capítulo 7. La protección de la amina libre del compuesto 60 con un grupo protector alternativo (e.g., Boc) usando los reactivos enumerados en el texto ya mencionado, tales como Boc-anhídrido, seguida de la escisión del éster usando condiciones estándar apropiadas para el éster (e.g., LiOH acuoso para metil ésteres, hidrogenación para bencil ésteres, ácido para t-butil ésteres) provee el compuesto ácido 61. Alternativamente, la amina libre puede ser además funcionalizada (e.g., usando alquilación, aminación reductiva, o condiciones de acilación), seguida por la escisión del éster para generar el compuesto aminoácido terciario 62.



Esquema J

[00206] Cualquier enantiómero de los b-aminoácidos se puede preparar usando procedimientos como los descritos en el Esquema J. Un 2-fenilacetato acoplado con un auxiliar quiral apropiado (R*) (por ejemplo, un auxiliar de Evans o un Sultam) con la estereoquímica apropiada para generar la química deseada en la posición-b del aminoácido se puede tratar con un sintón imina o ión iminio (e.g., preparado in situ mediante la presencia de un ácido de Lewis (e.g., $TiCl_4$) y una alcoximetanamina apropiadamente sustituida o N-(alcoximetil)amida/carbamato a -100 °C hasta 50 °C). La adición asimétrica puede requerir la presencia de ácidos de Lewis (e.g., $TiCl_4$), bases amina (e.g., base de Hunig) y temperaturas más bajas (e.g., -100 °C a 0 °C) para generar los mejores niveles de inducción estereoquímica. Si la de es menor a lo requerido, los diastereómeros se pueden separar en esta etapa mediante (por ejemplo) cromatografía o cristalización. La escisión del auxiliar quiral, usando los métodos conocidos para la escisión dl auxiliar elegido (e.g., $LiOH/H_2O_2$ a -50 °C hasta 50 °C para el auxiliar de Evans) conduce al b-aminoácido N-protegido deseado con la estereoquímica deseada en la posición-b. Adicionalmente, si R^6 es también un grupo protector (e.g., 2,4-dimetoxibencilo), se puede remover en presencia del grupo-Boc (e.g., hidrogenación o DDQ, etc.) para dar el aminoácido-Boc, el cual luego de la remoción del grupo- Boc daría la amina primaria, la que puede ser además funcionalizada mediante alquilación, acilación o aminación reductiva (ya sea antes o después de acoplar con la unidad pirimidina-piperazina).

[00207] En la preparación de los compuestos de Fórmula **I,** la protección de las funcionalidades remotas (e.g., aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermediarios puede ser necesaria. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos aminoácidos protectores (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección es

fácilmente determinada por una persona versada en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, ver T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

[00208] En cualquiera de los métodos de síntesis para la preparación de los compuestos de Fórmula **I,** podría ser ventajoso separar los productos de reacción uno del otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o de una serie de etapas son separados y/o purificados al grado deseado de homogeneidad por técnicas comunes en el arte. Típicamente dichas separaciones involucran extracciones de multifases, cristalización desde un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede involucrar variosmétodos incluyendo, por ejemplo: fase-reversa y fase normal; exclusión por tamaño, intercambio iónico, métodos y equipos de cromatografía líquida de alta, media, y baja presión; analítica a pequeña escala, lecho en movimiento simulado (SMB) y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía flash y en capa fina de pequeña escala.

[00209] Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para enlazarse o dar de otra forma un producto deseado separable, material de partida sin reaccionar, sub productos de reacción, o similares. Aquellos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medio de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de material básico, bases en el caso de material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

[00210] La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medio ácido y básico en extracción multifase, y similares. Un experto en el arte aplicará las técnicas más apropiadas para lograr la separación deseada.

[00211] Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus

diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por personas versadas en la materia, como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con compuesto ópticamente activo apropiado (e.g., auxiliar quiral tal como alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (e.g., hidrolizando) los diastereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (e.g., biarilos sustituidos) y son considerados partes de esta invención. Los enantiómeros pueden también ser separados mediante el uso de una columna quiral de HPLC.

[00212] Un estereoisómero individual, e.g., un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de una mezcla racémica usando un método tal como la formación de diasterómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New Cork, 1994, Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.,* (1975) **113**(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de esta invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método apropiado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diasteroméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diasteroméricos con agentes quirales de derivatización, separación de los diasterómeros, y conversión a estereoisómeros puros, y (3) separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Ver "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, "Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[00213] Según el método (1), las sales diasteroméricas se pueden formar mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina), y similares con los compuestos asimétricos con funcionalidades ácidas, como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diasteroméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede resultar en la formación de sales diasteroméricas.

[00214] Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar mediante reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados mentilo, seguidos por separación e hidrólisis de los diasterómeros para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica involucra hacer ésteres quirales como un mentil éster, e.g., cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de *α*-metoxi-*α*-(trifluorometil)fenilo (Jacob III. *J. Org. Chem.,* (1982) **47**:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN-^{1}H para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diasterómeros atropisoméricos. Los diasterómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar e aislar mediante cromatografía en fase normal y reversa siguiendo los métodos para la separación naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Mediante el método 3, se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed.. Chapman y Hall. New York; Okamoto, *J. of Chromatogr.,* (1990) **513**:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[00215] Los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o desórdenes mediados por la modulación o regulación de las proteínas quinasas AKT, tirosina quinasas, quinasas serina/treonina adicionales y/o quinasas de especificidad dual. Las afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, desórdenes y enfermedades inflamatorias, hiperproliferativas, cardiovasculares, neurodegenerativas, ginecológicas, y dermatológicas.

[00216] En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de desórdenes hiperproliferativos, incluyendo cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma,

rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmonar: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, 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 célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma); (4) tracto Genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma celular transitorio, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma celular intersticial, 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 celular retícular), mieloma múltiple, condroma tumural maligno de células gigantes, osteocronfroma (exostosas osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme oligodendroglioma, schwanoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma del medula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cervix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de celulas granuloso-tecales, tumores de celulas Sertoli-Leidig, disgerminoma, teratoma maligno). vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrional),

trompas de Falopio (carcinoma); (9) Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Cutáneo: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de celula escamosa, sarcoma de Kaposi, mola displástica, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) glándula Adrenal: neuroblastoma; (12) Mama: mama metastásica; adenocarcinoma mamario; (13) Colon; (14) Cavidad Oral; (15) Leucemia de células pilosas: (16) Cabeza y cuello; (17) y otros incluyendo enfermedad metastásica refractaria; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de desórdenes hiperproliferativos.

[00217] Los compuestos y métodos de esta invención también se pueden utilizar para tratar enfermedades y condiciones tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Chron, angiofibroma, enfermedades oculares (por e.g., vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, restenosis, enfermedades autoimunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de trasplante venoso, estenosis de trasplante prostético peri-anastomótico, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a reparación de tejidos, formación de tejido cicatrizado (y puede ayudar en la curación de heridas), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, particularmente infecciones bacterianas, virales, retrovirales o parasitarias (aumentando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasma, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplantes (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

[00218] Por consiguiente, otro aspecto de esta invención provee un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediadas por la proteína quinasa AKT, lo que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula **I** o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho desorden.

[00219] La frase "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento es

suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o desorden particular mediado por la actividad de una o más proteínas quinasas AKT, tirosina quinasas, quinasas serina/treonina adicionales, y/o quinasas de especificidad dual, (ii) atenuar, aliviar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o desorden particular, o (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o desorden particular descrito aquí. En el caso del cáncer, una cantidad efectiva del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (i.e., retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cáncerigenas en los órganos periféricos; inhibir (i.e., retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Hasta el punto en que el fármaco puede prevenir el crecimiento celular y/o destruir las células cancerígenas existentes, este puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

[00220] La cantidad de un compuesto de Fórmula **I** que corresponderá a dicha cantidad variara dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su severidad, la identidad (e.g., peso) del mamífero que necesite el tratamiento, sin embargo se puede determinar de forma rutinaria por una persona versada en la materia.

[00221] "Tratando" pretende significar al menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un humano, que esta siendo afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteínas quinasas AKT, tirosina quinasas, quinasas serina/treonina adicionales, y/o quinasas de especificidad dual. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas, en donde el objetivo es prevenir o retardar (disminuir) un cambio o desorden fisiológico no deseado. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, pero no están limitados a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado de la nfermedad (i.e., no empeoramiento), retardo o disminución de la progresión de la enfermedad, alivio o paliación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la

supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Aquellos que necesitan del tratamiento incluyen a aquellos que ya tienen la afección o desorden así como aquellos que se encuentran predispuestos a presentar la condición de enfermedad pero que aun no han sido diagnosticados de poseerla; modular y/o inhibir la condición de la enfermedad. Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" abarcan tratamiento preventivo, i.e., profiláctico, y paliativo.

[00222] Como se usa aquí el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita aquí e incluye, pero no está limitado a, conejillos de indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters, y primates, incluyendo humanos.

[00223] Esta invención también provee los compuestos de Fórmula **I** para usar en el tratamiento de afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT.

[00224] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula **I** en la preparación de un medicamento para terapia así como para el tratamiento o prevención de afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

[00225] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales así como se describe más adelante. La dosis del segundo fármaco se puede seleccionar apropiadamente con base en una dosis empleada clínicamente. La proporción del compuesto de la presente invención y el segundo fármaco se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad a tratar, la condición clínica, la combinación y otros factores. En los casos donde el sujeto de administración es un humano, por ejemplo, el segundo fármaco se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

[00226] El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosis tiene preferiblemente actividades complementarias al compuesto de esta invención de tal forma que no se afecten de forma adversa entre sí. Dichos fármacos se presentan apropiadamente en combinación en cantidades que son efectivas para los propósitos planteados. Por

consiguiente, otro aspecto de la presente invención provee una composición que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un segundo fármaco, así como se describe aquí.

[00227] Un compuesto de esta invención y el(los) fármaco(s) adicionales farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o separadamente y, cuando se administran en forma separada puede ser simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades del compuesto de esta invención y el(los) segundo(s) fármaco(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el objetivo de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

[00228] La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y "sinérgico", i.e., el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan usar los compuestos en forma separada. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados simultáneamente en una formulación de dosis unitaria, combinada; (2) entregados de forma alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se entrega como terapia alternada, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o entregan en forma secuencial, e.g., mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada ingrediente activo, i.e., de forma seriada, mientras que en la terapia de combinación, la dosificación efectiva de dos o más ingredientes activos se administra de forma conjunta.

[00229] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, sin importar el mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen los compuestos usados en "terapia blanco" y quimioterapia convencional.

[00230] Los Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®,Genentech/OSI Farm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm,), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248. Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis),

PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanoft), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TIKERB®, GSKU572016, Glaxo SmithKline), Lonafarnib (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 CITOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas como benzodopa. carboquono, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimnustina; antibióticos tales como los antibióticos enedina (e.g., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma II y caliqueamicina omega II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enediina relacionados con cromoproteínas, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina. cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMICIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina,

dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; abastecedor de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, e.g., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Miers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremofor), formulaciones de paclitaxel en nanopartículas con modificación de albúminas (American Farmaceutical Partners, Scaumberg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE®(vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los productos mencionados anteriormente.

[00231] También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" están:(i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores como anti-estrógenos y moduladores selectivos de receptor de estrógeno (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona. y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol).

AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolido, y goserelina; tanto como troxacitabina (análogo 1,3-dioxolano del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de quinasa de lípidos ; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas en terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®: PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos tal como bevacizumab (AVASTIN®. Genentec); y (x) sales ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de los productos mencionados anteriormente.

[00232] También se incluyen en la definición "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®. Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBfX®, Amgen), rituximab (RTTUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN® Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y los fármacos conjugados a anticuerpos, gemiuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

[00233] Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con inhibidores de la PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab. bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, notovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resvvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab,

toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab, celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

[00234] Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada a la condición a tratar. Las rutas apropiadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradermal, intratecal y epidural), transdermal, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se notará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del paciente. Donde el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, tableta, etc. con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Donde el compuesto se administre parenteralmente, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyctable de dosis unitaria, como se describe más adelante.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

[00235] Para usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como 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 portador farmacéuticamente aceptable.

[00236] Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, dosifican y administran de forma, i.e., cantidades, concentraciones, horarios, curso, vehículos y ruta de administración, consistente con buenas prácticas médicas. Los factores a considerar en este contexto incluyen el desorden particular a ser se trató, el mamífero particular a ser se trató, la condición clínica del paciente individual, la causa del desorden, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el horario de administración y otros factores conocidos por los médicos. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto a administrar estará determinada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, disminuir, o tratar el desorden. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosis farmacéutica

para proveer una dosis fácilmente controlable del fármaco, y para que el paciente cumpla con el régimen prescrito.

[00237] La composición a ser usada aquí es preferiblemente estéril. En particular las formulaciones a ser empleadas para administración in vivo deben ser estériles. Dicha esterilización se logra fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. El compuesto se puede almacenar de forma rutinaria como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

[00238] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante varias rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de esta invención que tiene el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16t edition, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, un polvo pulverizado, o una solución acuosa. Las formulaciones se pueden obtener mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y con el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, i.e., portadores que no son tóxicos para el receptor en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la Formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede variar desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La Formulación en un amortiguador de acetato a pH 5 es una realización apropiada. Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, el fármaco a granel (i.e., un compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (e.g., un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) se disuelve en un solvente apropiado en presencia de uno o más excipientes.

[00239] El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el que se aplica el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente con base en solventes reconocidos como seguros por personas versadas en la materia (GRAS) para administrar 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 apropiados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (e.g., PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los

mismos. Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizantes aceptables, son no tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen amortiguadores tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; los preservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio; fenol, butil o bencil alcohol, alquil parabenos tales como metilo o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contra-iones formadores de sales tal como sodio; complejos metálicos (e.g., complejos Zn-proteína); y/o surfactantes no-iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formualciones pueden también incluir uno o más agentes estabilizantes, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, preservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares en el proceso, colorantes, endulzantes, aromatizantes, saborizantes y otros aditivos conocidos para proveer una presentación elegante del fármaco i.e., un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (i.e., medicamento). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden también atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistema de entrega de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microsferas de albumina, microemulsiones. nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se revelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16t edition, Osol. A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o surfactantes, que es útil para la entrega de un fármaco (tal como un compuesto de Fórmula I y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional) a un mamífero. Los componentes del liposomas comúnmente se ordenan en una formación de una bicapa, similar al arreglo lipídico de la membranas biológicas.

[00240] Se pueden preparar las preparaciones de liberación sostenida de compuestos de esta invención. Ejemplos apropiados de las preparaciones de liberación sostenidas incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula **I**, dichas matrices están en forma de artículos con forma, e.g., películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), polilácticos (Patente de E.U Nº. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y gama-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no-degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero ácido láctico - ácido glicólico y acetato de leuprolido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[00241] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con el arte conocido usando aquellos agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión en un diluyente o solvente no-tóxico parenteralmente aceptable inyectable estéril, tal como una solución en 1,3-butandiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles estériles se pueden emplear convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Con este propósito se puede emplear cualquier aceite blando no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar igualmente en la preparación de inyectables.

[00242] Las formulaciones apropiadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no-acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes.

[00243] Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas

blandas o duras, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elíxires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido).

[00244] Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación en tableta 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, aglutinantes tales como almidón, agentes lubricantes tales como estereato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tal como ácido ascórbico. Las formulaciones en tableta se pueden recubrir o no ya sea para modificar su desintegración y la posterior absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

[00245] Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas duras de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas suaves de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

[00246] Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en una forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, tragacanto y goma de acacia, agentes humectantes o dispersantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estereato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifaicos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos

grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitan. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más preservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), colorantes, saborizantes, y/o endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartame).

[00247] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un espesante como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes como aquellos descritos anteriormente, y los saborizantes se pueden adicionar para dar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[00248] Los polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión son ejemplificados mediante aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como endulzantes, saborizantes y colorantes.

[00249] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuate, o aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de ellas. Los emulsificantes apropiados puede ser, por ejemplo, gomas que existen en la naturaleza tales como goma de acacia o goma tragacanto, fosfátidos que existen en la naturaleza tales como soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de los ésteres parciales mencionados con óxido de etileno tal como el monooleato de polioxietileno sorbitan. Las emulsiones también pueden contener endulzantes, saborizantes y preservantes.

[00250] Los jarabes y elíxires se pueden formular con endulzantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden

contener un emoliente, preservante, saborizante y/ o colorante.

[00251] Las formulaciones de supositorio se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar la droga. Excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles. Formulaciones apropiadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contiene además del ingrediente activo dichos portadores conocidos en el arte como apropiados.

[00252] Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtener generalmente por formulación de un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales bien conocidos en el arte.

[00253] Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de parches transdérmicos para piel que son bien conocidos para personas versadas en la materia.

[00254] Las formulaciones apropiadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micrones (incluyendo tamaños de partículas en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones de 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través de la vía nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones apropiadas incluyen soluciones oleosas o acuosas del ingrediente activo. Las formulaciones apropiadas para aerosol o la administración de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden entregar con otros agentes terapéuticos como los compuestos usados en el tratamiento o profilaxis de desórdenes como los descritos más adelante.

[00255] La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede empacar en varias formas dependiendo del método usado para la administración de la droga. Por ejemplo, un artículo para distribución puede incluir un contenedor con la Formulación farmacéutica depositadaen una forma

apropiada. Los contenedores apropiados son bien conocidos para personas versadas en la materia e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas plásticas, cilindros metálicos, y similares. El contenedor puede también incluir un seguro de ensamblaje para prevenir accesos indiscretos al contenido del paquete. Además, el contenedor tiene una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas. Las formulaciones también se pueden empacar en dosis unitarias o multi-dosis, por ejemplo, ampollas selladas y frascos, y se pueden guardar en condiciones de secado por congelamiento (liofilizadas) solamente requiriendo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas de este tipo descritas previamente. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, como se describe aquí más adelante, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[00256] La invención provee adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo como se definió anteriormente con un portador veterinario. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos, o gaseosos que son inertes o aceptables en el arte veterinario y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar parenteralmente, oralmente o por cualquier otra ruta deseada.

[00257] La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosis unitaria variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la severidad del desorden o condición, la frecuencia de administración, la disposición del compuesto y la decisión del médico que la prescribe. En una realización, una cantidad apropiada del compuesto de esta invención es administrada al mamífero en necesidad de la misma. La administración en una realización ocurre en una cantidad entre alrededor 0,001 mg/kg del peso corporal hasta aproximadamente de 60 mg/Kg del peso corporal por día. En otra realización, la administración ocurre en una cantidad entre 0,5 mg/kg del peso corporal hasta aproximadamente 40 mg/kg del peso corporal por día. En algunas instancias, los niveles de dosis bajo el límite inferior del rango antes mencionado pueden ser apropiadas, mientras que en

otros casos se pueden emplear dosis elevadas sin causar ningún efecto dañino, previsto que dosis aún elevadas se dividen primero en dosis pequeñas para administración durante el día. Para información adicional en rutas de administración y regímenes de dosis, ver Capitulo 25.3 en Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Borrad), Pergamon Press 1990, que se incorpora aquí específicamente por referencia.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

[00258] En otra realización de la invención, se provee un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los desórdenes descritos más adelante. En una realización, el kit comprende un contenedor que incluye un compuesto de esta invención. Los contenedores apropiados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, blister pack, etc. El contenedor se puede formar de una variedad de materiales como vidrio o plástico. El contenedor puede llevar un compuesto de esta invención o una formulación del mismo, que es efectivo para tratar la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de solución intravenosa o tener un vial con tapón de ingreso con una aguja de inyección hipodérmica).

[00259] El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o un inserto en el paquete o asociado con el contenedor. El término "inserto en el paquete" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, usos, dosis, administración, contraindicaciones y/o aspectos concernientes al uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o insertos indican que la composición que comprende un compuesto de esta invención, se puede usar para tratar un desorden mediado, por ejemplo, por quinasa AKT. La etiqueta o el inserto en el paquete también pueden indicar que la composición se puede usar para tratar otros desórdenes.

[00260] En ciertas realizaciones, los kits son apropiados para la entrega de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tales como tabletas o cápsulas. Dicho kit incluye preferiblemente un número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosis orientadas para su uso propuesto. Un ejemplo de tal tipo de kit es un "blister pack". Los blister packs son bien conocidos en la industria del empaquetamiento y son extensamente usados

168

para empaquetamiento de formas de dosis unitarias. Si es deseado, una ayuda de memoria puede ser provista, por ejemplo en la forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario inserto, designando los días del programa de tratamiento en cual las dosis se pueden administrar.

[00261] De acuerdo con otra realización, el kit puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de esta invención incluida (b) un segundo contenedor con una Formulación farmacéutica incluida, donde la segunda Formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un desorden mediado por quinasa AKT. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer contenedor que incluye un amortiguador farmacéuticamente aceptable, como agua bacteriostática para inyección (BWFI), amortiguador-fosfato salino, solución de Ringer y solución de dextrosa. Esto puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de uso, incluyendo otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

[00262] El kit puede además incluir las instrucciones para la administración del compuesto de esta invención y, si está presente, la segunda Formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que incluye un compuesto de esta invención y una segunda Formulación farmacéutica, el kit puede además incluir las instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composición farmacéutica, a un paciente en necesidad de esta.

[00263] En ciertas realizaciones donde el kit comprende una composición de esta invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede incluir un contenedor para llevar las composiciones separadas como una botella dividida o paquetes metálicos, sin embargo, las composiciones separadas también puede ser contenidas dentro de un contenedor individual no dividido. En ciertas realizaciones, el kit comprende las directrices para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes forma de dosis (e.g., oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosis, o cuando la trituración de los componentes individuales de la combinación es deseada por prescripción médica.

[00264] Por consiguiente, un aspecto adicional de esta invención provee un kit para tratar un desorden o enfermedad mediada por la quinasa Akt, donde dicho kit comprende a) una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, b) instrucciones para su uso.

[00265] En ciertas realizaciones, el kit además comprende (c) una segunda composición farmacéutica apropiada para tratar un desorden o enfermedad mediada por quinasa Akt. En ciertas realizaciones, dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en contenedores separados. En otros aspectos, dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo contenedor.

[00266] A pesar de que los compuestos de Fórmula **I** son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para uso en mamíferos, también son útiles cuando se requiere el control de proteínas quinasas AKT, tirosina quinasas, quinasas serina/treonina adicional, y/o quinasas de especificidad dual. De esta forma, estos son útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

[00267] La actividad de los compuestos de esta invención se puede ensayar para proteínas quinasas AKT, tirosina quinasas, quinasas serina/treonina adicional, 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 la quinasa. Los ensayos in vitro alternativos cuantifican la habilidad del inhibidor para unirse a quinasas y puede ser medidos ya sea marcando radioactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de compuesto radiomarcado unido, o corriendo un ensayo de competencia donde los nuevos inhibidores son incubados con los radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos de cultivo celular in vitro son bien conocidos para personas versadas en la materia.

[00268] A pesar de que la invención ha sido descrita e ilustrada con un cierto grado de particularidad, se entenderá que la presente revelación ha sido preparada sólo a manera de ejemplo, y por lo tanto se pueden realizar numerosos cambios en la combinación y arreglos de las partes por personas versadas en la

materia, sin alejarse del espíritu y alcance de la invención, como se reivindica en adelante.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo para la quinasa AKT-1

[00269] La actividad de los compuestos descritos en la presente invención se puede determinar mediante el siguiente ensayo de quinasa, que mide la fosforilación de un péptido marcado con fluorescencia mediante AKT-1 activa recombinante humana completa por polarización fluorescente usando un kit IMAP disponible comercialmente.

[00270] Los materiales de ensayo se obtienen a partir de un Kit de Ensayo IMAP AKT, producto #R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un amortiguador de Reacción IMAP (5x). El amortiguador de Reacción IMAP diluido 1x, contiene Tris-HCl 10 mM pH 7,2, $MgCl_2$ 10mM, BSA 0,1%, NaN_3 0,05%. Se adiciona rutinariamente DTT a la concentración final de 1mM inmediatamente antes del uso. También se incluye un amortiguador de unión IMAP (5x), y un Reactivo de unión IMAP. La Solución de unión es preparada como una dilución 1:400 del Reactivo de unión IMAP en amortiguador de unión IMAP 1x.

[00271] El sustrato AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Una solución stock de 20 μM es preparada en amortiguador de Reacción IMAP 1x.

[00272] Las placas usadas incluyen una Costar 3657 (382 pozos hechos de polipropileno y con un fondo en v blanco) que son usadas para la dilución del compuesto y para preparar la mezcla compuesto-ATP. La placa de ensayo es Packard ProxyPlate^{TM} -384 F.

[00273] La AKT-1 usada se prepara a partir de AKT-1 recombinante humana de longitud completa, que es activada con PDK1 y MAP quinasa 2.

[00274] Para realizar el ensayo, se preparan las soluciones stock de los compuestos a 10mM en DMSO. Las soluciones stock y el compuesto control se diluyen en series 1:2 nueve veces en DMSO (10 μL del compuesto +10 μL de DMSO) para dar series de dilución 50x en el rango de dosis deseado. Luego, se

transfieren alícuotas de 2,1 μL de los compuestos en DMSO a un placa Costar 3657 que contiene 50 μL de ATP 10,4 μM en amortiguador de Reacción IMAP 1x que contiene DDT 1mM. Después de mezclar completamente, se transfieren las alícuotas de 2,5 μL a una placa ProxyPlate^{TM}-384 F.

[00275] El ensayo se inicia mediante la adición de alícuotas de 2,5 μL de una solución que contiene sustrato péptidico marcado con fluorescencia 200 nM y AKT-1 4nM. La placa se centrifuga por 1 minuto a 1000g y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. Entonces la reacción se detiene mediante la adición de 15 μL de Solución de unión, se centrifuga nuevamente y se incuba durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente antes de leer en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización de la fluorescencia.

[00276] Los compuestos de los Ejemplos 1-324 se probaron con el ensayo anterior y se encontró que tenían un IC_{50} menor que < 10 μM.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

[00277] Con el objetivo de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Se entenderá, sin embargo, que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un método de práctica de la invención. Las personas versadas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas serán fácilmente adaptadas para preparar un número de otros compuestos de Fórmula I. y se estima que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede preparar en forma exitosa mediante modificaciones que serán aparentes para personas versadas en la materia, e.g., por la protección apropiada de grupos interferentes, utilizando otros reactivos apropiados conocidos en el arte, además de los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones descritas aquí o conocidas en el arte se reconocerán por ser aplicables para preparar otros compuestos de la invención.

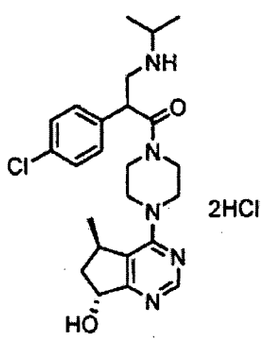
[00278] En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius. Los reactivos son adquiridos de proveedores comerciales como Aldrich Chemical

Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otra manera. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, y dioxano fueron adquiridos de Aldrich en botellas de sellos seguros y se usaron como se recibieron.

[00279] Las reacciones descritas más adelante se realizaron generalmente bajo presiones positivas de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique de otra manera) en solventes anhidros, y los recipientes de reacción fueron típicamente cerrados con un tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. El material de vidrio fue secado en horno y/o por calor.

[00280] Los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento Varian operado a 400 MHz. Los espectros de RMN ^1H fueron obtenidos como soluciones de $CDCl_3$, CD_3OD, D_2O o DMSO-d_6 (reportados en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o solvente residual ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD_3OD: 3,31 ppm; D_2O: 4,79 ppm; DMSO-d_6: 2,50 ppm) como estándar de referencia. Cuando se reportan multiplicidades pico, se usan las siguientes abreviaciones: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se mencionan, se reportan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1



Preparación de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

[00281] Etapa 1: A un balón de fondo redondo de 1 L se adicionaron (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), $NaHCO_3$ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 mL). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. se adicionó bromo (25,62 mL, 0,5 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La

mezcla se filtró y se adicionó cuidadosamente a NaOEt (21%, 412 mL, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se adicionaron 1 L de HCl 5% y 300 mL de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se adicionó A una solución tibia de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 mL), y luego se adicionó etanol en ebullición (300 mL) para dar una solución clara. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se trató con 1 L de agua y 300 mL de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante destilación al vacío (73-76 °C a 0,8 mm Hg) para dar 2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (63 g, 64%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.13 (m, 2H), 3.38 (d, J = 16 Hz, 0.5H), 2.93 (m, 0.5H), 2.50-2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.23 (m, 6H), 1.05 (m, 6H).

[00281] Etapa 2: Se enfrió 2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (24g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 mL) a -68 °C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado (5-7 ft^3h^{-1} de O_2) a través de la solución por 3,5 horas. La mezcla de reacción se mezcló con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se removió al vacío y el residuo se disolvió en 150 mL de ácido acético y se enfrió con hielo. Luego se adicionaron 45 g de polvo de zinc. La solución se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2N (1,3 L) y $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 mL). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 96%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.21 (m, 2H), 2.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.23 (m, 3H).

[00283] Etapa 3: A una solución de una mezcla de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 117,5 mmol) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmol) en etanol (100 mL) se adicionó KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, se removió el solvente y el residuo se neutralizó con HCl concentrado (12 mL) a 0 °C y luego se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en 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.

[00284] Etapa 4: A una suspensión de (R)-2-Mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin)-4-ol (12 g, 65,8 mmol) en agua destilada (100 mL) se adicionó Niquel Raney (15 g) y NH_4OH (20 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas, luego se filtró, y 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.

[00285] Etapa 5: Una mezcla de (R)-5-Metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se mantuvo a reflujo durante 5 minutos. El exceso de $POCl_3$ se removió al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). se adicionó entonces la mezcla a $NaHCO_3$ saturado (200 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H). 3.05 (m, 1H"), 2.41 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.47 (m, 3H).

[00286] Etapa 6: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en $CHCl_3$ (60 mL) se adicionó MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y a esto se adicionó gota a gota $Na_2S_2O_3$ (10 g) en agua (60 mL), seguido por Na_2CO_3 (6 g) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 200 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-óxido (1,45 g, 53%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H),3.50(m, 1H). 3.20 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz. 3H).

[00287] Etapa 7: Una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-óxido (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice,

eluyendo con Hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g. 70%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (m, 1H), 6.30-6-03 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.15 (d. J = 6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8, 2H), 1.38 (d, J = 7.2, 1H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 227.

[00288] Etapa 8: A una solución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,5 g, 2,2 mmol) en NMP (10 mL) se adicionó 1-Boc-piperazina (0,9 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (6 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo (0,6 g, 72%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 6.05-5.90 (m, 1H), 3.80-3.30 (m, 9H), 2.84 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.29-1.20 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$377. La mezcla resultante de los diasterómeros se purificó mediante HPLC con separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, Hexano/EtOH 60:40, 21 mL/min). El primer pico (RT = 3,73 min) dio el 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo (0,144 g, 24%). El segundo pico (RT = 5,66 min) dio el 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidio-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo (0,172 g, 29%). EM (APCI+)$[M+H]^+$377.

[00289] Etapa 9: A una solución de 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,144 g, 0,383 mmol) en THF (4mL) se adicionó LiOH (3M, 2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego la reacción se detuvo con HCl 2N (3 mL). Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6.,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (89 mg, 70%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 5.48 (br, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.82-3.40 (m, 9H). 2.20 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.19 (d. J = 6.8 Hz, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 335.

[00290] Etapa 10: Se trató 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-cidopenta[d]pirimi-din-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo con HCl (4M en

dioxano, 2 mL) en DCM (5 mL) durante 6 horas para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. EM (APCI+) $[M+H]^+$ 235.

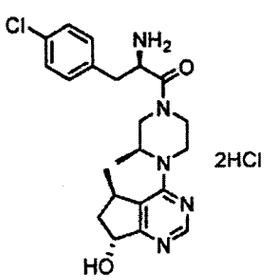
[00291] Etapa 11: se adicionó 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (1,00 g, 5,09 mmol) como una solución en 2,5 mL de THF A una solución en agitación de i-$PrNH_2$ (650 μL, 7,63 mmol) en 10 mL de THF. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche hasta estar completa según el análisis CL-EM. Se removió el solvente a presión reducida para dar 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propanoato de metilo (CL-EM (APCI+) $[M-Boc+H]^+$ 256.1, Rt: 1,97 min). el cual se redisolvió en 15 mL de DCM a temperatura ambiente. se adicionó Boc_2O (1,29 mL, 5,59 mmol) a una amina en agitación con pipeta seguido por una cantidad catalítica de (1 mg) de DMAP. La reacción se dejó agitar toda la noche hasta estar completa según el análisis CL-EM y CCD de la mezcla. La solución se concentró al vacío para dar 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo como un residuo oleoso (CL-EM (APC^+) $[M-Boc+H]^+$ 256.1, Rt: 4,13 min) el cual se redisolvió en 12,0 mL de THF y 4,0 mL de agua. La solución se trató con LiOH-H_2O (1,07 g, 25,4 mmol) y se agitó durante 4 horas hasta estar completa según el análisis CL-EM. La solución se diluyó con agua y se lavó con dietil éter (descartado). La fase acuosa se trató con una solución de HCl 1M hasta pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar ácido 3-(tert-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico como un aceite incoloro (1,04 g. 60%). CL-EM (APCI+) $[M-Boc+H]^+$ 242.0.

[00292] Etapa 12: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-7-ol (41 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-(ter-Butoxicarbonil-(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (46 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (1 mL) se adicionó HBTU (51 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopro-pil(isopropil)carbamato de tert-Butilo (58 mg, 78%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 5.11 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 13H),

2.20-2.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (m, 3H), 1.03 (m, 3H), 0.68 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$559.

[00293] Etapa 13: Tratamiento de 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirmidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato de tert-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 mL) en DCM (5 mL) durante 6 horas para dar diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona. RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.36-8.35 (m, 1H), 7.36-7.35 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.22-7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.96-3.00 (m, 12H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 6H), 1.08-0.97 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 459.

Ejemplo 2



Preparación de diclorhidrato de (R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxio-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

[00294] Etapa 1: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en $CHCl_3$ (60 mL) se adicionó MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y a esto se adicionó $Na_2S_2O_3$ (10 g) en agua (60 mL) gota a gota, seguido por Na_2CO_3 (6 g) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 200 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-óxido (1,45 g, 53%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1 H). 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 2H)$_T$ 2.44 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.37 (d. J = 7.2 Hz, 3H).

[00295] Etapa 2: Un solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-óxido (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 mL) se

calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (m, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8, 2H), 1.38 (d, J = 7.2, 1H). EM (APCI+) $[M+H]^+$227.

[00296] Etapa 3: A una solución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,75 *g,* 3,3 mmol) en NMP (10 mL) se adicionó 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (1,0 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 60 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (6 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,775 g, 60%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.60-8.59 (d, 1H), 6.07-5.89 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.22 (m. 1H), 3.02 (br, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.35-1.60 (m, 5H), 1.49 (s, 9H). 1.32-1.20 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$391. La mezcla resultante de diasterómeros se purificó mediante HPLC con separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, 15 mL/min, Hexano/EtOH50:50).El primer pico (RT=3,864min) dio 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,281 g, 36%) y el segundo pico (RT = 5,064 min) dio 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpipera-zin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,389 g, 50%).

[00297] Etapa 4: A una solución de 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-meti]piperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,281 g, 0,72 mmol) en THF (5 mL) se adicionó LiOH (3M, 2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego la reacción se detuvo con HCl 2N (3 mL). Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,206 g, 82%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (s,1H), 5.12 (m, 1H), 4.76 (br, 1H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (br, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.30-1.10 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$

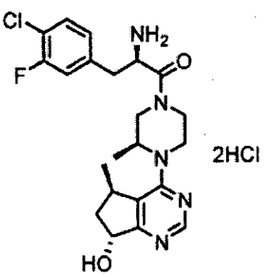
349.

[00298] Etapa 5: A una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)tert-butilo (0,106 g, 0,304 mmol) en DCM (20 mL) se adicionó HCl (4M en dioxano, 4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se removió el solvente para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,098 g, 99%). EM (APCI+) $[M+H]^+$249.

[00299] Etapa 6: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-7-ol (33 mg. 0,10 mmol) y ácido (R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-clorofeni])propanoico (31 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (1 mL) se adicionó HBTU (39 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (45 mg, 83%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H). 5.60-5.30 (m, 1H), 5.20-4.60 (m, 3H), 4.50-4.00 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 4H), 3.58-2.90 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.46-1.30 (m, 9H), 1.28-0.90 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$531.

[00300] Etapa 7: El tratamiento de (R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 mL) en DCM (5 mL) durante 6 horas dio diclorhidrato de (R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-propan-1-ona. RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.53-8.40 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 4H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1h), 3.70-3.40 (m, 5H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 3.20-0.95 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 431.

Ejemplo 3



Preparación de diclorhidrato de (R)-2-Ainino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

[00301] Etapa 1: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g. 14,8 mmol) en $CHCl_3$ (60 mL) se adicionó MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y a esto se adicionó gota a gota $Na_2S_2O_3$ (10 g) en agua (60 mL), seguido por Na_2CO_3 (6 g) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 200 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-óxido (1,45 g, 53%). RMN ^1H ($CDCl_3$. 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[00302] Etapa 2: Una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentard]pirimidina-óxido (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g. 70%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (m, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8, 2H), 1.38 (d, J = 7.2, 1H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 227.

[00303] Etapa 3: A una solución de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirirmdin-7-il acetato (0,75 g, 3,3 mmol) en NMP (10 mL) se adicionó 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (1,0 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 60 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (6 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de

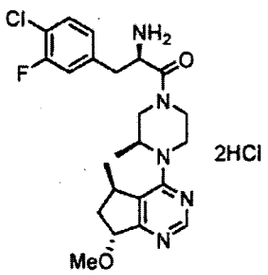
sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-Acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,775 g, 60%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.60-8.59 (d, 1H), 6.07-5.89 (m, 1H). 4.73-4.60 (m, 1H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.35-1.60 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.32-1.20 (m. 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$391. La mezcla resultante de diasterómeros se purificó mediante HPLC con separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, 15 mL/min, Hexano/EtOH 50:50). El primer pico (RT= 3,864 min) dio 4-((5R,7R)-7-Acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il}-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,281 g, 36%) y el segundo pico (RT = 5,064 min) dio 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpi-perazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,389 g. 50%). El tratamiento de 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo con HCl en dioxano (4M, 2ml) dio el diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol en rendimiento cuantitativo.

[00304] Etapa 4: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (33 mg, 0,10 mmol) y ácido (R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (33 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (1 mL) se adicionó HBTU (39 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (44 mg, 78%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ8.53 (s, 1H), 7.31-6.88 (m, 3H), 5.60-5.30 (m, 1H), 5.13 (m, 3H), 4.90-4.70 (m, 2H). 4.60-4.00 (m, 2H), 3.90-2.85 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 1.40 (m, 9H), 1.28-0.98 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 549.

[00305] Etapa 5: El tratamiento de (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metil piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 mL) en DCM (5 mL) durante 6 horas dio diclorhidrato de (R)-2-Amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-bidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona. RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.51-8.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H). 7.08-7.08 {d, J=10Hz, 1H), 6.95-6.93

(d, J=8.4Hz, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H). 3.75-3.50 (m, 5H), 3.20-2.97 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H).1.14-1.12 (d, J - 6.4 Hz, 3H), 0.98-0.96 (d. J = 6.8 Hz, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$449.

Ejemplo 4



Preparación de diclorhidrato de (R)-2-Amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

[00306] Etapa 1: A una solución de metil 2-(ter-butoxicarbonil)-2-(dimetoxifosforil)-acetato (5,00 g, 16,8 mmol) a 0°C en DCM (70 mL) se adicionó 1,1,3,3-Tetrametilguanidina (2,11 ml, 16,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se adicionó una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (2,67 g, 16,8 mmol) en DCM (10 mL) por medio de jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se llevó a temperatura ambiente y se agitó por otra hora. se adicionó H_2O, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. Los sólidos resultantes fueron recristalizados a partir de IPA para dar (Z)- 2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de metilo (3,76 g. 67,8% rendimiento) como un polvo blanco (2 gotas). CL-EM ($APCI^-$) m/z 328 $[M-H]^-$.

[00307] Etapa 2: (Z)-2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de metilo (200 mg) y ca. Rh-(R,R)-[Et-DuPhos(COD)]OTf (4 mg) en MeOH:AcOEt 1:1 (3 mL; desgasificados 1 h con N; antes de usar) se disolvió en 8 tubos de reacción Argonaut Endeavor™. Las mezclas de reacción se vertió en el Endeavor™ bajo atmósfera de 40 psi H_2 y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Todas las mezclas de reacción se combinaron y concentraron para dar 2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo (1,52 g, 94,4% rendimiento) como un sólido amarillo pálido, el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente Etapa.

[00308] Etapa 3: A una solución de (R)-metil 2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-

3-fluorofenil)propanoato (1,646 g, 4,961 mmol) en 1:1 THF:H_2O (26 mL) se adicionó LiOH-H_2O (0,6246 g, 14,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se diluyó con H_2O y se lavó con AcOEt. La fase acuosa se acidificó entonces con $KHSO_4$ sólido y se extrajo con DCM Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron, concentraron, y luego se re-concentraron a partir de DCM/hexanos para dar ácido (R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-propanoico (1,31 g, 83,10% rendimiento) como un polvo blanco. CL-EM (APCI) m/z 316 $[M-H]^-$.

[00309] Etapa 4: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en $CHCl_3$ (60 mL) se adicionó MCPBA (8,30 g. 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y a esto se adicionó gota a gota $Na_2S_2O_3$ (10 g) en agua (60 mL), seguido por Na_2CO_3 (6 g) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 200 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-óxido (1,45 g, 53%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 3.50 (m. 1H), 3.20 (m, 2H), 2.44 (m. 1H), 1,90 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[00310] Etapa 5: Una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-óxido (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (m, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H). 3.60-3.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H). 2.15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8, 2H), 1.38 (d, J = 7.2, 1H). EM (APCI+) $[M+H]^+$227.

[00311] Etapa 6: A una solución de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-il acetato (0,75 g, 3,3 mmol) en NMP (10 mL) se adicionó a 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (1,0 g. 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 60 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (6 x 100 mL). La fase orgánica se

secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-Acetoxi-5-meti)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,775 g, 60%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.60-8.59 (d, 1H), 6.07-5.89 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.35-1.60 (m, 5H), 1.49 (s, 9H). 1.32-1.20 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$391. La mezcla resultante de diasterómeros se purificó mediante HPLC con separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, 15 mL/min, Hexano/EtOH 50:50). El primer pico (RT= 3,864 min) dio 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pi-rimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,281 g, 36%) y el segundo pico (RT = 5,064 min) dio 4-((5R,7S)-7-Acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piriraidin-4-il)-3-metilpi-perazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,389 g. 50%).

[00312] Etapa 7: A una solución de 4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,098 g, 0,28 mmol) en THF (10 mL) se adicionaron NaH (60%, 50 mg, 1,25 mmol) y MeI (0,08 mL, 1,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se removió y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,056 g, 55%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ8.56 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.55 (s. 3H), 3.54-2.90 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.24 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.13 (d. J = 7.2 Hz, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$363.

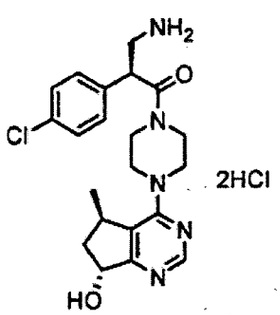
[00313] Etapa 8: El tratamiento de 4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo con HCl (en dioxano 4M, 4 mL) en DCM (20 mL) durante 10 horas dio diclorhidrato de (5R,7R)-7-Metoxi-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidina. EM (APCI+) $[M+H]^+$263.

[00314] Etapa 9: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-7-Metoxi-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (52 mg, 0,16 mmol) y ácido (R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (49 mg, 0,16 mmol) en DCM (20 mL) y trietilamina (2 mL) se adicionó HBTU (59 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se

removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-Metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metil piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (70 mg, 80%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05-6.90 (m. 2H), 5.40-5.05 (m, 1H), 4.90-4.30 (m, 4H), 4.10-3.60 (m, 3H), 3.55 (s. 3H), 3.53-2.82 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (m, 1H). 1.42 (m, 9H), 1.30-1.00 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 563.

[00315] Etapa 10: El tratamiento de (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piriniidin-4-il)-3-metil piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 mL) en DCM (10 mL) durante 10 horas dio diclorhidrato de (R)-2-Amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona. RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.51-8.40 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H). 7.10-7.00 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H). 3.75-3.50 (m, 4H). 3.37 (s, 3H), 3.20-2.97 (m. 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H). 1.25-0.95 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 463.

Ejemplo 5



Preparación de diclorhidrato de (S)-3-Amino-2-(4-clorofenin-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[00316] Etapa 1: A balón de fondo redondo de 1L se adicionaron (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), anhidro $NaHCO_3$ (12,5 g) y éter anhidro (500 mL). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionó bromo (25,62 mL. 0,5 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se adicionó cuidadosamente a NaOEt (21%. 412 mL, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se adicionó 1 L de HCl 5% y 300 mL de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 mL). Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se adicionó a una solución tibia de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 mL), y luego se adicionó etanol en ebullición (300 mL) para dar una solución clara. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se trató con 1 L de agua y 300 mL de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante destilación al vacío (73-76 °C a 0,8 mm Hg) para dar 2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (63 g, 64%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ4.13 (m, 2H), 3.38 (d, J = 16 Hz, 0.5H), 2.93 (m, 0.5H), 2.50-2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.76 (m. 1H), 1.23 (m,6H), 1.05 (m, 6H).

[00317] Etapa 2: 2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato (24 g, 0,122 mol) de (2R)-Etilo en acetato de etilo (100 mL) se enfrió a -68 °C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó Oxígeno ozonizado (5-7 ft^3h^{-1} de O_2) a través de la solución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se mezcló con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se removió al vacío y el residuo se disolvió en 150 mL de ácido acético y se enfrió con hielo, y se adicionó polvo de zinc (45 g). La solución se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2N (1,3 L) y $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 mL). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 96%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.21 (m, 2H), 2.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.23 (m, 3H).

[00318] Etapa 3: A una solución de una mezcla de (2R)-Etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (20 g, 117,5 mmol) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmol) en etanol (100 mL) se adicionó KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, se removió el solvente y el residuo se neutralizó con concentrado HCl (12 mL) a 0 °C y luego se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en 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.

[00319] Etapa 4: A una suspensión de (R)-2-Mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g. 65,8 mmol) en agua destilada (100 mL) se adicionó Niquel Raney (15 g) y NH_4OH (20 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas, luego se filtró, y 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.

[00320] Etapa 5: Una mezcla de (R)-5-Metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se mantuvo a reflujo durante 5 minutos. El exceso de $POCl_3$ se removió al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). Se adicionó entonces la mezcla a $NaHCO_3$ saturado (200 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 <m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.47 (m, 3H).

[00321] Etapa 6: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[dlpirimidina (2,5 g. 14,8 mmol) en $CHCl_3$ (60 mL) se adicionó MCPBA (8,30 g. 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y a lo anterior se adicionó gota a gota $Na_2S_2O_3$ (10 g) en agua (60 mL), seguido por Na_2CO_3 (6 g) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 200 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-óxido (1,45 g, 53%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.90 (m. 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[00322] Etapa 7: Una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-óxido (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (m, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8, 2H), 1.38

(d, J = 7.2, 1H). EM (APCI+) $[M+H]^+$227.

[00323] Etapa 8: A una solución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,5 g. 2,2 mmol) en NMP (10 mL) se adicionó 1-Boc-piperazina (0,9 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C por 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (6 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-acetoxi-5-meti)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,6 g. 72%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 6.05-5.90 (m, 1H), 3.80-3.30(m, 9H), 2.84(m,1H), 2.20- (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1,29-1.20 (m, 3H). EM (APCI+) $[M-H]^+$377. La mezcla de diasterómeros resultante se purificó mediante HPLC con separación quiral (Chiralcel columna ODH, 250 x 20 mm, Hexano/EtOH 60:40, 21 mL/min). El primer pico (RT= 3,73min) dio 4-((5R,7R)-7-Acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,144 g, 24%). El segundo pico (RT = 5,66 min) dio 4-((5R,7S)-7-Acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,172 g, 29%). EM (APCI+) $[M+H]^+$377.

[00324] Etapa 9: A una solución de 4-((5R,7R)-7-Acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,144 g, 0,383 mmol) en THF(4mL) se adicionó LiOH (3M. 2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego la reacción se detuvo con HCl 2N (3 mL). Se removió el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-3-carboxilato de tert-butilo(89 mg, 70%). %). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (s. 1H), 5.48 (br, 1H), 5.14 (m,1H), 3.82-3.40 (m, 9H), 2.20 (m, 2H), 1.49 (s. 9H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (APCI) $[M+H]^+$ 335.

[00325] Etapa 10: 4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se trató con HCl (4M en dioxano, 2 mL) en DCM (5 mL) durante 6 horas para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. EM (APCI+) $[M+H]^+$235.

[00326] Etapa 11: Se disolvió 2,4-dimetoxibencilcarbamato de tert-butilo (3,96 g. 14,8 mmol) en THF (74 mL) y se enfrió a -78°C. La solución se trató con butil litio (7,44 mL, 16,3 mmol) gota a gota por un período de cinco minutos para dar una solución amarillo pálido. La solución se agitó durante 15 minutos antes de adicionar cloro(metoxi)metano (1,35 mL, 17,8 mmol) gota a gota (neto). La reacción se agitó a -78°C por 10 minutos, luego se llevó lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío para dar un gel amarillo que se fraccionó entre una solución medio-saturada de NH_4Cl y éter. La fase acuosa se extrajo una vez, y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El espectro de RMN ^1H soportan el producto casi puro deseado (>90%) 2.4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de tert-butilo (4,81 g. 104% rendimiento) como un aceite amarillo pálido el cual se usó sin purificación adicional.

[00327] Etapa 12: Se disolvió (R)-4-Bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3,00 g, 9,10 mmol) en DCM (91 mL) y se enfrió a -78 °C. Se adicionó una solución de tolueno 1M en TiCl4 (11,4 mL, 11,4 mmol) a la solución seguido por DIEA (1,66 mL, 9,55 mmol) para dar una reacción púrpura oscuro. Se agitó durante 15 minutos antes de adicionar 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbarmato de tert-butilo (3,40 g, 10,9 mmol) como una solución en DCM (10 mL) gota a gota. La reacción se dejó agitar durante 15 minutos a -78°C, luego se permitió que llegara a -18°C en un baño de salmuera-hielo por una hora. Esta reacción se llevó lentamente a 0°C por un período de 2,5 horas. La reacción se detuvo entonces con la adición de NH_4Cl saturado (100 mL). Las capas fueron separadas, y las capas orgánicas se extrajeron una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografia (gel de sílice eluido con hexanos:acetato de etilo 4:1) para dar el material puro como un aceite incoloro 2,4-dimetoxibencil((S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil)carbamato de tert-butilo (4,07g, 73,5% rendimiento).Este 2,4-dimetoxibencil((S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil}-3-oxopro-pil)carbamato de tert-butilo (680 mg, 1,12 mmol) se disolvió en DCM (10,6 mL) y agua (560 μL;DCM:agua 19:1) a temperatura ambiente. La solución se trató con DDQ (380 mg, 1.67 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante un día para dar la reacción completa según el análisis CCD y CL-EM. La reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con

una solución $NaHCO_3$ medio saturada. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluido con hexanos:acetato de etilo 9:1) para dar una mezcla del bi-producto aldehído y (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de tert-butilo (no separables) como un aceite amarillo pálido (masa combinada 729 mg). CL/EM (APCI+) m/z 359.1 $[M\text{-}BOC+H]^+$.

[00328] Etapa 13: Se adicionó H_2O_2 35% (0,240 mL, 2,91 mmol) a una solución de $LiOH\text{-}H_2O$ (0,0978 g, 2,33 mmol) en $THF:H_2O$ 2:1 (33 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, y luego se enfrió a 0 °C. Una solución que contiene una mezcla de (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopro-pilcarbamato de tert-butilo (0,535 g. 1,17 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,194 g. 1,17 mmol) en THF (7 mL) se adicionó gota a gota con embudo de adición. El baño de hielo se dejó calentar lentamente, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C, y se adicionó Na_2SO_3 1M (7 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue luego transferida a un embudo de separación y se lavó con éter (3 X). La fase acuosa fue acidificada con $KHSO_4$(s), y la mezcla se extrajo con DCM (2 X). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para dar ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 94,2% rendimiento) como un residuo blanco. CL/EM (APCI+) m/z 200 $[M\text{-}BOC+H]^+$,

[00329] Etapa 14: Se adicionó HCl 4M /dioxano (5,49 mL 22,0 mmol) a una solución de ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 1,10 mmol) en dioxano:DCM 2:1 (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (16 horas), después de lo cual se concentró a 1/3 del volumen. La mezcla nubosa resultante se diluyó con éter, y la mezcla se concentró nuevamente a 1/3 del volumen. La mezcla se diluyó nuevamente con éter (20 mL), y los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de tamaño mediano de arcilla con presión de nitrógeno, se enjuagaron con éter (5 x 10mL), se secaron bajo presión de nitrógeno, y se secaron al vacío para dar clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 76.8% rendimiento) como un polvo blanco. HPLC >99 % área puro. CL/EM (APCI+) m/z 200.

[00330] Etapa 15: Se adicionó Boc_2O (0,368 g; 1,69 mmol) a una solución de clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g. 0,843 mmol) e hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato (0,382 g, 2,11 mmol) en MeCN:H_2O 10:1 (7,7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente (12 horas), después de lo cual el MeCN se removió en un evaporador rotatorio. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con éter (2 X). La capa acuosa se acidificó con $KHSO_4$(s), la mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para dar ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,229 g, rendimiento 90,6%) como espuma. HPLC >99 % área pura. CL/EM (APCI+) m/z 200 $[M\text{-}BOC+H]^+$.

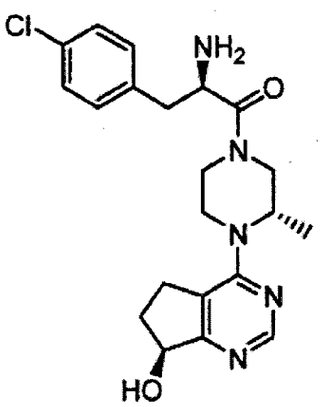
[00331] Etapa 16: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-7-ol (88 mg, 0,29 mmol) y ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (86 mg. 0,29 mmol) en DCM (10 mL) y diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,3 mmol) se adicionó HBTU (110 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (6 x 50ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de tert-butilo (116 mg, 78%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (s. 1H), 7.34-7.20 (rn, 4H). 5.15-5.09 (m. 2H). 4.15-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H). 3.78-3.38 (m, 7H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.14-1.12 (d, J=7.2Hz, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$516.

[00332] Etapa 17: Tratamiento de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de tert-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 mL) en DCM (5 mL) durante 6 horas para dar (S)-3-Amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona diclorhidrato. ^1H RMN (D_2O, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23-7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.64 (s, 9H). 4.31-4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.70-3.20 (m, 10H). 2.23-2.17 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.98-0.96 (d, J = 6.8 Hz,2H). EM (APCI+)$[M+H]^+$ 416.

[00333] Los siguientes compuestos también han sido preparados de acuerdo

con los métodos descritos arriba a menos que se indique de otra manera.

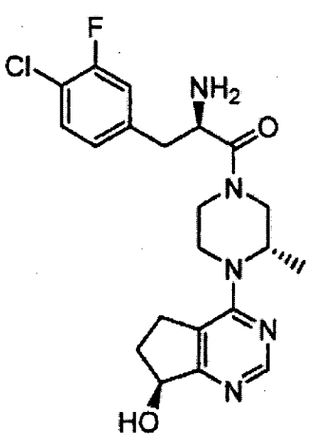
Ejemplo 6



(R)-2-Amino-3-(4-clorofenil-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

[00334] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.60-8.40 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 4H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.00-2.90 (m, 14H), 2.52-2.40 (m. 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$416.

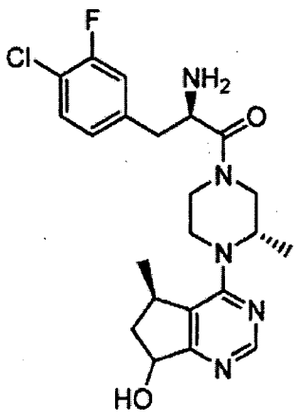
Ejemplo 7



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

[00335] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.55-8.40 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 3H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.00-2.90 (m, 14H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$434.

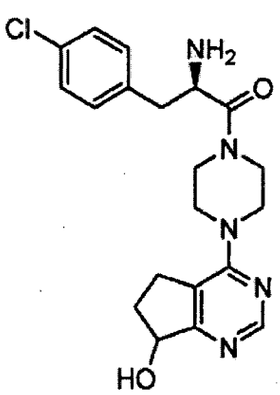
Ejemplo 8



(2R)-2-Amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3S)-4-((5R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

[00336] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.52-8.50 (m. 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 2H). 5.15-5.10 (m, 1H), 4.22-4.10 (m. 1H), 3.90-3.00 (m, 9H), 2.49-2.30 (m 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.18-0.95 (m. 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$448.

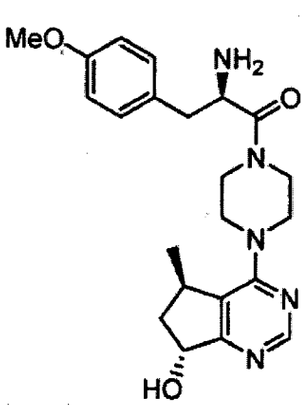
Ejemplo 9



(2R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[00337] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.31-7.10 (m, 4H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.82-2.90 (m, 12H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.90-1.80 (m. 1H), 1.17-1.10 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$402.

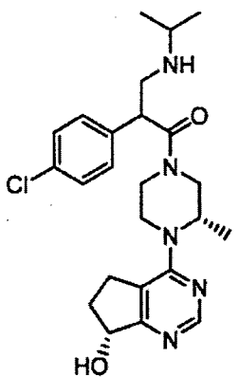
Ejemplo 10



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

[00338] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H). 7.17-7.10 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.80-2.90 (m, 11H), 2.68 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H). 1.04-1.00 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$412.

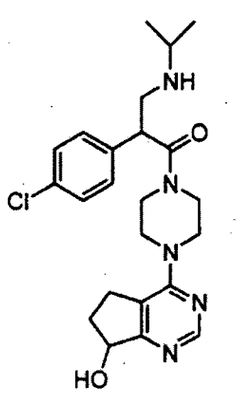
Ejemplo 11



2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpi-perazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

[00339] ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ 8.40-8.25 (m, 1H), 7.45-7.10 (m, 4H), 5.25-5.10 (m, 1H). 4.40-4.19 (m, 1H), 3.80-2.80 (m, 12H), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H). 1.22-1.10 (m, 9H). EM (APCI+) $[M+H]^+$458.

Ejemplo 12



Preparación de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

[00340] Etapa 1: A una solución de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (40 g. 281 mmol) y tiourea (21 g, 281 mmol) en etanol (200 ml) se adicionó KOH (20 g, 356 mmol) en agua (120 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 horas. Se removió el solvente y el residuo se detuvo con HCl concentrado (25 mL) El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 2-Mercapto-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12,5 g, 26%). EM (APCI+) $[M+H]^+$168.

[00341] Etapa 2: A una solución de 2-Mercapto-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12,2 g, 72,5 mmol) en agua (200 ml) se adicionó Ni Raney (8 g, suspensión en agua), seguido por una solución concentrada de amoníaco (27 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 6 horas. El catalizador se filtró. Se removió el solvente al vacío para dar 6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,87 g, 99%). RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.64 (m, 1H).

[00342] Etapa 3: A una solución de 6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,87g; 72,5 mmol) en DCE (200 ml) se adicionó DIEA (15 mL, 86,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se adicionó lentamente $POCl_3$ (15 mL, 163,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se mantuvo a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se removió el solvente y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ (200 ml). La mezcla se basificó mediante la adición de amoníaco acuoso concentrado enfriado en hielo (15 mL). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con $CHCl_3$ (3 x 100 mL). La fase orgánica se combinó, secó y concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) para dar 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (5,7 g, 51%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.23-2.14 (m, 2H).

[00343] Etapa 4: A una solución de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (5,69 g, 36,8 mmol) en cloroformo (200 mL) se adicionó MCPBA (19g, 84,8mmol) en cloroformo (50 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar con hielo, la mezcla se detuvo con $Na_2S_2O_3$ (27,5 g) en agua (110 mL) gota a gota y seguido por Na_2CO_3 (14 g) en agua (52 mL) gota a gota. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3x200mL). La fase orgánica se secó y se concentró a baja temperatura (< 25 °C). El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina 1-óxido (2,93 g, 47%). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 171.

[00344] Etapa 5: Se adicionó la solución de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina 1-óxido (2,93 g, 17.2 mmol) en anhídrido acético (50 mL) gota a gota al anhídrido acético (50 mL) a 50 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se removió el solvente y el

residuo se trató con tolueno y hexanos (1:1, 200 mL). La mezcla se agitó y luego se removió el solvente. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1-3:1) para dar acetato de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (2,3 g, 63%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H).

[00345] Etapa 6: A una solución de acetato 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,15 g, 5,4 mmol) en NMP (4 mL) y TEA (0,5 mL) se adicionó 1-Boc-piperazina (1,05 g. 5,64 mmol). La mezcla se colocó en un microondas a 100 °C durante 30 minutos y luego se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (6 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1-1:1) para dar 4-(7-acetoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (1,47 g, 75%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 5.99-5.96 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 363.

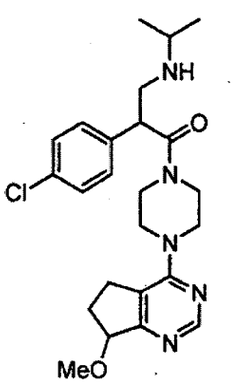
[00346] Etapa 7: A una solución de 4-(7-Acetoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenla[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,43 g, 1,2 mmol) en THF (15 mL) se adicionó LiOH (3M, 6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se detuvo con HCl 2N (9 mL) y luego se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar 4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,37 g, 97%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.56-3.45 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 321.

[00347] Etapa 8: A una solución de 4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,37 g, 1,2 mmol) en DCM (20 mL) se adicionó HCl en dioxano (4M, 5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se removió para dar diclorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,25 g, 98%). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 221.

[00348] Etapa 9: A una solución de diclorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (40 mg. 0,14 mmol) en DCM (20 mL) y TEA (2 mL) se adicionó ácido 3-(ter-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (47 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 2-(4-clorofenil)-3-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de tert-butilo (49 mg, 66%). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 544.

[00349] Etapa 11: A una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-i])piperazin-1-i])-3-oxopropil(isopropil) carbamato de tert-butilo (49 mg, 0,09 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó HCl en dioxano (4M, 2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se removió el solvente para dar diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (46 mg, 99%). RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 7.37-7.34 (m. 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.10-3.00 (m, 12H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$444.

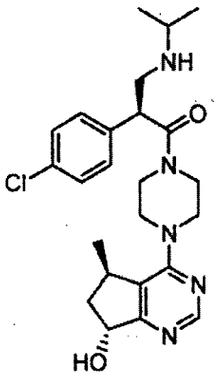
Ejemplo 13



2-(4-clorofenil)--3-(isoporpilamino)-1-(4-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)- propan-1-ona

[00350] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.90-4.85 (m. 1H). 4.30-4.28 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.58-3.18 (m, 7H), 3.15-2.80 (2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.95-1.83 (M, 1H). 1.20-1.14 (m, 6H). MS (APCI+) $[M+H]^+$458.

Ejemplo 14



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

[00341] Etapa 1: Se enfrió pulegonato de etilo (130 g, 662 mmol) en AcOEt (900 mL) a -78°C usando un baño de hielo seco-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonólisis hasta que la reacción se tornó color purpura.. En este punto, la generación de ozono cesó, y la reacción se removió del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se tornó amarilla. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 mL). La solución se enfrió a 0°C, y se adicionó polvo de Zn (65 g, 993 mmol) en porciones durante 30 minutos. La reacción se dejó agitar durante 2 horas, y en este punto la mezcla de reacción se filtró a través de una esponja de celita para remover el polvo de zinc. El ácido acético se neutralizó a pH 7 con NaOH y $NaHCO_3$ acuosos y se extrajo con éter (3 x 800 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con salmuera, $MgSO_4$ y se concentraron para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-Etilo como un liquido café (107g, 95%).

[00352] Etapa 2: Se adicionó acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) a una solución 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-Etilo (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después de lo cual la reacción estaba completa a juzgar por los análisis CCD y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para remover el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H_2O, una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), filtró, y concentró para dar 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, 97% rendimiento) como un aceite naranja. CL/EM (APCI+) m/z 170$[M+H]^+$.

[00353] Etapa 3: Una solución que contenía 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato de amonio (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 mL 7640,19 mmol) se calentó

a una temperatura interna de 150°C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y transferida a un balón de cuello único de 2L. Entonces el exceso de formamidina se removió por destilación en alto vacío. Una vez que la formamidina cesó su emisión, el aceite remanente en el mismo recipiente se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite café resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y esta solución se adicionó usando un embudo de decantación a la solución en agitación de éter (ca. 5 vol de éter vs. solución DCM), causando la precipitación de un sólido café. Este precipitado café se removió mediante filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado que se enjuagó con éter. El filtrado se concentró, la trituración de éter se repitió dos veces más y luego se secaron en alto vacío para dar (R)-5-Metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, 65,00% rendimiento) como un sólido café. CL/EM (APCI-) m/z 149.2.

[00354] Etapa 4: Se adicionó $POCl_3$ puro (463,9 ml, 5067 mmol) lentamente con ayuda de 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 mmol) en DCE (1,2 L). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo y se agitó durante 70 minutos. La reacción se completó según se determinó mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se detuvo la reacción del exceso de $POCl_3$ en 4 porciones como sigue: La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se decantó en un matraz con hielo y $NaHCO_3$ saturado enfriado en un baño de hielo. Luego de completar la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla se agitó 30 minutos para asegurar la completa destrucción de $POCl_3$ antes de transferir a un embudo de separación. La mezcla se transfirió al embudo de separación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó en gel de sílice como sigue: gel de sílice (1 kg) se suspendió en 9:1 hexano:acetato de etilo en un embudo de vidrio sinterizado de 3L, sílica empacada al vacío, tapada con arena. El producto crudo se cargó con una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto se eluyó usando un matraz con desprendimiento lateral de 1L al vacío. Los subproductos con alto Rf eluyeron primero, luego (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, 61,09% rendimiento) como un aceite café. Se adicionaron trietilamina (93,0 ml, 534 mmol) y piperazin-

1-carboxilato de tert-butilo (34,8 g, 187 mmol) a una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30,0 g, 178 mmol) en n-BuOH (250 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante toda la noche (17 horas), después de lo cual se concentró en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H_2O, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El aceite café resultante se purificó en gel de sílice eluyendo primero con hexanos:acetato de etilo 2:1 hasta que el producto eluyó en forma limpia, luego un gradiente de 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)-tert-butilo (42,0 g, 74,1% rendimiento) como un polvo beige. CL/EM(APCI+) m/z 319.1 $[M+H]^+$.

[00355] Etapa 5: Se adicionó MCPBA sólido 77% max. (23,9 g, 107 mmol) en porciones a una solución a 0°C de 4-(5-metil-6,7-dmidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (20,0 g, 62,8 mmol) en $CHCl_3$ (310 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, luego se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. El HPLC se veía similar después de 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, luego se adicionaron $NaHCO_3$ (13,2 g, 157 mmol) 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 a 0°C, y se adicionó una solución de $Na_2S_2O_3$ (29,8 g, 188 mmol) en H_2O (50 mL) gota a gota por medio de un embudo de adición. Esto fue seguido por una solución de Na_2CO_3 (24,6 g, 232 mmol) en H_2O (70 mL) adicionada con embudo de adición (la mezcla se torna homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego la mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 150 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para dar el N-óxido. CL/EM (APCI+) m/z 335.1 $[M+H]^+$.

[00356] Etapa 6: Se adicionó Ac_2O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido (21,0 g, 62,8 mmol) de la Etapa 5. La mezcla de reacción se calentó bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de arena a 90°C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético se removió en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se disolvió en DCM, el cual se vertió 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)-tert-butilo (23,6g. 100%) como una espuma café.

CL/EM (APCI+) m/z 377.1 $[M+H]^+$.

[00357] Etapa 7: Se adicionó LiOH-H_2O (6,577 g, 156,7 mmol) 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)-tert-butilo (23,6 g, 62,69 mmol) en THF:H_2O 2:1 (320 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y luego se llevó a temperatura ambiente. La CL/EM fue igual a las 3 y 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y luego se adicionó NH_4Cl saturado a la mezcla. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y la mayor parte del THF se removió en un evaporador rotatorio. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 X 250 mL) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo fue mezclado con Biotage 65M: DCM:acetato de etilo 4:1, luego un gradiente de DCM:acetato de etilo 1:1 a 1:4. Una vez que el producto se eluyó, el acetato de etilo se enjuagó a través de la columna. Luego DCM:MeOH 30:1 eluyó el resto del producto (8,83 g). Las fracciones mezcladas fueron nuevamente enjuagadas con Biotage 40M usando las mismas condiciones para dar otros 2,99 g que dieron un rendimiento combinado de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-cidopento[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-tert-butilo (11,82 g. 56,38% rendimiento) como una espuma café. CL/EM (APCI+) m/z 335.1 $[M+H]^+$.

[00358] Etapa 8: Una solución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 mL) se adicionó gota a gota con embudo de adición a una solución a -78°C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) en DCM (150 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos, y luego se adicionó una solución de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-tert-butilo (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (80 mL) lentamente con embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a -78°C, después de lo cual se adicionó trietilamina pura (18,0 ml, 129 mmol) a la mezcla. Se dejó que la mezcla llegara a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 30 minutos. Se adicionó H_2O. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 200 mL) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó en gel de sílice (Biotage 65M); la columna se mezcló con DCM:AcOEt 4:1 ca. 800 mL, luego se empleó un gradiente de 1:1 de DCM:acetato de etilo hasta que el producto eluyó, luego DCM:AcOEt 1:4 eluyó el producto para dar 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (7,5 g, 82,3% rendimiento) como una espuma café. La espuma se concentró (3 X) a partir de DCM/hexanos, dando una espuma café claro. HPLC

>95% área. CL/EM (APCI+) m/z 333 $[M+H]^+$.

[00359] Etapa 9: Se adicionaron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol; desgasificada con nitrógeno 30 minutos antes de usar) y ácido formico (1,36 ml, 36,1 mmol; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de usar) a una solución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-i])piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 mL; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de usar). La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se adicionó un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La reacción se agitó bajo presión positiva de nitrógeno durante toda la noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó en alto vacío. El material impuro se enjuagó en Biotage 65M cargado DCM:acetato de etilo 1:1 500 mL enjuagado, luego DCM:acetato de etilo 1:4 hasta que salió el producto (segunda mancha), luego un gradiente a acetato de etilo puro, luego DCM:MeOH 25:1 eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. 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 tert-butilo (mayoritario) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (minoritario) (9,35 g. 95,3% rendimiento) como una espuma beige. CL/EM (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$) muestra 88% por la intregación de carbinol metilo.

[00360] Etapa 10: se adicionó cloruro de 4-Nitrobenzoilo (4,27 g, 23,0 mmol) 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 tert-butilo (7,0 g. 20,9 mmol) y trietilamina (4,38 mL 31,4 mmol) en DCM (110 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual se adicionó $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se agitó 10 minutos, y luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se enjuagó en Biotage 65M (3:1 hexanos:acetato de etilo cargado crudo, luego hexanos:acetato de etilo 2:1 eluyó 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo y algunas fracciones mezcladas). Luego se eluyó 4-((5R.7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo usando hexanos:acetato de etilo1:2. Las fracciones con productos se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 4-

((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (8,55 g, 84,5% rendimiento) como una espuma amarilla. CL/EM (APCI+) m/z 484 $[M+H]^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$) muestra un diasterómero único). Las fracciones con el otro diasterómero se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-]carboxilato de tert-butilo (0,356 g, 3,52% rendimiento) como una espuma café. CL/EM (APCI+) m/z 484 $[M+H]^+$.

[00361] Etapa 11: Se adicionó $LiOH-H_2O$ (0,499 g, 11,9 mmol) a una solución a 0°C de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (2,30 g, 4,76 mmol) en THF:H_2O 2:1 (40 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por durante 1 hora. El THF se removió en un evaporador rotatorio, se adicionó $NaHCO_3$ saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1 X) con $NaHCO_3$ saturado, se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (1,59 g. 100,0% rendimiento) como una espuma amarilla. El HPLC después del proceso mostró el producto puro >98 % área. CL/EM (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$. Se preparó 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo usando un método análogo.

[00362] Etapa 12: Se adicionó HCl 4M /dioxano (11,2 ml 44,9 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0,600 g. 1,79 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante toda la noche (20 horas). La mezcla se concentró a sequedad se secó en alto vacío. El producto crudo se suspendió en éter, se sometió a sonicación, y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo mediano de vidrio sinterizado con presión de nitrógeno, se enjuagaron con éter, se secaron bajo presión de nitrógeno, y se secaron además en una línea de alto vacío para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, 79,8% rendimiento) como un polvo amarillo. CL/EM (APCI+) m/z 235. Se preparó diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol usando un método análogo.

[00363] Etapa 13: Se disolvieron/suspendieron 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 mL) y se trataron con NaOMe (537 mg, 9,94 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que el análisis por CCD indicó que la reacción fue completa. La reacción se vertió en hielo-agua fría (700 mL; emulsión blanca) y se neutralizó con la adición de una solución de HCl 1M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X), y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 X), salmuera (1 X}, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El residuo fue se cargó en un filtro grande con gel de sílice y eluido con hexanos:acetato de etilo 9:1 hasta que se recolectaron el material de partida/olefina. El tapón fue luego eluido con hexanos:acetato de etilo 1:1 hasta que el producto puro deseado se eluyó completamente. Las fracciones puras concentradas produjeron 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo como un aceite incoloro (39,4g, 92%).

[00364] Etapa 14: Se disolvió 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 mL) y se trató con TEA (64,0 mL. 459 mmol). La solución se enfrió a 0°C y lentamente se trató con MsCl (15,6 mL. 202 mmol), luego se dejó agitar durante 30 minutos hasta que la reacción estuvo completa según el análisis por CCD. La solución se repartió con una solución de HCl 1N, y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez más con HCl 1N, se separaron, se lavaron con una solución se diluida de $NaHCO_3$, y se separaron. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite naranja. El residuo se cargó en un embudo grande de vidrio sinterizado con un tapón de gel de sílice y se eluyó con hexanos:etil aceto 9:1 para dar el producto puro deseado según el CCD. Las fracciones puras concentradas produjeron 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo como un aceite incoloro (30,8 g, 85%). El 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) se adicionó como una solución en THF (1,35 mL) a una solución en agitación de i-$PrNH_2$ (217 μL, 2,54 mmol) en THF (5,0 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche hasta completarse según el análisis CL-EM. Se adicionó con pipeta Boc_2O (584 μL, 2,54 mmol) a la amina en agitación. La reacción se dejó agitar toda la noche hasta completarse según el análisis CL-EM y CCD de la mezcla. La solución se concentró al vacío para dar 3-(tert-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo como un aceite incoloro (854 mg, 94%). CL/EM (APCI+) m/z 256.1 [M-

Boc]$^+$.

[00365] Etapa 15: se disolvió 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (133 g, 374 mmol) en THF (1,0 L) y se trató con KOTMS (56,0 g, 392 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar toda la noche hasta completarse según el análisis CL-EM del producto crudo. La mezcla se concentró al vacío para dar una espuma húmeda, que se dejó secar al vacío durante toda la noche para dar 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio como un sólido blanco (148,7 g, 105%). CL/EM (APCI+) m/z 242.1 [M-Boc-K]$^+$.

[00366] Etapa 16: Se disolvió 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino}-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (77,2 g, 203 mmol) en THF (515 mL) y se trató con cloruro de pivaloilo (26,3 mL, 213 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 3 horas para formar el anhídrido mezclado. Se disolvió (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (46,1 g, 260 mmol) en THF (600 mL) y se enfrió a -78°C en un recipiente separado. La solución se trató con n-BuLi (102 mL de una solución 2.50 M en hexanos, 254 mmol) y se dejó agitar durante una hora. Se adicionó la solución de anhídrido preparada a Li-oxazolidinona en agitación, via cánula. La mezcla se llevó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo con la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, luego se repartió entre más agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo varias veces, y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó/separó (diasterómeros) vía cromatografía (gel de sílice eluido con hexanos:acetato de etilo 4:1) para dar los diasterómeros completamente separados como aceites viscosos: (R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil-(isopro-pil)carbamato de tert-butilo (12,16 g, 24% basado en 1/2 de ácido racemato) y (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de tert-butilo (39,14 g, 77% basado en 1/2 de ácido racemato). CL/EM (APCI+) m/z 401.2 [M-Boc]$^+$.

[00367] Etapa 17: Se adicionó LiOH-H_2O (168 mg, 4,00 mmol) a una solución en agitación de THF (30 mL) y agua (15 mL) a temperatura ambiente hasta que estuvo disuelto. La mezcla se trató con peróxido de hidrógeno (658 μL de una solución 35% humedad. en agua, 8,00 mmol) y se dejó en agitación a temperatura

ambiente durante 10 minutos. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y se adicionó (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil-(isopropil)carbamato de tert-butilo (1,00 g, 2,00 mmol) gota a gota con un embudo de adición como una solución en THF (15 mL) durante 10 minutos. La mezcla se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente hasta estar completa según el análisis CL-EM del producto crudo. La reacción se enfrió a 0°C, y luego se trató con Na_2SO_3 1M (9,00 mL) con un embudo de adición por un periodo de 10 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla se llevó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró para remover el THF y luego se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (descartado). La fase acuosa fue repartió con acetato de etilo, luego se trató gota a gota mientras se agitaba con HCl 1M hasta que se alcanzó pH 2-3. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto oleoso incoloro se secó a alto vacío durante una hora para dar ácido (S)-3-(tert-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico como un aceite/espuma viscoso (685 mg. 100%). CL/EM (APCI+) m/z 242.1 $[M\text{-}Boc]^+$.

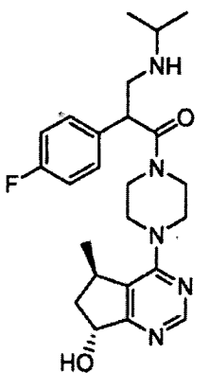
[00368] Etapa 18: Una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-7-ol (2,92 g. 9,51 mmol) y ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (3,25 g, 9,51 mmol) en DCM (40 mL) y DIEA (5,0 mL, 28,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se adicionó HBTU (3,61g, 9,51 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 mL) y se lavó con agua (6 X 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt-DCM/MeOH (20:1) para dar (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopro-pil(isopropil)carbamato de tert-butilo (3,68g, 69%.) CL/EM (APCI+) m/z 558.2 $[M+H]^+$.

[00369] Etapa 19: Se disolvió (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de tert-butilo (2,50 g, 4,48 mmol) en dioxano (22,4 mL) y se trató con HCl 4M en dioxano (22,4 mL, 89,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó agitar toda la noche hasta completarse

según el análisis CL-EM del producto crudo. La solución se concentró al vacío para dar un gel que se disolvió en una cantidad mínima de metanol (10 mL). La solución se transfirió con pipeta a éter en agitación (300 mL) para dar un precipitado blanco del producto deseado. En la mitad de la adición el precipitado blanco se fundió en un gel amarillo. El material se concentró al vacío para dar un gel amarillo el cual fue dejado en reposo a presión reducida toda la noche para producir diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona como un polvo amarillo claro (2,14 g, 90%).

[00370] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.20 (d, J = 8.4 Hz, 211), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.89-3.19 (m, 11H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.20-1.18 (m, 6H), 0.98-0.96 (d, J =6.8 Hz, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 458.

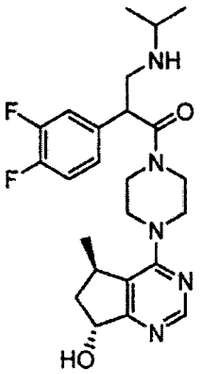
Ejemplo 15



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

[00371] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.20-3.00 (m, 12H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.20-1.10 (m. 6H), 1.08-0.96 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 442.

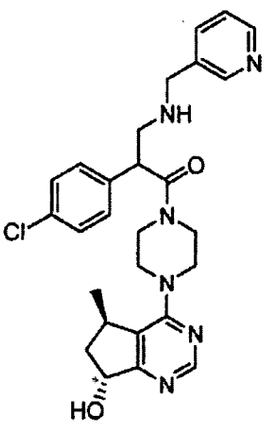
Ejemplo 16



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

[00372] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.37-8.25 (m, 1H), 7.36-7.16 (m, 9H), 5.37-5.22 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.25-3.00 (m, 13H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 3H), 1.20-0.96 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$550.

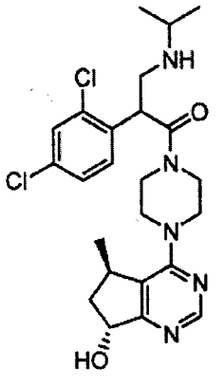
Ejemplo 17



2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-3-ilmetilamino)propan-1-ona

[00373] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.84 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.68-8.54 (m, 1H), 8.39 (m, 1H). 8.03-8.01 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H). 7.22-7.19 (m, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H). 4.50-4.40 (m, 1H), 4.20-3.05 (m, 12H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 507.

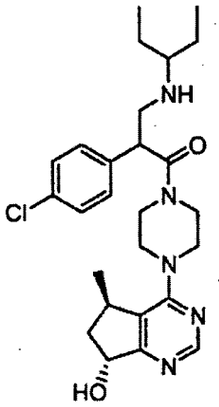
Ejemplo 18



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

[00374] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.41-8.38 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40-7.26 (m. 1H), 7.12-7.10 (m. 1H). 5.36-5.27 (m. 1H), 4.18-3.10 (m, 13H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 6H), 1.08-0.98 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 492.

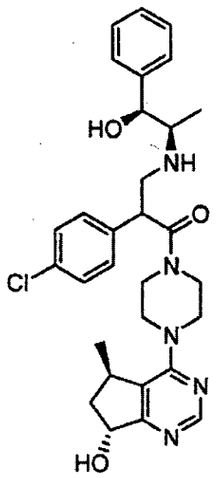
Ejemplo 19



2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pentan-3-ilamino)propan-1-ona

[00375] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39-8.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.22-7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H). 4.18-3.00 (m, 12H). 2.24-2.15 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H). 1.30-1.20 (m, 4H), 1.12-0.95 (m, 3H), 0.90-0.86 (m, 6H). EM (APCI+) $[M+H]^+$486.

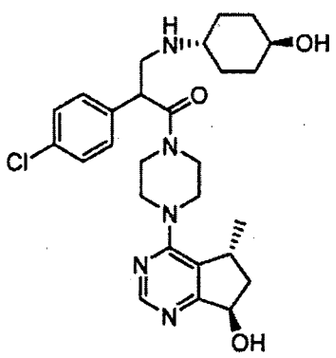
Ejemplo 20



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

[00376] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39 (m. 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.25-3.00 (m, 14H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 460.

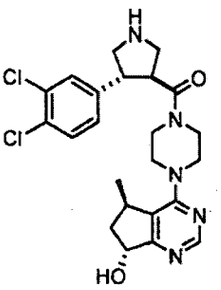
Ejemplo 21

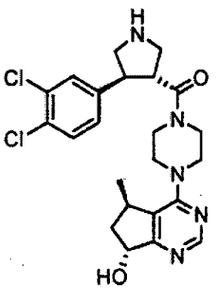


2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)propan-1-ona

[00377] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.30 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H). 4.40-4.33 (m, 1H), 4.20-3.05 (m, 12H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.80-1.10 (m. 9H), 1.08-0.95 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 514.

Ejemplo 22





((3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona y ((3S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

[00378] Etapa 1: Se adicionó TFA (0,2 mL, 2,63 mmol) a una solución de (E)-metil 3-(3,4-dicloro-fenil)acrilato (2,6 g, 11,7 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Posteriormente se adicionó bencilmetoxitrimetilsilanil metilamina (6,0 mL, 23,5 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura entre -5°C y +5°C. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se removió el solvente, y el residuo se disolvió en éter y se trató con HCl 1N. La mezcla se agitó y se formó una solución de tres capas. Las dos capas inferiores se recolectaron y se basificaron con NaOH 2N a un pH de 14, se extrajeron con $CHCl_3$ (3 X 100 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (4:1) para dar (3S,4R) 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,2 g. 99%.) (CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$ 364.2; Tr: 2,63 min.)

[00379] Etapa 2: Se adicionó cloroformiato de 1-Cloroetilo (1,5 mL, 13,9 mmol) a una solución de (3S,4R)- 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,20 g, 11,5 mmol) en DCE (50 mL) a 0°C. La mezcla se mantuvo en reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se removió el solvente al vacío a 65°C durante 1 hora. Se adicionó MeOH (50 mL) al residuo y se mantuvo en reflujo durante 1 hora. Se removió el MeOH. El sólido se redisolvió en $CHCl_3$ y se trató con Na_2CO_3 saturado. La capa acuosa se separó y se extrajo con $CHCl_3$ (2 X 30 mL). La fases orgánicas se combinaron y se secaron. El solvente se removió para dar (3S,4R) 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,1 g. 98%). (CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$ 274.1; Tr: 2,25 min.).

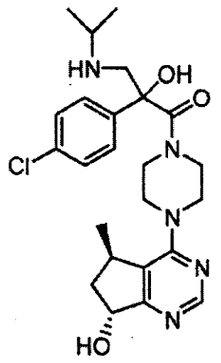
[00380] Etapa 3: Se adicionó anhídrido Boc (3,0 g, 13,7 mmol) a una solución de (3S,4R) 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,10 g. 11,3 mmol) en THF (100 mL) y TEA (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche. Se removió el solvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:1) para dar (3S,4R) 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-Butilo 3-metilo (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 274.1; Tr: 4,17 min). El (3S,4R) 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-Butilo 3-metilo se redisolvió en MeOH (50 mL), y se adicionó LiOH (3M, 10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se adicionó HCl 2N (15 mL) a la mezcla. Se removió el solvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con DCM/MeOH (40:1-10:1) para dar Ácido (3S,4R)-1-(ter-Buitoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (1,95 g). (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 260.3; Tr: 3,67 min.)

[00381] Etapa 4: Se adicionó HBTU (37mg, 0,098mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y Ácido 1-(ter-Butoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (35 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 mL) y TEA (1 mL). La mezcla se agitadó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente, y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (5 X 50 mL). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-Butilo (CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$576.1; Tr: 2,90 min). El producto se trató con HCl 4N en dioxano para dar (4-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona como la sal HCl (30 mg, 64%).

[00382] Obtenida como una mezcla de diastereómeros 1:1. RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.44-8.10 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 1H). 5.33-5.28 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.80-3.00 (m, 11H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$476.

Ejemplo 23



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

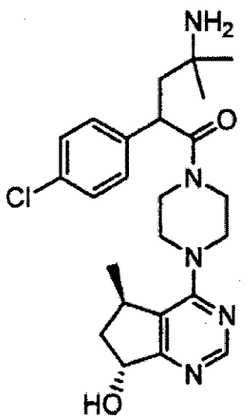
[00383] Etapa 1: Se adicionó MCPBA (35 g, 77%, 156 mmol) a una solución de 2-(4-clorofenil)-acrilato de metilo (20 g, 102 mmol) en $CHCl_3$ (200 mL). La mezcla se mantuvo en reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (200 mL) y se lavó con $Na_2S_2O_3$ 10%, $NaHCO_3$ 10% y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (9:1) para dar 2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo. Se adicionaron 2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo (2 g, 9,4 mmol) y etanol (10 mL) e isopropilamina (1 mL, 11,7 mmol) a una bomba de alta presión de 50 mL. La mezcla se calentó a 90°C durante 12 horas en la bomba. Después de enfriar, se removió el solvente, y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y TEA (2 mL). Se adicionó (Boc)2O (4 g, 23,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se removió el solvente, y el residuo se disolvió en THF (20 mL). Se adicionó LiOH (3M, 14 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se mantuvo en reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se detuvo la mezcla con HCl 2N (21 mL). Se removió el solvente y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (1:1) para dar Ácido 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxipropanóico. CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 258.1; Rf: 3,66 min.

[00384] Etapa 2: Se adicionó HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y Ácido 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxipropanóico (35 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 mL) y TEA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con DCM/MeOH (40:1). El producto resultante se trató con HCl (4M, 2 mL) para dar 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-

6,7-dihidro)-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona como la sal HCl (22 mg. 48%).

[00385] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.35-8.34 (m, 1H), 7.41-7.36 (m. 4H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.18-3.00 (m, 12H), 2.20-2.14 (m. 1H), 2.08-1.98 (m, 1H). 1.20-1.10 (m, 6H), 1.08-0.98 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 474.

Ejemplo 24



4-Amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

[00386] Etapa 1: Se adicionó 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (33,68 mL, 225,2 mmol) a una solución de metil 2-(4-clorofenil)acrilato (36,9 g, 187,7 mmol) y 2-nitropropano (20,23 mL, 225,2 mmol) en CH_3CN (500 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La solución se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexanos) para dar metil 2-(4-Clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato (52,9 g, 98,66% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.31-7.29 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 3.66 (s, 3H). 3.60-3.57 (m, 1H), 2.87-2.81 (dd, 1H), 2.39-2.34 (dd, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

[00387] Etapa 2: Se trató polvo de Zn (128 *g,* 1,960 mol) con una solución de 2-(4-clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato de metilo (28 g, 98,0 mmol) disuelto en etanol (490 mL). Se adicionó HCl Concentrado (26,9 mL, 323 mmol) lentamente, y posteriormente se calentó la reacción a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de SiO_2 y celita. La almohadilla de filtro se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mínima cantidad de etanol y posteriormente se trató con agua. 3-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona precipitó de la solución y se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó con aire, (11.2 g, 51% de rendimiento). RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H),

3.94-3.90 (m. 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H). 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[00388] Etapa 3: Se adicionó Litio bis(trimetilsilil)amida (36 mL, 36 mmol) a una solución en agitación de 3-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (6,7 g, 30 mmol) en THF (200 mL) a -78°C bajo nitrógeno. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos. Posteriormente se adicionó una solución de dicarbonato de di-ter-Butilo (7,6 mL, 33 mmol) en THF (30 mL) en una porción. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y permaneció en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se vertió en HCl 0,5M y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar el producto casi puro (exceso de Boc_2O) como un aceite incoloro. La cromatografía en columna (AcOEt 20%/Hexanos) para dar 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-Butilo puro. CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 224.1; Tr: 3.68 min. RMN ^1H ($CDCl_3$. 400 MHz) 7.32-7.30 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 3.80-3.74 (m. 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.53 (s, 3H).

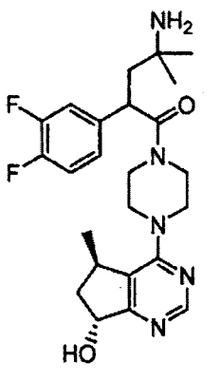
[00389] Etapa 4: Se adicionó hidrato de hidróxido de litio (6,44 mL, 232 mmol) a una solución en agitación de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de ter-Butilo (7,5 g, 23,2 mmol) en THF/MeOH/H_20 (30 mL/30 mL/ 30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo en agua (200 mL), se lavó con AcOEt (100 mL), se acidificó con HCl concentrado y se extrajo en AcOEt (2 X 200 mL). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El HCl residual se removió evaporando el tolueno para dar Ácido 4-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanóico (5,0 g, 63,2% de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM ($APCI^+$) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 242.0; Tr: 2,8 min.

[00390] Etapa 5: Se adicionó HBTU (37mg, 0,098mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y Ácido 4-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanóico (33 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 mL) y TEA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (5 X 50 mL). La fase orgánica se secó y se concentró para

dar el producto. Este producto se trató con HCl para dar 4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como la sal HCl (22 mg, 49%).

[00391] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8-40-8.37 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H). 4.06-3.18 (m, 9H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 1H). 2.08-2.00 (m, 1H). 1.90-1.80 (m, 1H), 1.26-1.09 (m. 6H), 1.08-0.98 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$458.

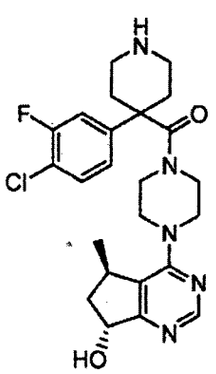
Ejemplo 25



4-Amino-2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

[00392] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.40 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.19-3.22 (m, 10H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H). 1.26-1.09 (m. 6H), 1.08-0.98 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$460.

Ejemplo 26



(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

[00393] Etapa 1: Se adicionó KCN (1,25 g, 19,2 mmol) a una solución de 4-(Bromometil)-1-cloro-2-fluorobenzeno (3,90 g, 17,5 mmol) en DMSO (60 mL). Se adicionaron varios mililitros de H_2O para ayudar a disolver el KCN. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Los

extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía flash sobre sílice (Biotage 40M, 9:1 a 4:1 hex:AcOEt) para dar 2-(4-Cloro-3-fluorofenil)acetonitrilo (1,81 g, 61,2% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo.

[00394] Etapa 2: Se adicionó NaH 60% (1,07 g, 26,7 mmol) en dos porciones a una solución a 0°C de 2-(4-Cloro-3-fluorofenil)acetonitrilo (1,81 g, 10,7 mmol) y 15-corona-5 (0,235 g, 1,07 mmol) en DMF (45 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 35 minutos. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Se adicionó NaI (1,60 g, 10,7 mmol), y posteriormente se adicionó una solución de ter-Butil bis(2-cloroetil)-carbamato (2,58 g, 10,7 mmol) recién preparado, en DMF (10 mL) mediante jeringa. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche (19 horas). La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado en hielo, y la mezcla se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se someti;o a cromatografía flash sobre sílice (Biotage 40L, hex: AcOEt 9:1 hasta eluir el producto, luego hex:AcOEt 6:1 para eluir el producto) para dar 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-Butilo (1,96 g, 54,2% de rendimiento) como un aceite amarillo. CL-EM (APCI+) m/z 239 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

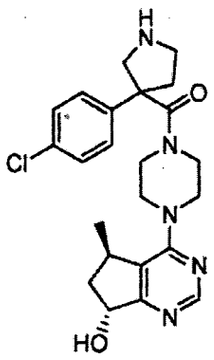
[00395] Etapa 3: Se disolvió 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de tert-Butilo (1,96 g, 5,785 mmol) en HCl concentrado (48,21 mL, 578,5 mmol), se calentó a reflujo, y posteriormente se agitó durante el fin de semana (aprox 60 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con éter. La fase acuosa se concentró en un evaporador rotatorio y se secó en una línea de alto vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en NaOH 10% (9,255 g, 23,14 mmol), se adicionó dioxano (40 mL), seguido de Boc_2O (1,326 g, 6,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (16 horas). Posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó con $KHSO_4$ sólido, y luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y se secaron en una línea de alto vacío para dar Ácido 1-(ter-Butoxicarbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico (0,910 g, 43,96% de rendimiento) como una espuma. CL/EM (APCI-) m/z 713 $[M-H]^-$.

[00396] Etapa 4: Se disolvieron diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-7-ol (35,0 mg. 0,114 mmol) y Ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico (40,8 mg, 0,114 mmol) en DCM (1,1 mL) y se trataron con DIEA (0,0595 ml, 0,342 mmol) a temperatura ambiente. Se permitió que la mezcla homogenizara antes de adicionar HBTU (47,5 mg. 0,125 mmol) en una porción. La reacción se agitó por cuatro horas hasta que el análisis por CL-EM determinó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución diluida de $NaHCO_3$, se lavó con agua, se lavó con salmuera, y se separó. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluyendo con 5% metanol en acetato de etilo) para dar 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-Butilo puro (15,0 mg, 22,9% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. EM (APCI+) $[M+H]^+$574; Rf: 2,92.

[00397] Etapa 5: Se disolvió 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-Butilo (15,0 mg, 0,0261 mmol) en dioxano (131 μL) y se trató con HCl 4M (0,131 ml, 0,523 mmol) en dioxano. La mezcla se agitó toda la noche para dar el producto puro como un precipitado en gel. Se removió el solvente a presión reducida, y la espuma se extrajo con éter (ultrasonido) para dar una suspensión blanca. El éter se removió a presión reducida para dar el diclorhidrato de (4-(4-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona puro (12,0 mg, 84,0% de rendimiento) como un polvo blanco. Rf: 1,96.

[00398] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.36 (m, 1H), 7.25-7.00 (m, 3H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.00-3.00 (m, 14H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.26-2.00 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 474.

Ejemplo 27



(3-(4-Clorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piri-midin-4-il)piperazin-1-il)metanona

[00399] Etapa 1: Se adicionó TFA (0,34ml, 4,41mmol) a una solución de N-(metoximetil)(fenil)-N-{(trimetilsilil)metil)metanamina (3,9 g, 19,8 mmol) enDCM (40 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionó bencilmetoxitrimetilsilanilmetilamina (10,5 mL, 41 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se removió el solvente, y el residuo se disolvió en éter y se trató con HCl 1N. La mezcla se agitó, y la capa acuosa se separó y se basificó con NaOH 2N a un pH de 14. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (3 X 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con Hexanos/ acetato de etilo (10:1) para dar 1-bencil-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 330.2; Tr: 2,46 min).

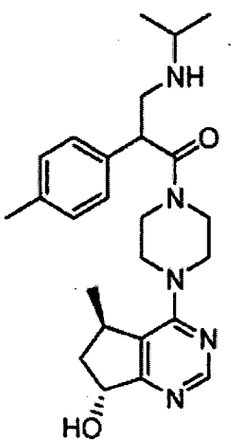
[00400] Etapa 2: Se adicionó 1-Cloroetilformato (1,0 mL, 9,27 mmol) a una solución de 1-benzil-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,05 g, 9,25 mmol) en tolueno (40 mL) a 0°C. La mezcla se mantuvo en reflujo por 10 horas. Después de enfriar, se removió el solvente bajo vacío. El residuo se trató con MeOH (20 mL) y se mantuvo en reflujo por 1 hora. Se removió el solvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL). El residuo se lavó con NaOH en (50 mL) y luego se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt-DCM/MeOH (10:1). El producto resultante 3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 240.1; Tr: 2,06 min) se disolvió en DCM (20 mL) y TEA (1 mL). Luego este se trató con anhidrido Boc (1 g, 4,58 mmol). Después de agitar por 2 horas, se removió el solvente, y el 3-(4-clorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-Butilo 3-metilo (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 240.1; Tr: 3,78 min) se disolvió en THF (50 mL). Se adicionó LiOH (3M, 6 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se detuvo con HCl 2N (9 mL). Se removió el solvente y el residuo se sometió a cromatografía en columna,

eluyendo con Hex/AcOEt (4:l)-DCM/MeOH (20:1) para dar Ácido 1-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico. CL-EM (APCI+) $[M-Boc+H]^+$ 224.1; Tr: 2,90 min.

[00401] Etapa 3: Se adicionó HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y Ácido 1-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (32 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 mL) y TEA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 horas. Se removió el solvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1). El producto se trató con HCl (4M, 2 mL) en DCM (5 mL) para dar 3-(4-Clorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona como la sal HCl (35 mg, 81%).

[00402] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39-8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H). 7.40-7.38 (d, J -8.4 Hz, 2H), 7.27-7.25 (d. J = 8.4 Hz, 2H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.08-2.98 (m. 12H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.24-2.15 (m. 1H), 2.10-2.00 (m. 1H), 1.20-0.95 (m, 7H). EM (APCI+) $[M+H]^+$442.

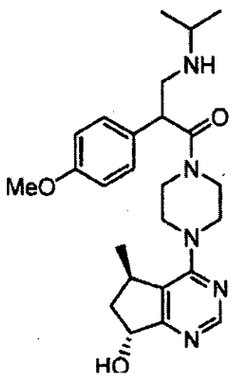
Ejemplo 28



1-4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-p-tolilpropan-1-ona

[00403] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.40-8.39 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 4H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.19-3.00 (m, 12H), 2.24-2.15 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 6H), 1.08-0.95 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$438.

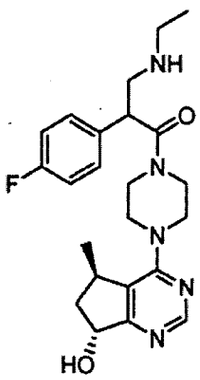
Ejemplo 29



1-4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-metoxifenil)propan-1-ona

[00404] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.38 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.95-6.92 (d. J =8.8 Hz, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H). 4.20-3.00 (m, 15H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.30-0.95 (m. 9H). EM (APCI+) $[M+H]^+$454.

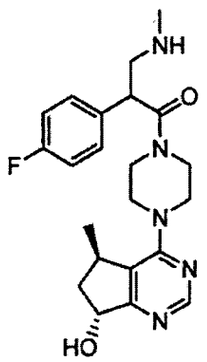
Ejemplo 30



3-(Etilamino)-2-(4-fluorofenil)-1-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piri-midin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona

[00405] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39 (m, 1H), 7.28-7.25 *(m,* 2H), 7.10-7.07 (m, 2H). 5.28-5.25 (m, 1H). 4.39-4.37 (m, 1H), 4.20-2.95 (m, 13H), 2.22-2.18 (m, 1H). 2.06-1.98 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 3H). 1.04-0.96 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$428.

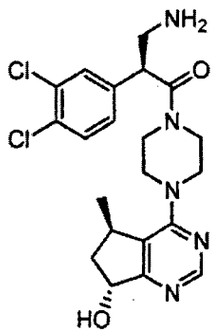
Ejemplo 31



2-(4-Fluorofenil)-1-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona

[00406] RMN ^{1}H (D_2O; 400 MHz) δ 8.40 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H). 5.29-5.25 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H). 4.20-3.00 (m, 11H), 2.62 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.06-1.98 (m. 1H), 1.17-1.14 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$414.

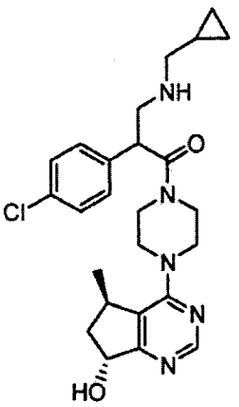
Ejemplo 32



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

[00407] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.40-8.39 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.19-7.16 (d. J = 8.0 Hz, 2H), 5.30-5.25 (m. 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.15-3.00 (m, 11H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m. 1H). 1.30-0.98 (m, 3H), EM (APCI+) $[M+H]^+$450.

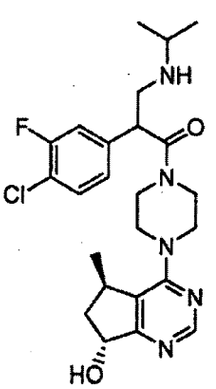
Ejemplo 33



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

[00408] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.16-8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H). 7.18-7.16 (m, 211), 7.02-7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.98-3.00 (m, 11H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.65-2.62 (m. 1H), 1.98-1.90 (m, 1H). 1.85-1.77 (m. 1H), 1.05-0.70 (m, 6H), 0.35-0.33 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H). EM (APCI+) $[M+H]^+$470.

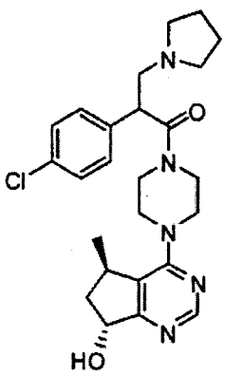
Ejemplo 34



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-(isopropilamino)propan-1-ona

[00409] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.40 (m,1H), 7.47-7.43 (m,1H), 7.16-7.14 (d, J= 9.6 Hz. 1H), 7.06-7.04 (d. J = 8.4 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.20-3.65 (m, 4H), 3.60-3.20 (m, 7H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$476.

Ejemplo 35



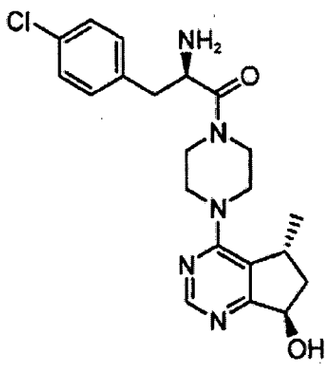
2-(4-Clorofenil)-1-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

[00410] Etapa 1: Se diluyó 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) en THF (6,0 mL) y se trató con pirrolidina (233 μL, 2,80 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, CL-EM cruda indicó que la reacción estaba completa (CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$ 268.1; Rf: 2,13 min). La solución se trató con agua (2,0 mL) y LiOH-H_2O (320 mg, 7,63 mmol), respectivamente, y la reacción se agitó toda la noche hasta completarse según el análisis CL-EM. La mezcla se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se lavó nuevamente con acetato de etilo, y las fases orgánicas se descartaron. La fase acuosa se trató con un exceso de solución de HCl 3N (3,82 mL) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa separada se concentró al vacío para dar el producto puro (como una sal HCl-3LiCl) como un sólido blanco (1,15 g). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 254.1; Rf: 1,30 min.

[00411] Etapa 2: Se adicionó HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y complejo clorhidrato-3LiCl Ácido 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanóico (83 mg) en DCM (4 mL) y TEA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se removió el solvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt-DCM/MeOH (10:1). El producto se trató con HCl para dar 2-(4-clorofenil-1-(4-((5R,7R))7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)pro-pan-1-ona como la sal HCl (12 mg, 26%).

[00412] RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H). 7.83-7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 5.11- 4.98 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.80-3.00 (m, 10H), 2.20-1.90 (m, 7H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.12-1.08 (m, 4H). EM (APCI+) $[M+H]^+$470.

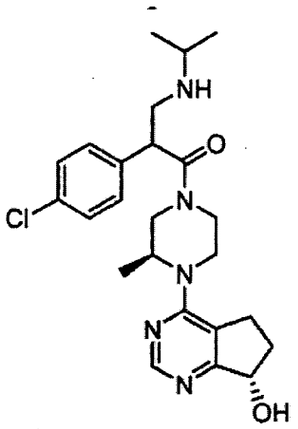
Ejemplo 36



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

[00413] EM (APCI+) $[M+H]^+$416.

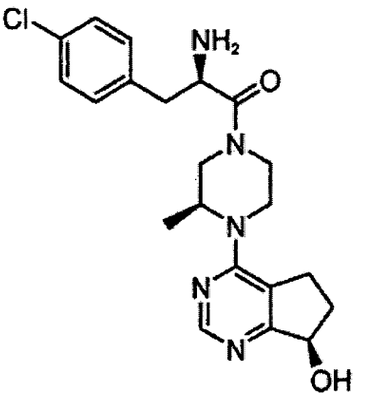
Ejemplo 37



2-(4-Clorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

[00414] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.10-8.00 (m, 1H), 7.10-6.85 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 2H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.00-2.50 (m, 12H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.90-0.70 (m, 9H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 458.

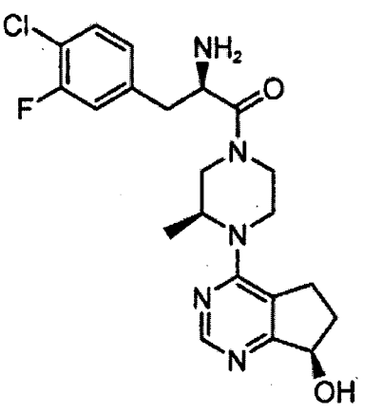
Ejemplo 38



(R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

[00415] RMN ^{1}H (D_2O. 400 MHz) δ 8.50-8.40 (m, 1H). 7.40-7.10 (m. 4H), 5.25-5.10 (m. 1H), 4.00-2.90 (m, 14H). 2.52-2.40 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H). 1.20-1.10 (m, 3H). EM (APCI+)$[M+H]^+$416.

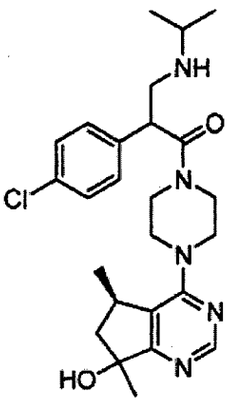
Ejemplo 39



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

[00416] RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.55-8.40 (m, 1H), 7.40-6.90 (m, 3H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.00-2.90 (m, 14H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 434.

Ejemplo 40



2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

[00417] Etapa 1: Una solución de (R) 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-Butilo (40 mg, 0,120 mmol) en THF (4 mL) se adicionó a una solución de metillitio 1,5 M en dietil éter (0,088 mL, 0,132 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora y se detuvo con NH_4Cl saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 X). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice (5,0 g) eluyendo con AcOEt para dar 4-{(5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-i])piperazin-1-carboxilato de ter-Butilo como un sólido blanco apagado (29 mg. 69%). CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 349.1; Tr: 2,49 min.

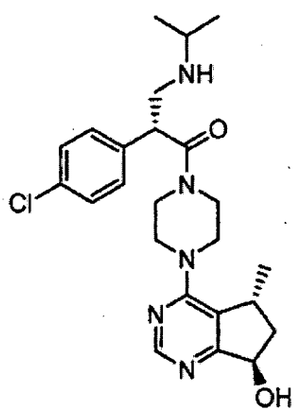
[00418] Etapa 2: Se adicionó una solución de 4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-Butilo (28 mg. 0,080 mmol) en DCM (6 mL) a una solución de HCl 4,0M en dioxano (1,4 mL. 5,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se adicionó una solución de HCl 4,0M en dioxano (1,4 mL, 5,63 mmol) de una botella diferente. La mezcla resultante se agitó por 18 horas. Los solventes se removieron al vacío para dar diclorhidrato de (5R)-5,7-dimetil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. Se adicionó DIPEA (41,5 mg, 0,321 mmol) a un suspensión de este diclorhidrato de (5R)-5,7-Dimetil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (25,8 mg, 0,0803 mmol), Ácido 3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanóico (32,9 mg. 0,0964 mmol), y O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (36,6 mg, 0,0964 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 hora. Se removió el solvente al vacío. El residuo se purificó a través de un cartucho de sílice (5,0 g) eluyendo con AcOEt para dar ter-Butil 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (46 mg,

100%) como un gel. CL-EM (APCI+) $[M-Boc+H]^+$472.2; Tr: 3,51min.

[00419] Etapa 3: Una solución de ter-Butil 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-3-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (46 mg. 0,080 mmol) en DCM (6 mL) se adicionó a una solución de HCl 4,0M en dioxano (1,4 mL, 5,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Los solventes se removieron al vacío para dar diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (49 mg, 100%) como una mezcla de diastereómeros. Tr:2,05 y 2,18min.

[00420] CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$472.

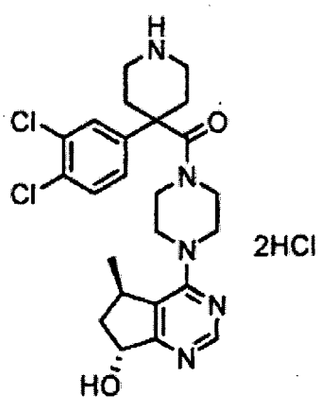
Ejemplo 41



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

[00421] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H). 7.38-7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.20 (d, J - 8.4 Hz, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.09-3,90 (m, 2H), 3.82-3.10 (m, 10H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H). 1.20-1.18 (m, 6H), 1.03-1.01 (d, J - 6.8 Hz, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 458.

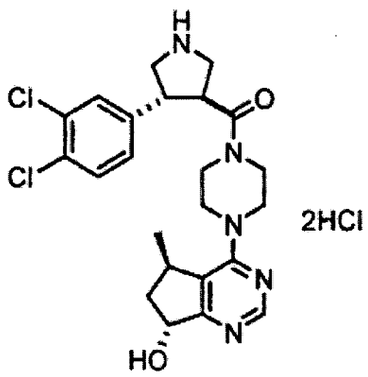
Ejemplo 42



Diclorhidrato de (4-(3,4-Diclorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

[00422] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.36 (m, 1H), 7.25-7.00 (m, 3H), 5.28-5.20 (m, 1H). 4.00-3.00 (m. 14H), 2.50-2.38 (m, 2H). 2.26-2.00 (m. 2H), 1.04-1.00 (m, 3H). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 490.

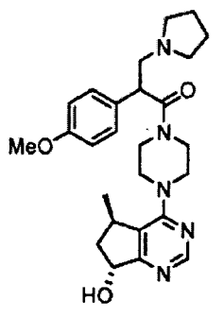
Ejemplo 43



diclorhidrato de (4-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

[00423] RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.44-8.10 (m, 1H), 7.48-7.40 (m. 2H), 7.24-7.12 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H). 4.00-3.85 (m, 1H). 3.80-3.00 (m, 11H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 3H), EM (APCI+) $[M+H]^+$ 476.

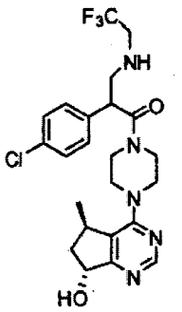
Ejemplo 44



1-(4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

[00424] RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.83-7.81 (d. J - 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m. 211), 5.11- 4.98 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.80-3.00 (m, 10H). 2.20-1.90 (m, 7H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.12-1.08 (m, 4H). EM (APCI+) $[M+H]^+$466.

Ejemplo 45



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

[00425] Etapa 1: Una solución de Ácido 2-(4-clorofenil) acético (20,0 g, 117 mmol) en metanol seco(235 mL) se trató con 5 gotas de H_2SO_4 concentrado (cat.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó toda la noche hasta completar la reacción, y luego se concentró al vacío hasta aprox. 40 mililitros. El concentrado se fraccionó entre éter y solución de $NaHCO_3$ medio saturado. La fase acuosa se extrajo una vez con éter, y las fases orgánicas se combinaron. La porción orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El material se sometió a alto vacío por una hora para dar el 2-(4-clorofenil)acetato de metilo puro como un aceite amarillo (19,8 g. 92%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (2, 2H).

[00426] Etapa 2: Se adicionó n-BuLi (1,60M en Hexanos, 35,6 mL, 56,9 mmol) a una solución a 0°C de diisopropilamina (8,35 mL, 59,6 mmol) en THF (200 mL). La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos, y luego se enfrió a -78 C. Se adicionó una solución de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (10,0 g, 54,2 mmol) en THF (10 mL) a la solución a -78°C con jeringa, la cual luego se agitó por 45 minutos. Se adicionó bromo acetato de ter-Butilo (9,60 mL, 65,0 mmol) por jeringa, y la reacción se agitó por 15 minutos a -78°C. El baño se removió, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar por 5 horas adicionales, la mezcla de reacción se detuvo con NH_4Cl saturado, y los solventes se removieron al vacío: La mezcla oleosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron. La porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite crudo se purificó en gel de sílice (Hexanos:AcOEt 95:5) para dar 1-metil 2-(4-clorofenil)succinato de 4-ter-Butilo como un aceite amarillo pálido (14.3 g, 88%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (d. J =7.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J= 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (dd, J= 16.4, 9.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 1.40 (m, 3H).

[00427] Etapa 3: Una solución de 1-metil 2-(4-clorofenil)sucinato de 4-ter-Butilo (14,3 g, 47,7 mmol) en DCM (75 mL) se trató con TFA (75 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 5 horas hasta completarse la reacción, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío toda la noche para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en tolueno (160 mL), se enfrió a 0°C, y se trató sucesivamente con difenilfosforil azida (11,2 mL, 52,1 mmol) y trietilamina (13,2 mL, 94,7 mmol). La mezcla de reacción (homogénea) se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 4 horas hasta completarse. La solución se detuvo con Ácido cítrico 1% y se extrajo con AcOEt (3 X). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un aceite café claro. La azida cruda se disolvió en ter-Butanol (160 mL), se trató con SnCl, (solución 1,0 M, 2,37 mL, 2,37 mmol), y cuidadosamente se calentó a 90°C con evolución de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C por 2,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se detuvo con $NaHCO_3$ saturado y luego se concentró. La mezcla oleosa se extrajo con AcOEt (3 X), y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice (4:1 hexanos:AcOEt) para dar 3-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo como un aceite amarillo pálido (11,7 g, 79%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.31 (d,J= 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 4.86 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[00428] Etapa 4: Una solución de metil 3-(ter-Butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato (451 mg, 1.44 mmol) en dioxano (6,0 mL) se trató con HCl 4M en dioxano (aprox 6,0 mL, 23,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 18 horas hasta completar la reacción, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con éter para dar un precipitado. La suspensión se filtró bajo nitrógeno para dar un sólido blanco, el cual se lavó con éter. El sólido se secó al vacío para dar clorhidrato de 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo como un sólido blanco (321 mg, 89%). CL-EM (APCI+) *m/z* 214.0 $[M+H]^+$.

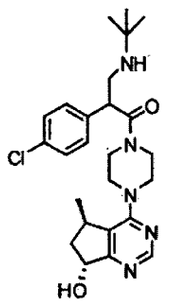
[00429] Etapa 5: Una solución de clorhidrato de 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (215 mg, 0,86 mmol) en THF:DMF 1:1 (3,0 mL) se trató con DIEA (389 μL, 2,23 mmol) a temperatura ambiente. Se adicionó Trifluoroetil triflato (299 mg, 1,29 mmol) a la mezcla, y la reacción se agitó por 20 horas hasta completar la reacción. La mezcla se fraccionó entre acetato de etilo y

solución diluida de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo dos veces, y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X). La porción orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografia (gel de sílice eluido con 4:1 Hexanos: acetato de etilo, Rf = 0,18) para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de metilo puro (235 mg, 93%) como un aceite incoloro. CL-EM (APCI+) *m/z* 296.0 $[M+H]^+$.

[00430] Etapa 6: Una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino) de metilo (235 mg. 0,795 mmol) en THF (3,0 mL) se trató con KOTMS (153 mg, 1,19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar 18 horas hasta completarse, y la mezcla se diluyó con éter. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se sometió a alto vacío por 2 horas para dar 2-(4-Clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (299 mg, 118%, exceso de sales) como un sólido blanco. CL-EM (APCI+) *m/z* 282.0 $[M+H]^+$.

[00431] Etapa 7: Una solución de diclorhidrato de (5R, 7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimi-din-7-ol (30 mg, 98 μmol) y potasio 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroe-tilamino)propanoato (31,2 mg, 98 μmol) en DMF (1,0 mL) se trató con DIEA (36 μL, 205 μmol) y HBTU (41 mg, 107 μmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 18 horas hasta completar la reacción, y la solución se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces, y las fases orgánicas se combinaron. La porción orgánica se lavó con agua (3 X), luego salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluido con acetato de etilo:MeOH 9:1) para dar la base libre pura como un aceite incoloro. Este material se disolvió en éter (1,0 mL), luego se trató con un exceso de HCl 2,0M en éter. La suspensión se concentró al vacío para dar diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propan-1-ona puro (31 mg, 99%) como un sólido blanco. CL-EM (APCI+) m/z 498.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46



3-(Ter-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona

[00432] Etapa 1: Una solución en agitación de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) (del Ejemplo 1. Etapa 1) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 mL) se trató con metóxido de sodio (537 mg, 9,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2 horas hasta completar la reacción y luego se vertió en hielo-agua (700 mL) formando una emulsión blanca. La extinción de la reacción fue neutralizada con la adición de HCl 1M, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X), luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluyendo en etapas Hexanos:etil acetato 9:1 a 1:1 para dar 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo puro (39,4g, 92%) como un aceite incoloro. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d,J = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (m, 1H).

[00433] Etapa 2: Una solución de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 mL) se trató con trietilamina (64,0 mL, 459 mmol) y se enfrió a 0°C. La solución se trató con cloruro de metanosulfonilo (15,6 mL, 202 mmol) lentamente, se agitó por 30 minutos hasta estar completa. La solución se fraccionó entre HCl 1N, y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con HCl 1N, se separaron, luego se lavaron con una solución medio saturada de $NaHCO_3$. La porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un aceite naranja. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluido con Hexanos: acetato de etilo 9:1 para dar 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo puro (30,8 g. 85%) como un aceite incoloro. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

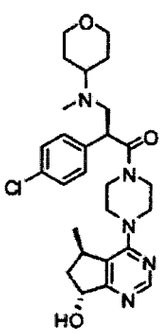
[00434] Etapa 3: Una solución de 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (2,00 g,

10,2 mmol) en THF:etanol 1:1 (20 mL) se trató con ter-Butil amina (389 μL, 2,23 mmol) a 60°C. La reacción se agitó por 20 horas, y el solvente/el exceso de amina se removieron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluido con Hexanos:acetato de etilo 1:1) para dar 3-(ter-Butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo puro (2,54 g, 93%) como un aceite incoloro. CL-EM (APCI+) *m/z* 270.0 $[M+H]^+$.

[00435] Etapa 4: Una solución de 3-(ter-Butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (1,00 g, 3,71 mmol) en THF (15 mL) se trató con KOTMS (555 mg, 3,89 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó 18 horas, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se sometió a alto vacío por tres horas para dar 3-(ter-Butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (1,06 g, 97%) casi puro como un sólido blanco. Este material fue usado sin otra purificación. CL-EM (APCI+) *m/z* 256.0 $[M+H]^+$.

[00436] Etapa 5: Una solución de (5R,7R)-5-Metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-7-ol diclorhidrato (31,7 mg, 0,103 mmol) y 3-(ter-Butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (30,3 mg, 0,103 mmol) en DMF (1,0 mL) se trató con DIEA (38 μL, 0,217 mmol) y HBTU (43 mg, 114 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 18 horas, y la solución se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces, y las fases orgánicas se combinaron. La porción orgánica se lavó con agua (3 X), luego salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa (eluido con gradientes agua:acetonitrilo modificados con acetato de amonio 1%) para dar 3-(ter-Butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona pura (20 mg, 41%) como un sólido blanco. CL-EM (APCI+) m/z 472.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

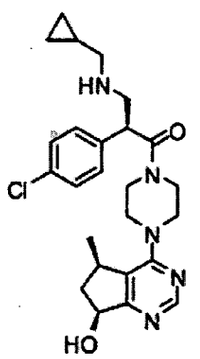


(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-1-ona

[00437] Se adicionó formaldehido 37% p/p /H_2O (0,1489 ml, 2,000 mmol) a una solución de diclorhidrato de (S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona (0,115 g. 0,2000 mmol) y DIEA (0,105 mL, 0,600 mmol) en DCE (1,5 mL) y THF (0,5 mL), seguido por la adición de $Na(OAc)_3BH$ (0,08477 g, 0,4000 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas, y se adicionó 1 equivalente de $Na(OAc)_3BH$. La mezcla de reacción se agitó por 14 horas. Se adicionaron otros 5 equivalentes de formaldehído y 1,5 equivalentes de $Na(OAc)_3BH$, y la mezcla de reacción se agitó por otras 3 horas. Se adicionó $NaHCO_3$ saturado, la mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados. El producto crudo se purificó en sílice usando Biotage 12M (cargado con DCM:AcOEt 1:1 y lavado 125 ml, luego DCM:MeOH gradiente 25:1 a 10:1), y las fracciones con el producto fueron concentradas. El residuo resultante se disolvió en DCM mínima cantidad/éter, y se adicionó un exceso de HCl 2M /éter, causando la precipitación. La mezcla se agitó por 5 minutos, luego se concentró a sequedad y se secó al vacío. Los sólidos fueron suspendidos en éter y aislados por filtración a través de filtro de papel nylon de 20 μm con presión de nitrógeno, enjuagados con éter, y secados al vacío para dar diclorhidrato de (S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-1-ona (0,080 g, 68,15% rendimiento) como un polvo blanco. CL-EM (APCI$^+$) m/z 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48



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

[00438] Etapa 1: ter-Butil ciclopropilmetilcarbamato (11,2g. 65,4 mmol) se disolvió en THF (60 mL) y se agitó a -78°C. Se adicionó BuLi (2,5M, 28,8 mL) en

porciones por 10 minutos. La reacción se dejó agitar mientras se calentaba a -20°C por 10 minutos, y la agitación se continuó a esta temperatura por otros 10 minutos. La reacción se enfrío nuevamente a -78°C a este punto se adicionó cloro(metoxi)metano (5,79g, 72,0 mmol) a través de una jeringa. La reacción se agitó toda la noche con calentamiento. La reacción se detuvo con HCl 1 N y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X), y las porciones orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó a través de un tapón de sílica eluyendo con Hex/AcOEt 10:1 para dar ter-Butil ciclopropilmetil(metoximetil)carbamato (12,8 g. 91%) como un líquido claro.

[00439] Etapa 2: Se adicionó (R)-4-Benzil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (2,0 g, 6,06 mmol) a un frasco en DCM (75 ml) seguido por $TiCl_4$ (1,38 g, 7,28 mmol) y DIEA (0,823 g, 6,37 mmol). La reacción se dejó agitar por otros 15 a 20 minutos a -78°C a dicho punto se adicionó ter-Butil ciclopropilmetil(metoximetil)carbamato (1,57 g, 7,28 mmol). La reacción se agitó por 5 minutos, y el baño a -78C fue reemplazado por un baño a 0°C. La reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Luego se determinó que se había completado la reacción mediante HPLC. La reacción fue enfriada a 0°C y se detuvo mediante la adición lenta de $NaHCO_3$ acuoso mientras se continuaba agitando por 10 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se re-extrajo (3 X AcOEt). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con Hexano/AcOEt 6:1 a 2:1 para dar ter-Butil (S)-3-((R)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(ciclopropil-metil)carbamato (2,70 g, 87%) como un aceite café claro. (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$412.9; Tr: 4,42 min.)

[00440] Etapa 3: Se adicionó LiOH (1,41 g, 33,5 mmol) a un frasco que contenía THF (360 mL) y H_2O (120 mL), el cual fue agitado hasta que se disolvió. En este punto, la reacción fue enfriada a 0°C con hielo, y se adicionó peróxido de hidrógeno (35 % humedad, 6,52 g). Esta solución se agitó por 10 minutos, a este punto se adicionó ter-Butil (S)-3-((R)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato (8,6 g, 16,8 mmol) como una solución en THF (20 mL). La reacción se agitó toda la noche entibiando. La reacción se detuvo por la adición de Na_2SO_3 10% acuoso (1 mL) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (1 mL) y se agitó por 10 minutos. La reacción se concentró para remover el THF y

la fase acuosa se extrajo con éter (3 X). La fase acuosa fue diluida con AcOEt y acidificada con HCl. La fase orgánica fue removida, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 X). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con $MgSO_4$ y concentradas para dar el producto crudo, Ácido (S)-3-(terbutoxicar-bonil-(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanóico como un aceite claro (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 254.1; Rt: 3,03 min).

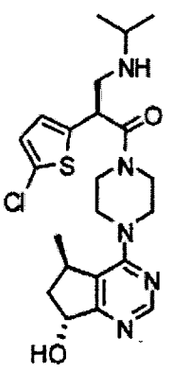
[00441] Etapa 4: Se disolvió Ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)-propanóico crudo (4,6 g. 13 mmol) en DCM (130 mL) y se adicionó un exceso de HCl 4N. La reacción se dejó agitar toda la noche, después de lo cual esta se concentró. El sólido blanco resultante fue extraído en AcOEt y filtrado. El sólido resultante se lavó con AcOEt (4 X) para dar clorhidrato de Ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)propanóico (3,60 g, 95%). Este Ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)propanóico (0,57 g, 2,24 mmol) se disolvió en CH_3CN:H_2O 10:1 (50 mL) y se adicionó hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato (1,00 g) fue agregado seguido por Boc_2O (0,73g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y la reacción se detuvo por la adición de HCl 1N. La reacción se concentró, y el residuo fue diluido con AcOEt. Las fases orgánicas fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con $MgSO_4$, filtradas y concentradas. El producto crudo se purificó por un tapón de sílica eluyendo con Hex a Hex/AcOEt 1:1 para dar Ácido (S)-3-(ter-Butoxicar-bonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanóico (0,58 g, 73%) como un aceite claro. (CL-EM (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 254.0)

[00442] Etapa 5: diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazm-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,0444 g, 0,1445 mmol) y Ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonil(ciclopropilmetil)-amino)-2-(4-clorofenil)propanóico (0,05114 g, 0,1445 mmol) se combinaron en cloruro de metileno (1,25 mL). Posteriormente se trataron con diisopropiletilamina (0,07552 ml, 0,4336 mmol), seguido por HBTU (0,05495 g, 0,1445 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se detuvo con Na_2CO_3 10%, se diluyó con Cloruro de metileno y se separó. La fase acuosa se lavó con Cloruro de metileno (2 X) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas al vacío. El material se sometió a cromatografía en SiO_2 (Biotage 12M) y eluido con 4% MeOH/MC. El material se concentró en alto vacío para dar ter-Butil (S)-2-(4-

clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetliil)carbamato como un sólido blanco (67,4 mg, 82%). CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$ 570.0.

[00443] Etapa 6: Ter-butil (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopent-a[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato (0,0674 g, 0,1182 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 mL) y se trató con HCl en dioxano (0,7389 ml, 2,956 mmol) (4M). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo fue redisuelto en MeOH y re-concentrado tres veces. Este residuo fue resuspendido en MeOH (0,2 + 0,1 mL) y agregado gota a gota a un frasco en agitación de Et2O (10 mL). Después de agitar por 30 minutos, los sólidos fueron filtrados, lavados con Et2O, y secados bajo una cubierta de nitrógeno para dar (S)-2-{4-Clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R.7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como un sólido blanco (60,2 mg, 94%.) CL-EM (APCI+) $[M+H]^+$ 470.2.

Ejemplo 49



(S)-2-(5-Cclorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piri-midin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

[00444] Etapa 1: Se adicionó Trietilamina (7,32 mL, 52,5 mmol) a una solución de Ácido 5-Clorotiofen-2-acético (8,83 g, 50,0 mmol) en éter (200 mL) a -78°C, seguido por cloruro 2,2-dimetilpropanoilo (6,46 mL, 52,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 2 horas, y luego se enfrió nuevamente a -78°C. Mientras tanto, una solución de (R)-4-benzil-2-oxazolidinona (9,30 g, 52,5 mmol) en THF (100 mL) en un embudo de separación se enfrió a -78°C. Se adicionó n-butillitio en hexano 2.5M (22,0 mL) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C por 1 hora, y luego se adicionó vía cánula en la solución del anhídrido mezclado. La mezcla de reacción se agitó a - 78°C por 15 minutos, a 0°C por 30 minutos, luego a temperatura ambiente toda la noche. Se adicionó NH_4Cl

saturado (300 mL) para extinguir la reacción. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con AcOEt/Hexano (0 - 25%) para dar (R)-4-bencil-3-(2-(5-clorotiofen-2-il)acetil)oxazolidin-2-ona (9,43 g, 56%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.33-7.25 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 4.38 (q, J =17.2 Hz, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 13.6 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 2.77 (dd. J = 13.6 Hz, J = 3.6 Hz, 1H).

[00445] Etapa 2: Se adicionó Tetracloruro de titanio 1,0M en DCM (30,9 mL. 30,9 mmol) gota a gota a una solución de (R)-4-Bencil-3-(2-{5-clorotiofen-2-il}acetil)oxazolidin-2-ona (9,43 g. 28,1 mmol) en DCM (170 mL) a -78°C, seguido por N,N-diisopropiletil-amina (9,78 mL, 56,2 mmol). La mezcla resultante azul oscuro se agitó a -78°C por 1 hora. Se adicionó ter-Butil isopropil(metoximetil)carbamato (11.4 g, 56.2 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C por 1 hora, y luego se llevó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se detuvo con NH_4Cl saturado (300 mL), y se extrajo con DCM (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt/Hexano (0 - 20%) para dar ter-Butil (S)-3-((R)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (10,2 g, 72%). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 507.2. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36-7.22 (m, 5H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H). 4.67-4.62 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H). 1.49 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

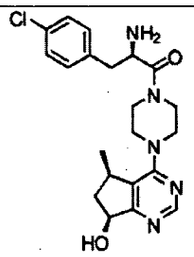
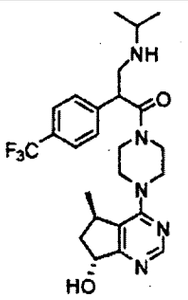
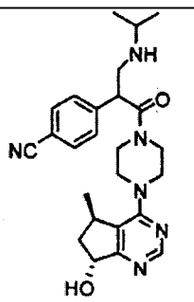
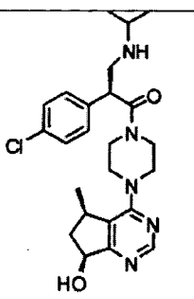
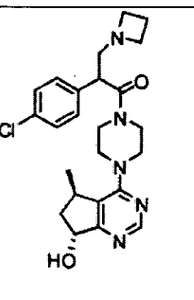
[00446] Etapa 3: A una solución de hidróxido de litio (374 mg. 15,6 mmol) en H_2O (60 mL) se adicionó peróxido de hidrógeno 30% (1,60 mL, 15.6 mmol) gota a gota a una solución de ter-Butil (S)-3-((R)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (7,54 g, 14,9 ntmol) en THF (150 mL) a -5°C. La mezcla se agitó a -5°C. Después de 10 minutos, la reacción se detuvo con Na_2SO_3 10% (16 mL) a -5°C y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El THF se removió al vacío. La fase acuosa se acidificó con NaH2PO4 1M y se extrajo con DCM (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas para dar Ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(5-clorotiofen-2-il)propanóico el cual fue usado en la siguiente etapa sin otra purificación. EM (APCI+) $[M+H]^+$ 348.2.

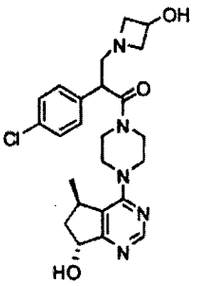
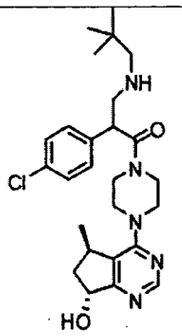
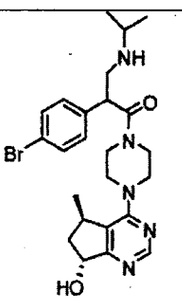
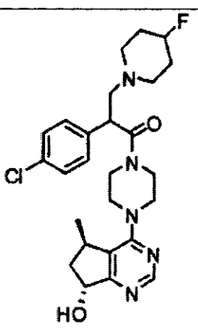
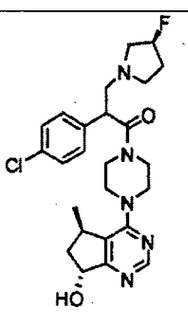
[00447] Etapa 4: Una solución de Ácido (5R,7R)-5-Metil-4-((S)-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol ditrifluoro acético (351 mg, 1,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,61 mL, 15,0 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó a una solución de Ácido (S)-3-(ter-Butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(5-clorotiofen-2-il)propanóico (0,522 g, 1,50 mmol) en DCM (5 mL) y DMF (1 mL), seguido por O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0,597 g, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (2 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo primero con AcOEt/Hexano (0-100%), luego con MeOH/DCM (0-6%) para dar ter-Butil (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazm-1-il)-3-oxopropilisopropil-carbamato (535 mg, 63%), EM (APCI-) $[M-t-H]^+$ 564.0. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 6.75 (d, J - 4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H). 5.11 (t J - 6.8 Hz, 1H). 4.94 (brs, 1H), 3.83-3.35 (m, 13H), 2.24-2.12 (m,2H), 1.49 (s,9H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H)$_S$ 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

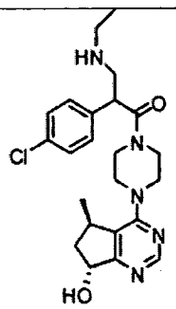
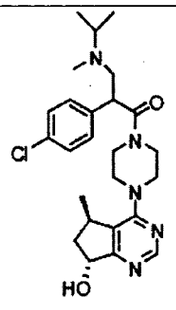
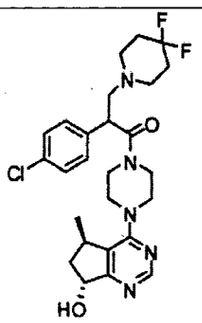
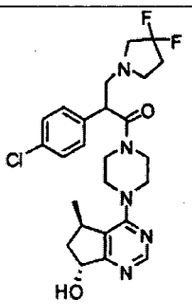
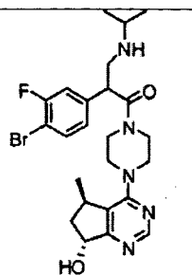
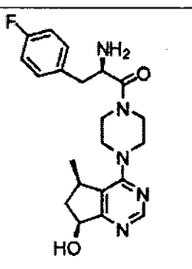
[00448] Etapa 5: Se adicionó cloruro de hidrógeno 4,0M en 1,4-dioxano (2,508 mL) a una solución de ter-Butil (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilisopropilcarbamato (283 mg, 0,502 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) y Cloruro de metileno (2,5 mL) a 0°C. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo fue luego disuelto en un volumen mínimo de DCM (1 ml) y agregado gota a gota a éter (10 mL) a 0°C con agitación. Un sólido blanco precipitó, los solventes fueron evaporados con un rotavapor en un baño a 25°C. El sólido blanco fue secado bajo vacío toda la noche para dar diclorhidrato de (S)-2-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (537 mg, 99.9%). EM (APCI+) $[M+H]^+$ 464.1. RMN ^1H (D_2O, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.84-3.42 (m, 10H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.21-2.13 (M, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (d, J - 6.4 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

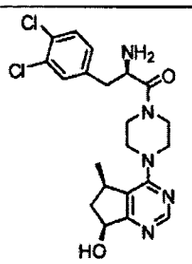
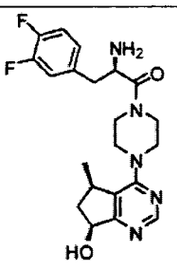
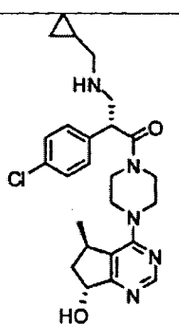
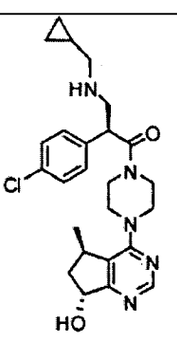
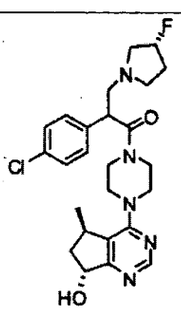
[00449] Los Ejemplos 50-324 mostrados en la Tabla 1, también pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos arriba.

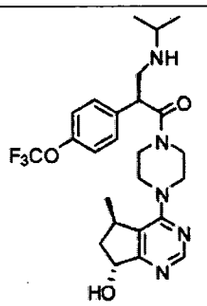
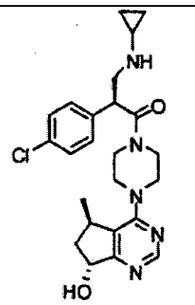
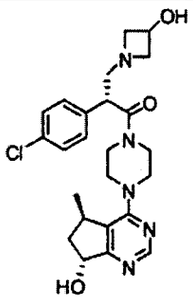
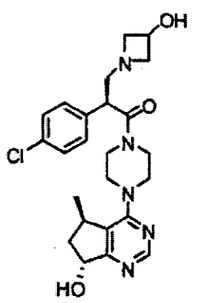
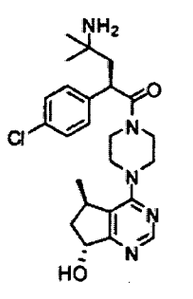
Tabla 1

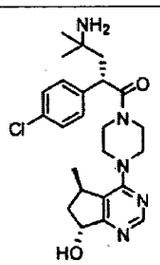
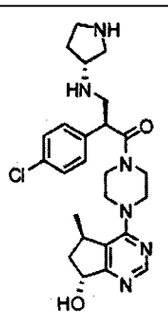
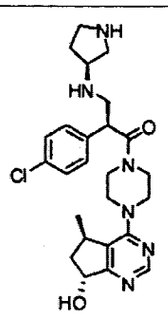
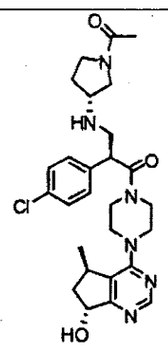
Ejemplo	Estructura	Nombre	CL-EM o RMN ^{1}H
50		(R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	416.2
51		1-(4-((5R,7S)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)propan-1-ona	492.2
52		4-(1-((5R,7S)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-il)benzonitrilo	449.2
53		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	458.3
54		3-(Azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456.2

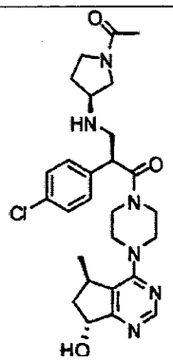
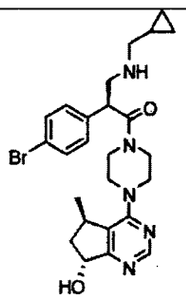
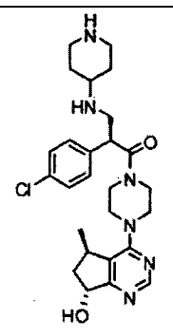
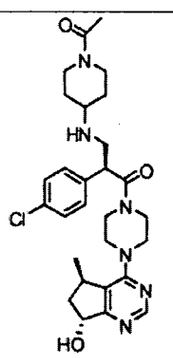
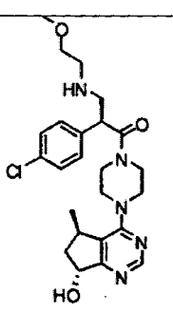
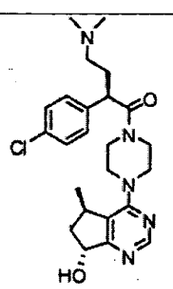
55		2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)pro-pan-1-ona	472.2
56		2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(neopentilamino)propan-1-ona	486.3
57		2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504.2
58		2-(4-Clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pro-pan-1-ona	502.2
59		2-(4-Clorofenil)-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	488.2

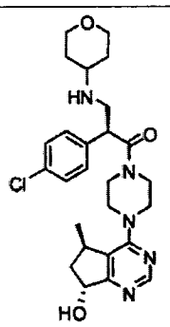
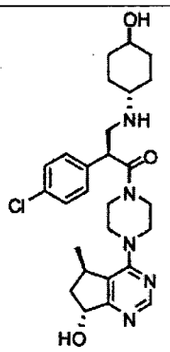
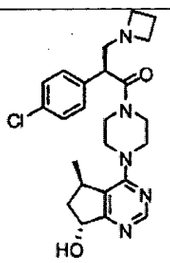
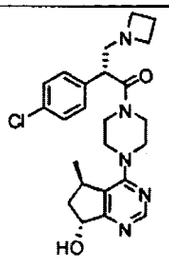
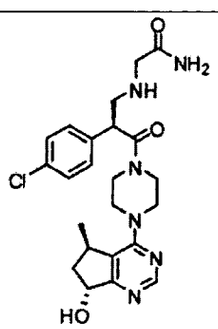
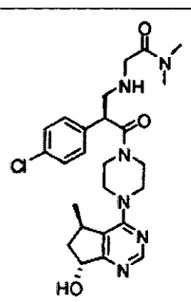
60		2-(4-Clorofenil)-3-(etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	444.3
61		2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil)(metil)amino)-propan-1-ona	472.2
62		2-(4-Clorofenil)-3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	520.2
63		2-(4-Clorofenil)-3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506.2
64		2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	520.2
65		(R)-2-Amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	400.2

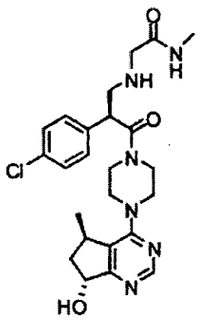
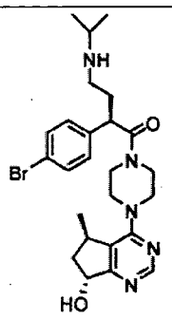
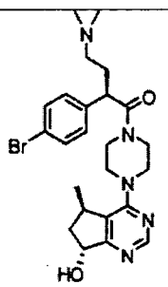
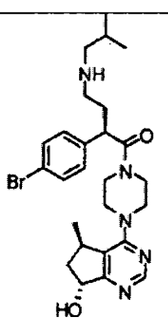
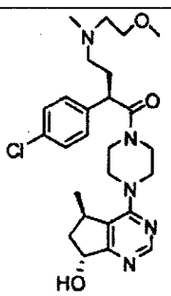
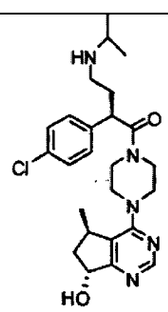
66		(R)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	450.2
67		(R)-2-Amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]piri-midin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	418.2
68		(R)-2-(4-Clorofenil)-3-(ciclopropil-metilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hi-droxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 470 $[M+H]^+$
69		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(ciclopro-pilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)propan-1-ona	m/z 470 $[M+H]^+$
70		2-(4-Clorofenil)-3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)propan-1-ona	488.2

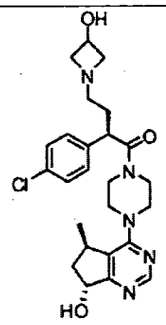
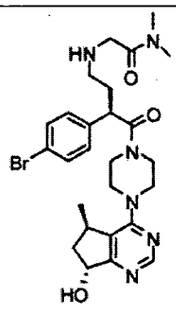
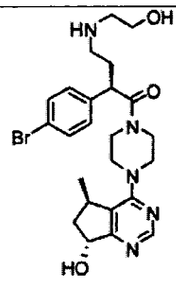
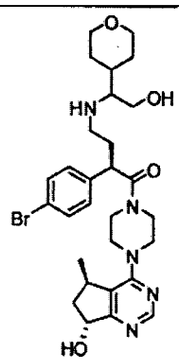
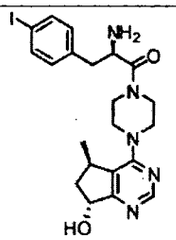
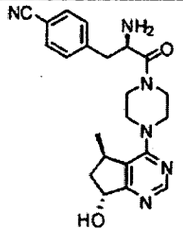
71		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-me-til-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-trifluorome-toxi)fenil)propan-1-ona	508.3
72		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(ciclopro-pilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)propan-1-ona	456.2
73		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-propan-1-ona	472.1
74		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-propan-1-ona	472.1
75		(R)-4-Amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	^{1}H NMR(CD_3OD), 400MHz, 8.51 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.17 (dd, J=14.9, 7.04 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=9.4, 3.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.85-3.60 (bm, 7H), 3.42 (m, 1H), 2.76 (dd, J=14.9, 10.1 Hz, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.81 (dd, J=14.1, 3.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (d, J=7.04 Hz, 3H).

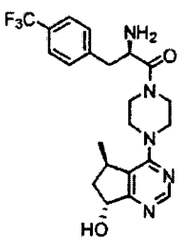
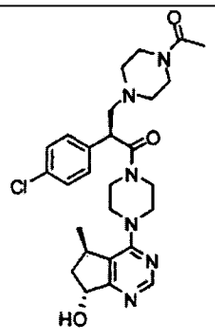
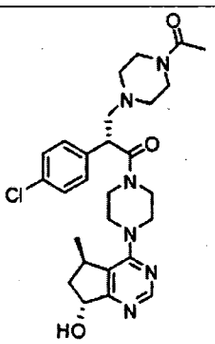
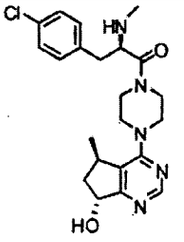
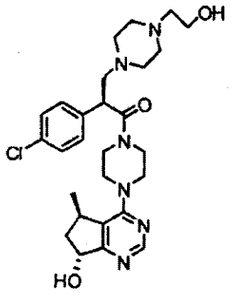
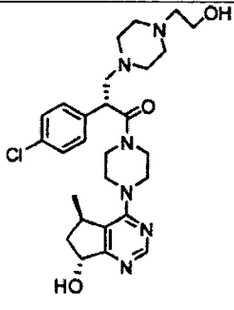
76		(S)-4-Amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	^{1}H NMR(CD_3OD), 400MHz, 8.51 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 5.17 (dd, J=14.9, 7.04 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=9.4, 3.1 Hz, 1H), 4.03-3.52 (bm, 8H), 3.30 (m, 1H), 2.75 (dd, J=14.9, 9.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.82 (dd, J=14.1, 3.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.3 Hz, 3H)
77		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-pirrolidin-3-ilamino)propan-1-ona	485.2
78		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((S)-pirrolidin-3-ilamino)propan-1-ona	485.2
79		(S)-3-((R)-1-Acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527.2

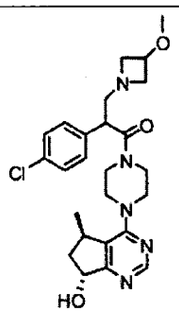
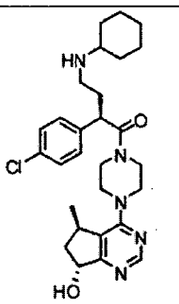
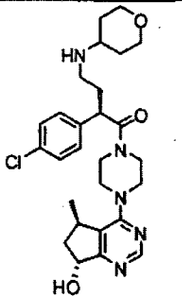
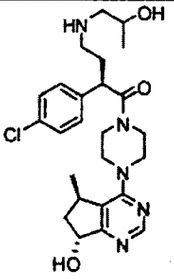
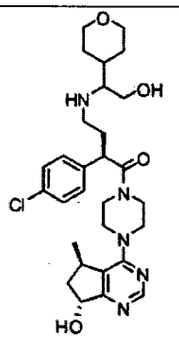
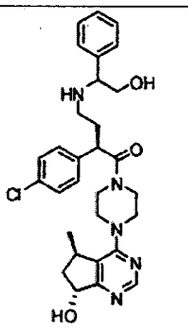
80		(S)-3-((S)-1-Acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527.2
81		(S)-2-(4-Bromofenil)-3-ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	514.0
82		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4-ilamino)-propan-1-ona	m/z 499 $[M+H]^+$
83		(S)-3-(1-Acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 541 $[M+H]^+$
84		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2-metoxietilamino)-propan-1-ona	m/z 474 $[M+H]^+$
85		(R)-2-(4-Clorofenil)-4-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)bu-tan-1-ona	458.1

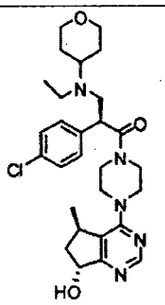
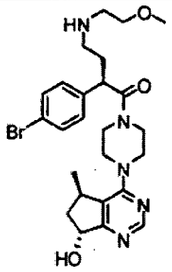
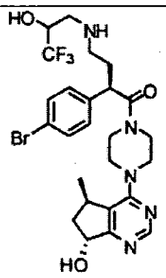
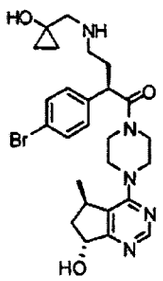
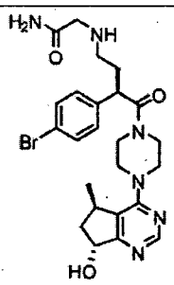
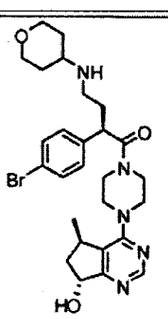
86		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 500 $[M+H]^+$
87		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)propan-1-ona	514.3
88		(S)-3-(Azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	456.3
89		(R)-3-(Azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	456.3
90		2-((S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)-acetamida	473.2
91		2-((S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)-N,N-dimetilacetamida	501.3

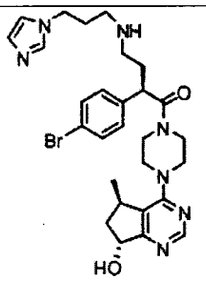
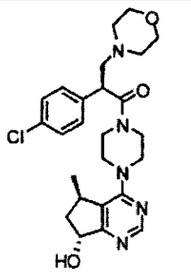
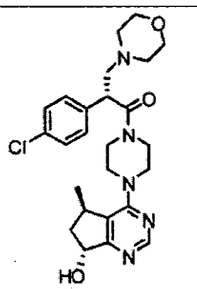
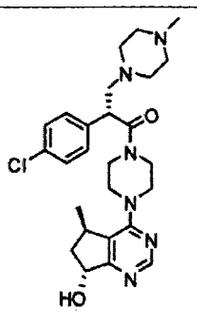
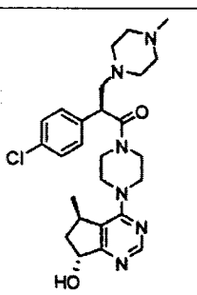
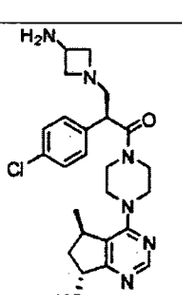
92		2-((S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-oxopropilamino)-N-metilacetamida	487.2
93		(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-4-isopropilamino)-butan-1-ona	516.2/518.1
94		(R)-2-(4-Bromofenil)-4-(dimetila-mino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-butan-1-ona	502.1/504.1
95		(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-4-(isobutilamino)-butan-1-ona	530.2
96		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)-amino)butan-1-ona	502.1
97		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-4-(isopropilamino)butan-1-ona	472.2

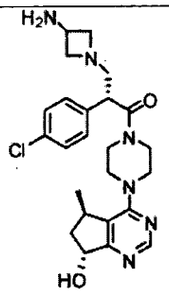
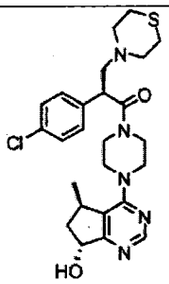
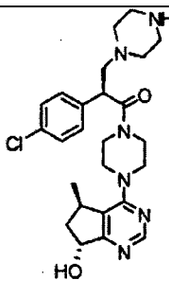
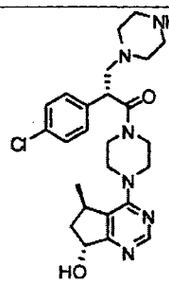
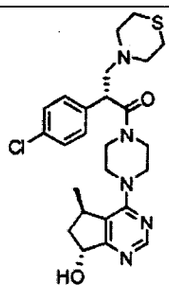
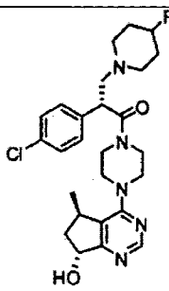
98		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)butan-1-ona	486.2
99		2-((R)-3-(4-Bromofenil)-4-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(oxobutil-amino)-N,N-diemtilacetemida	559.1
100		(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-hidroxietilamino)butan-1-ona	518.2/520.1
101		(R)-2-(4-Bromofenil)-4-(2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil-amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	604.2
102		(R)-2-Amino-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-yodofenil)propan-1-ona	508.1
103		4-((R)-2-Amino-3-(4-((5R,7R)-7-hi-droxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo	407.2

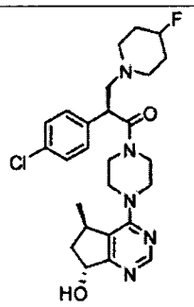
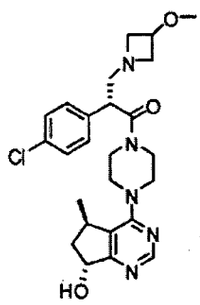
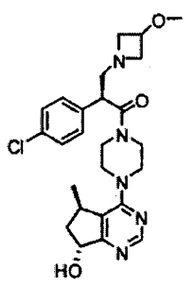
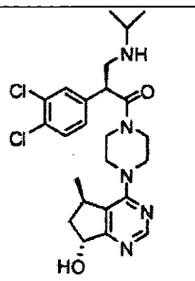
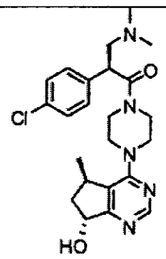
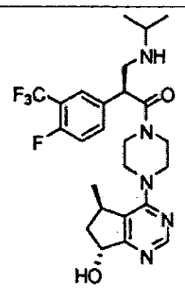
104		(R)-2-Amino-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)pro-pan-1-ona	450.2
105		(S)-3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	527.2
106		(R)-3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527.2
107		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)propan-1-ona	430.2
108		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)propan-1-ona	529.4
109		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)propan-1-ona	529.4

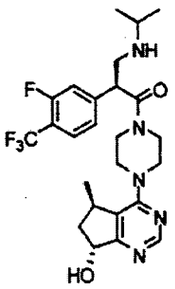
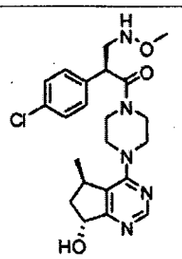
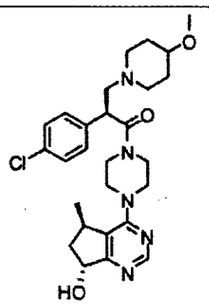
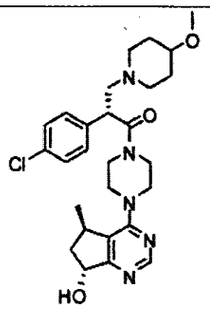
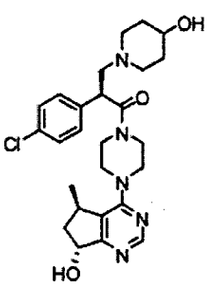
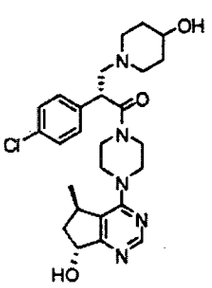
110		2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidin-1-il)pro-pan-1-ona	486.2
111		(R)-2-(4-Clorofenil)-4-(ciclohexil-amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-butan-1-ona	512.3
112		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)butan-1-ona	514.2
113		(2R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-hidroxi-propilamino)butan-1-ona	488.2
114		(2R)-2-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etila-mina)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	558.2
115		(2R)-2-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	550.2

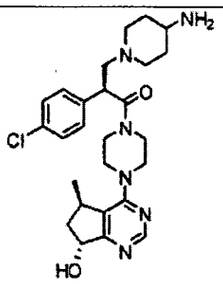
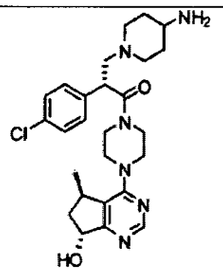
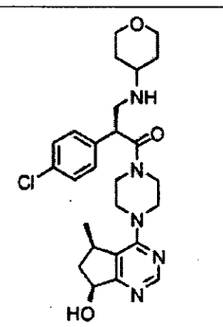
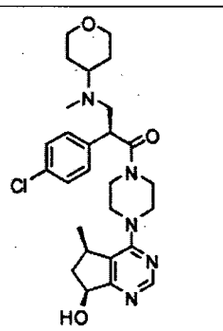
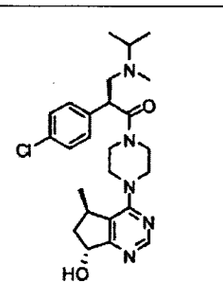
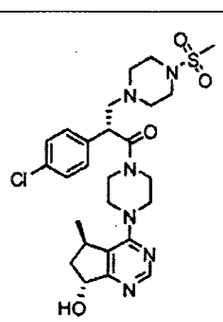
116		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(etil(tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 528 $[M+H]^+$
117		(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,7-R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-metoxie-tilamino)butan-1-ona	534.1
118		(2R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilamino)butan-1-ona	586.2
119		(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-4-(1-hidroxici-clo-propil)metilamino)butan-1-ona	544.2/546.2
120		2-((R)-3-(4-Bromofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil-amino)-acetamida	531.1/533.1
121		(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-4-(tetrahidro-2H-pi-ran-4-ilamino)butan-1-ona	558.2

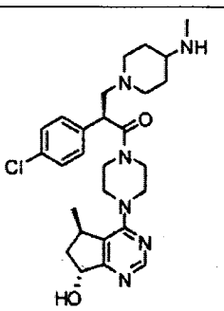
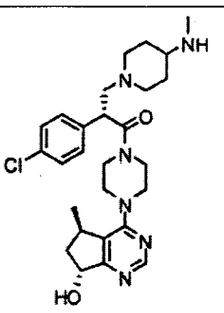
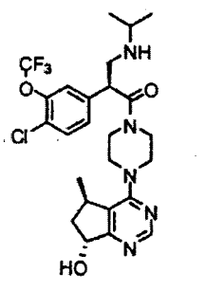
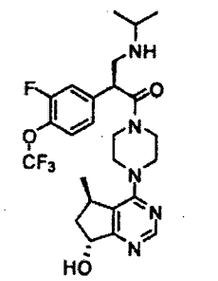
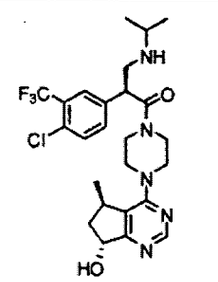
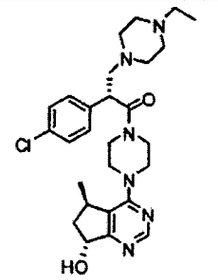
122		(R)-4-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil-amino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-butan-1-ona	584.2
123		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	486.3
124		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	486.3
125		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	499.4
126		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	499.4
127		(S)-3-(3-Aminoazetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	471.2

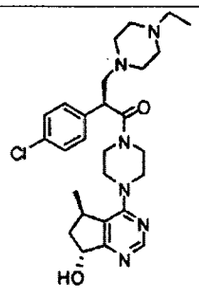
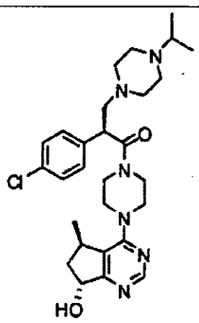
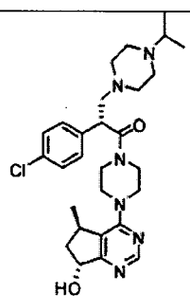
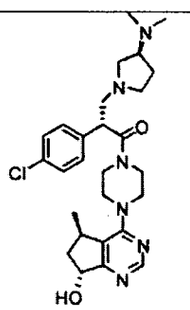
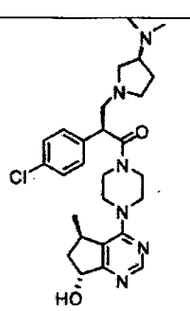
128		(R)-3-(3-Aminoazetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	471.2
129		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona	502.2
130		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)propan-1-ona	485.3
131		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)propan-1-ona	485.3
132		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona	502.2
133		(R)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	502.2

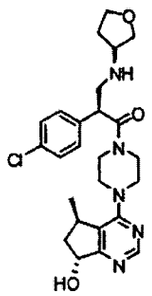
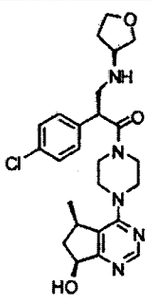
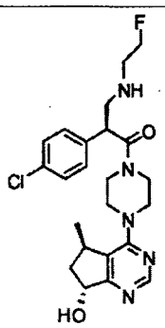
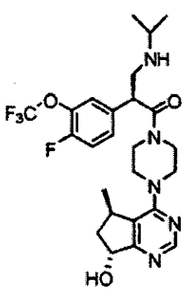
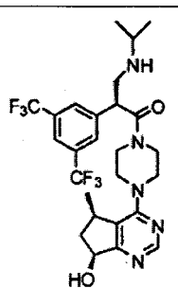
134		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	502.2
135		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidin-1-il)-propan-1-ona	486.2
136		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidin-1-il)propan-1-ona	486.2
137		(S)-2-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-isopropilamino)-propan-1-ona	492.2
138		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	444.1
139		(S)-2-(4-Fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-isopropilamino)propan-1-ona	510.2

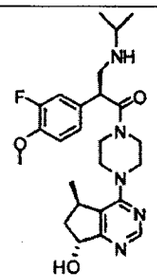
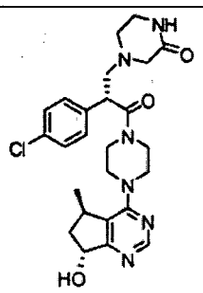
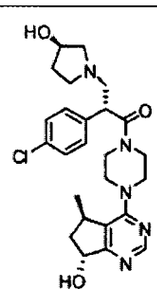
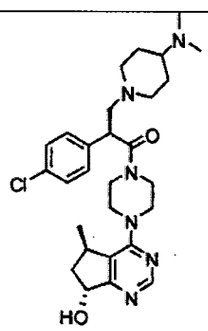
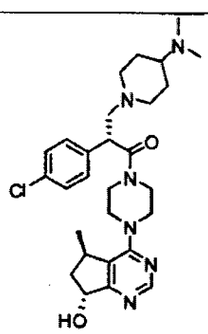
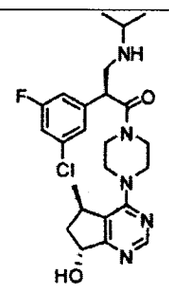
140		(S)-2-(3-Fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510.4
141		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(metoxiamino)propan-1-ona	446.2
142		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(4-(metoxipiperidin-1-il)propan-1-ona	514.3
143		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(4-(metoxipiperidin-1-il)propan-1-ona	514.3
144		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(4-(hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	500.3
145		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(4-(hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	500.3

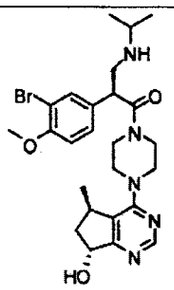
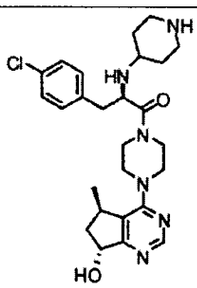
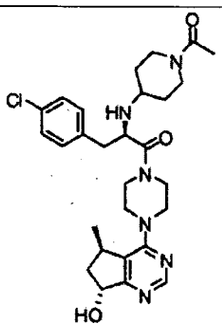
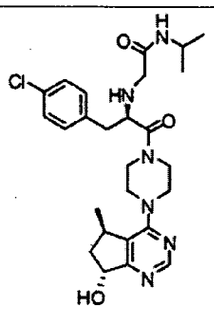
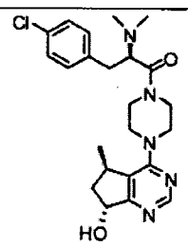
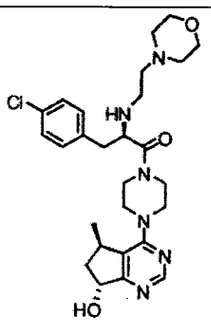
146		(S)-3-(4-Aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	499.3
147		(R)-3-(4-Aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidro-xi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	499.3
148		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	500.2
149		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 514 $[M+H]^+$
150		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-(isopropil-(metil)-amino)propan-1-ona	472.3
151		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(4-metilsulfonil)pipera-zin-1-il)propan-1-ona	563.2

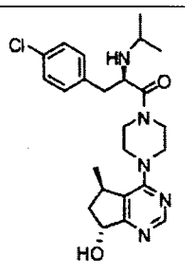
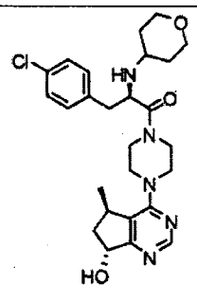
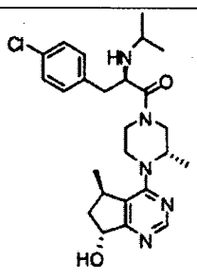
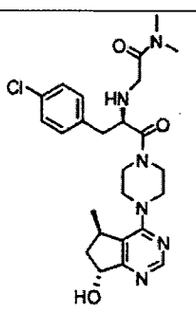
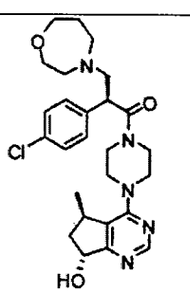
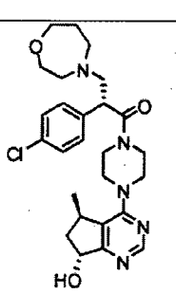
152		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilaminol)piperidin-1-il)propan-1-ona	513.3
153		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilaminol)-piperidin-1-il)propan-1-ona	513.3
154		(S)-2-(4-Cloro-3-trifluorometoxi)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	542.2
155		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometo-xi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	526.3
156		(S)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	526.2
157		(R)-2-(4-Clorofenil-3-(4-etilpipe-razin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513.3

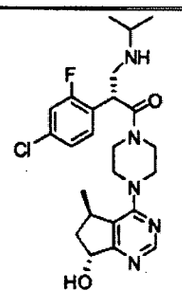
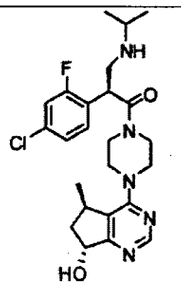
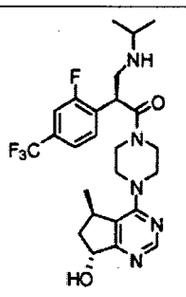
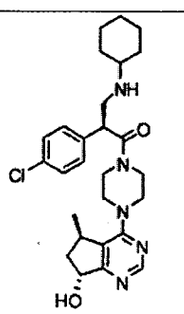
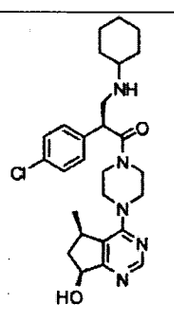
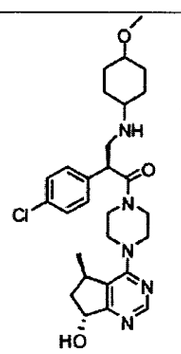
158		(S)-2-(4-Clorofenil-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513.3
159		(S)-2-(4-Clorofenil-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	527.6
160		(R)-2-(4-Clorofenil-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	527.6
161		(R)-2-(4-Clorofenil-3-((S)-3-(dime-tilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513.6
162		(S)-2-(4-Clorofenil-3-((S)-3-(dime-tilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513.6

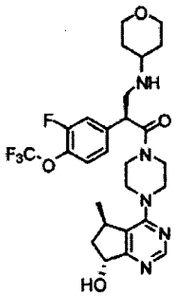
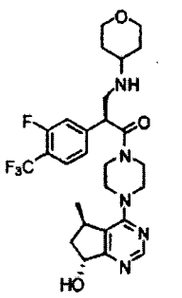
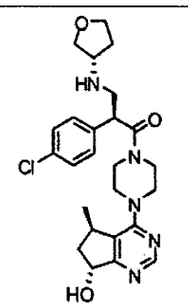
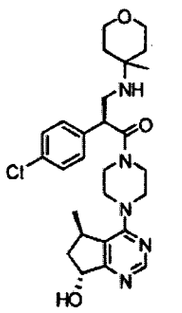
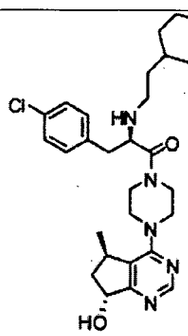
163		(S)-2-(4-Clorofenil-3-((S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	486.2
164		(S)-2-(4-Clorofenil-3-((S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	486.2
165		(S)-2-(4-Clorofenil-3-(2-fluoroetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	462.2
166		(S)-2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	526.4
167		(S)-2-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	560.3

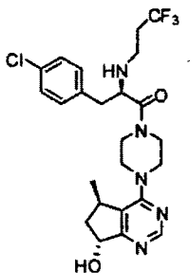
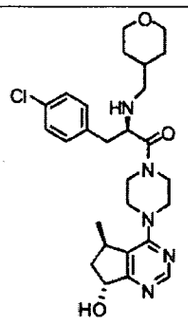
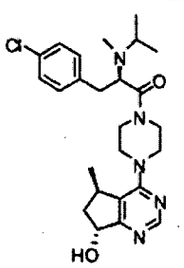
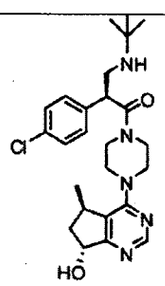
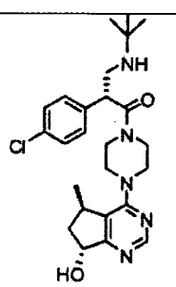
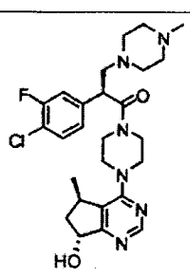
168		(S)-2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil-amino)propan-1-ona	472.5
169		4-((R)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-oxopropil)piperazin-2-ona	499.3
170		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-1-il)-3-((R)-3-hidroxipirro-lidin-1-il)propan-1-ona	486.3
171		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-(dime-tilamino)piperidin-1-il)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	527.3
172		(R)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-(dimetil-amino)piperidin-1-il)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	527.3
173		(S)-2-(3-Fluoro-5-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-	476.2

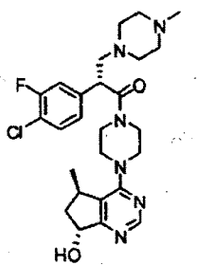
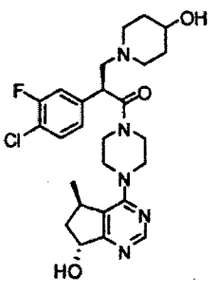
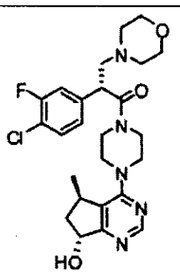
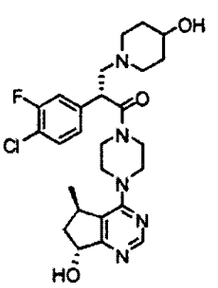
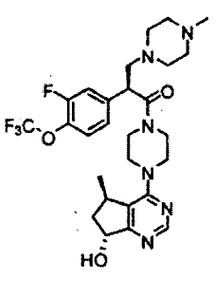
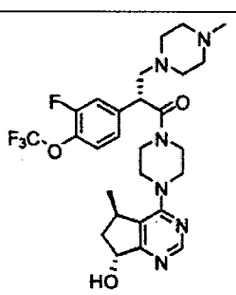
		no)propan-1-ona	
174		(S)-2-(3-Bromo-4-metoxifenil)-1-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	532.2
175		(R)-3-(4-Clorofenil)-1--(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-propan-1-ona	499.3
176		(R)-2-(1-Acetilpiperidin-4-ilamino)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)propan-1-ona	541.3
177		2-((R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-N-isopropilacetamida	515.3
178		(R)-3-(4-Clorofenil)-2-(dimetil-amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	444.2
179		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(2-morfolinoetilamino)-propan-1-ona	529.3

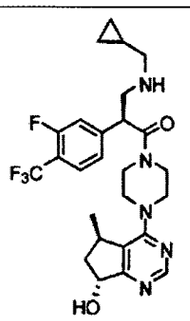
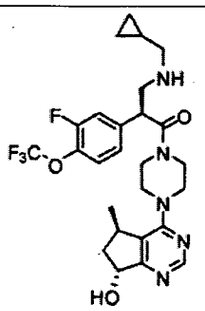
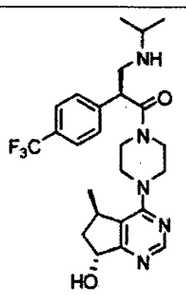
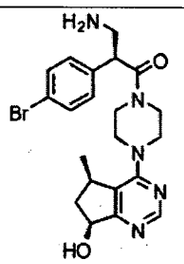
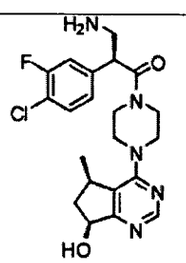
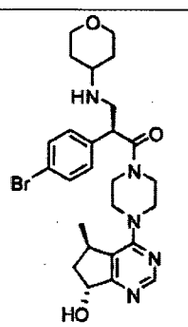
180		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(isopropilamino)propan-1-ona	458.2
181		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	500.3
182		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-((S)-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(isopropilamino)propan-1-ona	472.3
183		2-((R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-N,N-dimetilacetamida	501.2
184		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1,4-oxazepan-4-il)-propan-1-ona	500.3
185		(R)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1,4-oxazepan-4-il)pro-pan-1-ona	500.3

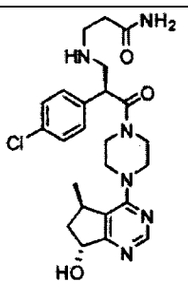
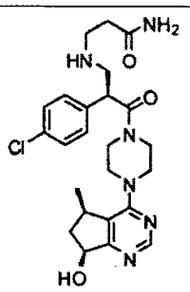
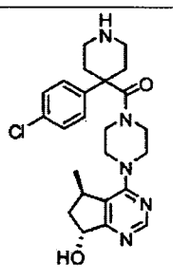
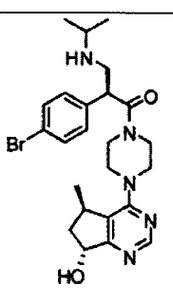
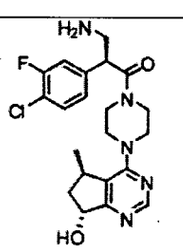
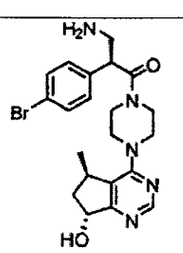
186		(R)-2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropila-mino)propan-1-ona	476.2
187		(S)-2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil-ami-no)propan-1-ona	476.2
188		(R)-2-(2-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510.2
189		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(ciclohexil-amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	498.3
190		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(ciclohexil-amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	498.3
191		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(4-metoxiciclohexila-mino)propan-1-ona	528.4

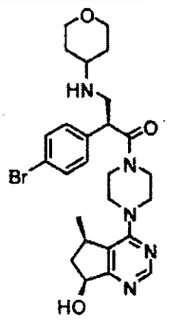
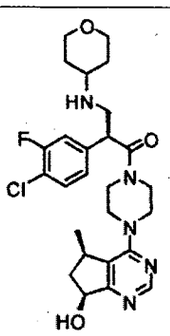
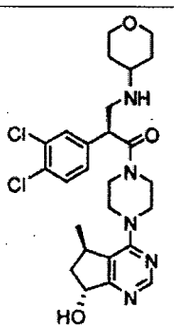
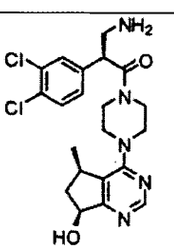
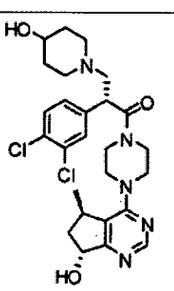
192		(S)-2-(3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pro-pan-1-ona	568.3
193		(S)-2-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pro-pan-1-ona	552.2
194		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((S)-(tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	486.3
195		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	513.2
196		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamina)propan-1-ona	528.3

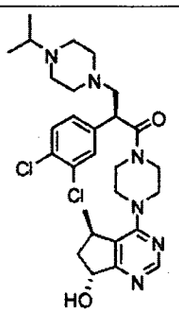
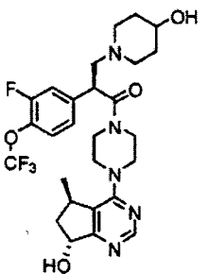
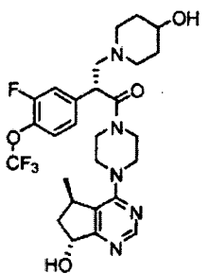
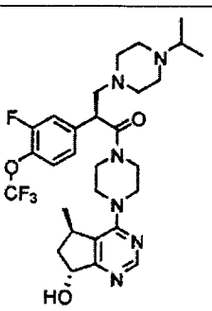
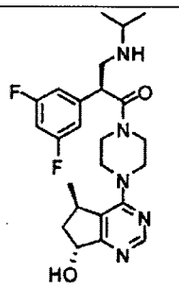
197		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)propan-1-ona	512.2
198		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)propan-1-ona	514.2
199		(R)-3-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(isopropil(metil)-amino)propan-1-ona	472.3
200		(S)-3-(Ter-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	472.1
201		(R)-3-(Ter-butilamino)-2-(4-cloro-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pro-pan-1-ona	472.1
202		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	517.2

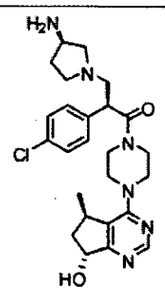
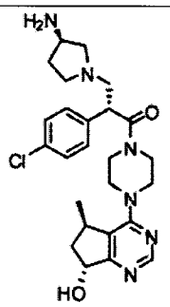
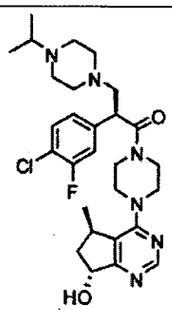
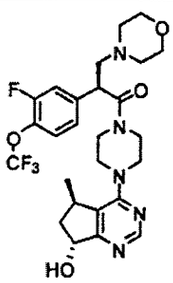
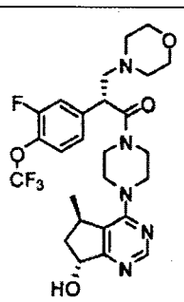
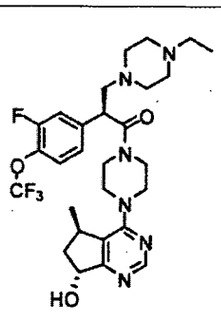
203		(R)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	517.2
204		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	518.2
205		(R)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-morfolino-propan-1-ona	504.2
206		(R)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	518.2
207		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	567.2
208		(R)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-	567.2

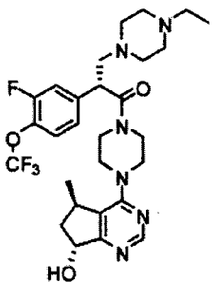
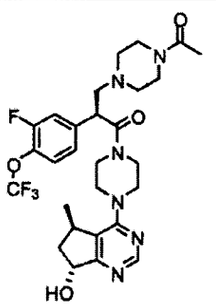
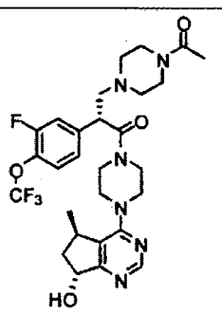
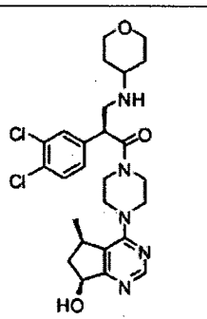
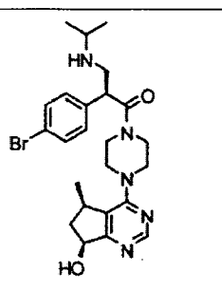
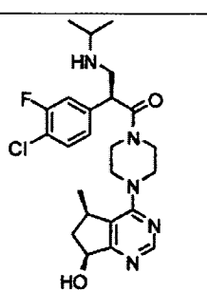
		ona	
209		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	522.2
210		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	538.2
211		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorome-til)-fenil)propan-1-ona	492.3
212		(S)-3-Amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 460/462 (Br isótopo $[M+H]^+$
213		(S)-3-Amino-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 434 $[M+H]^+$
214		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	546.2

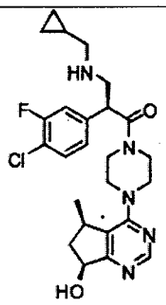
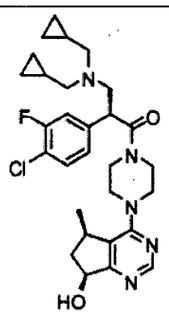
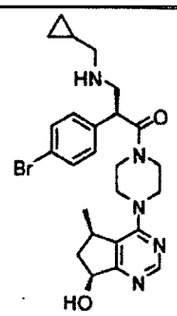
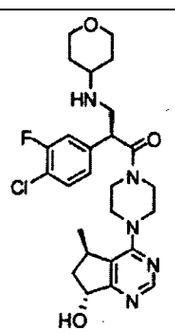
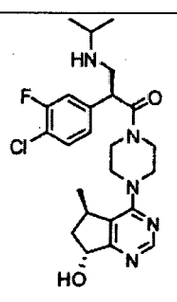
215		3-((S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(oxopropilamino)-propanamida	487.2
216		3-((S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(oxopropil-ami-no)propanamida	487.2
217		(4-(4-Clorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona	456.2
218		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(isopropilamino)-propan-1-ona	504.2
219		(S)-3-Amino-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pro-pan-1-ona	434.3
220		(S)-3-Amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462.2

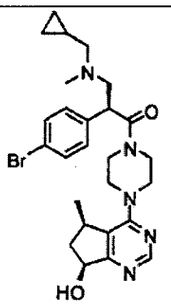
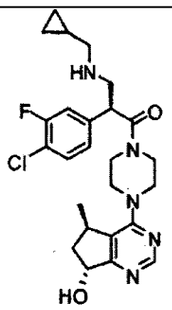
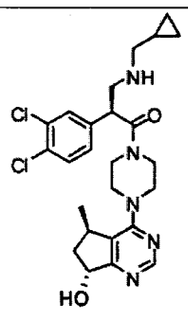
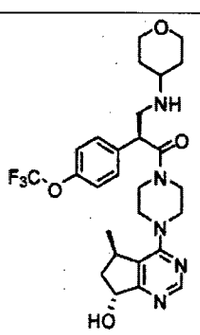
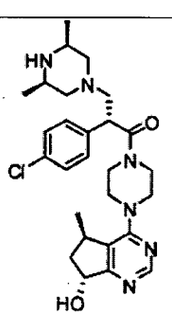
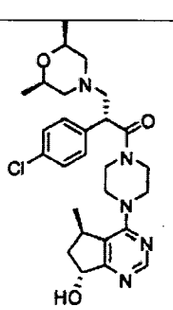
221		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-pera-zin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 544/546 (Br isótopo $[M+H]^+$
222		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 518 $[M+H]^+$
223		(S)-2-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	534.2
224		(S)-3-Amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	450.3
225		(R)-2-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	534.2

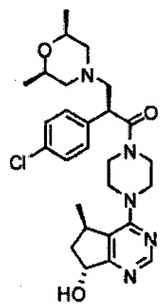
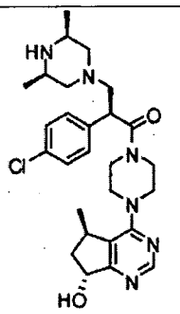
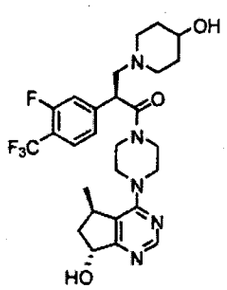
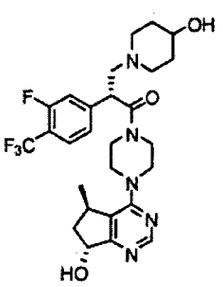
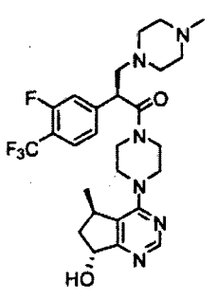
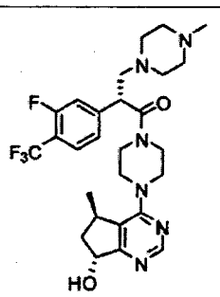
226		(S)-2-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	561.3
227		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	568.2
228		(R)-2-(3-Fluoro-4-trifluoro-metoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	568.2
229		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	595.3
230		(S)-2-(3,5-Difluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil-amino)-propan-1-ona	460.3

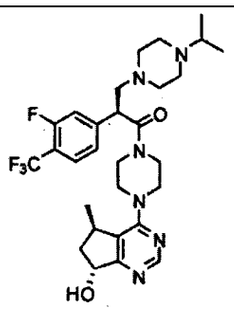
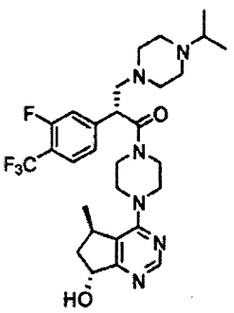
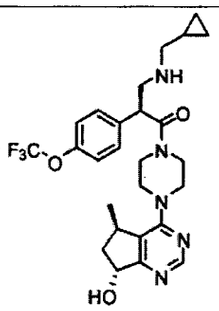
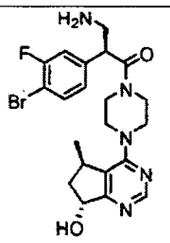
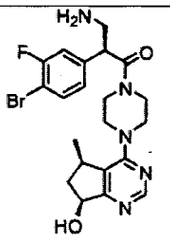
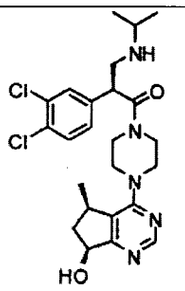
231		(S)-3-((R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	485.3
232		(R)-3-((R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	485.3
233		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)propan-1-ona	545.3
234		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	554.3
235		(R)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	554.3
236		(S)-3-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	581.3

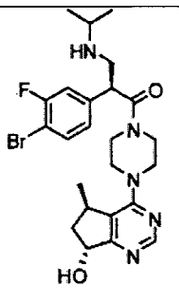
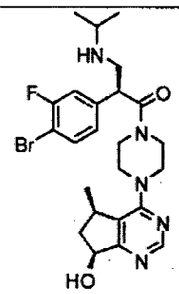
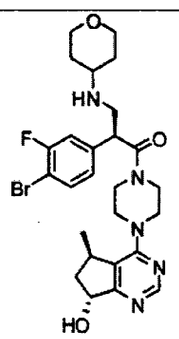
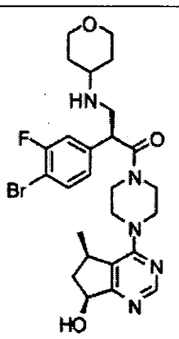
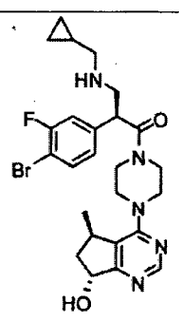
237		(R)-3-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	581.3
238		(S)-3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	595.3
239		(R)-3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	595.3
240		(S)-2-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	534.2
241		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)-3-(isopropilamino)-propan-1-ona	m/z 502/504 (Br isótopo) $[M+H]^+$
242		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-propan-1-ona	m/z 476 $[M+H]^+$

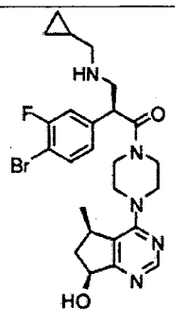
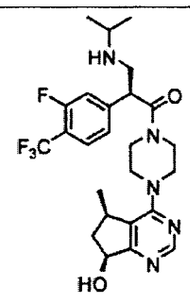
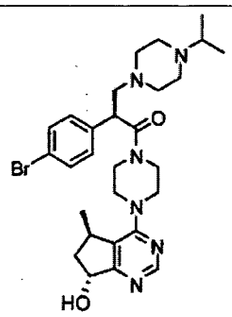
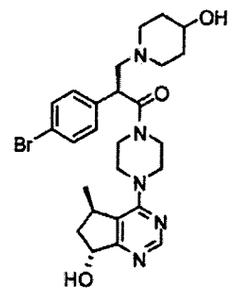
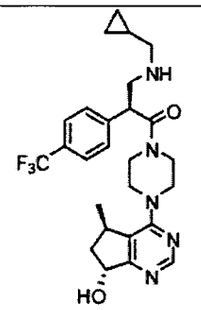
243		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-(ci-clopropilmetilamino)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 488 $[M+H]^+$
244		(S)-3-(Bis(ciclopropilmetil)amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 542 $[M+H]^+$
245		(S)-2-(4-Bromofenil)-3-(ciclopro-pilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 514/516 (Br isótopo) $[M+H]^+$
246		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	LCMS (APCI+) m/z 518, 520 $[M+H]^+$
247		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)-propan-1-ona	LCMS (APCI+) m/z 476, 478 $[M+H]^+$

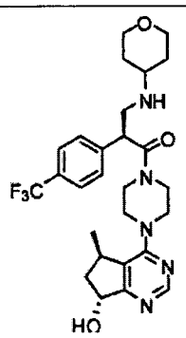
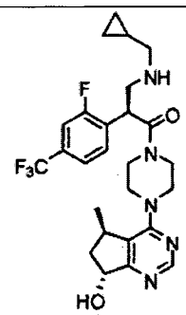
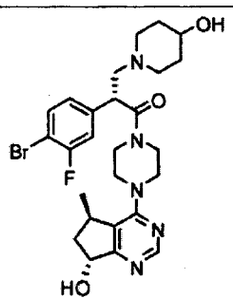
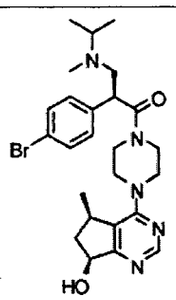
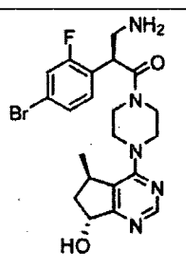
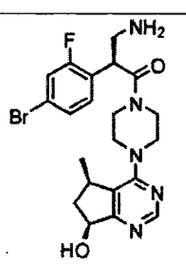
248		(S)-2-(4-Bromofenil)-3-((ciclopro-pilmetil)(metil)amino)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 528/530 (Br isótopo) $[M+H]^+$
249		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-(ci-clopropilmetilamino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	LCMS (APCI+) m/z 488, 490 $[M+H]^+$
250		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	504.3
251		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-me-til-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(te-trahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	550.3
252		(R)-2-(4-Clorofenil)-3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	513.3
253		(R)-2-(4-Clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	514.3

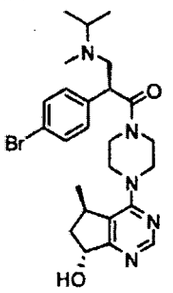
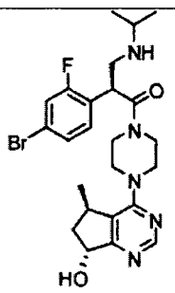
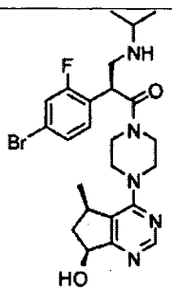
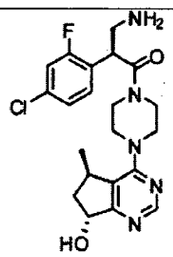
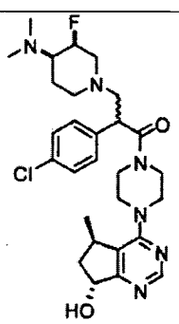
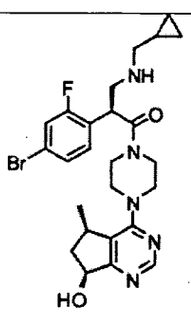
254		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	514.3
255		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	513.3
256		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	552.3
257		(R)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	552.3
258		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	551.3
259		(R)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	551.3

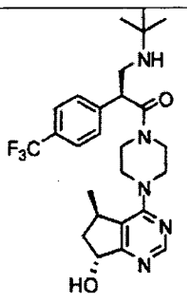
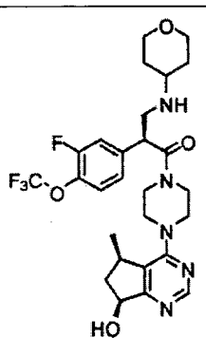
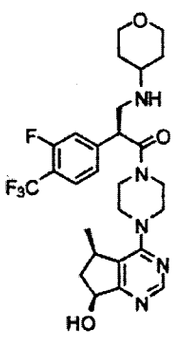
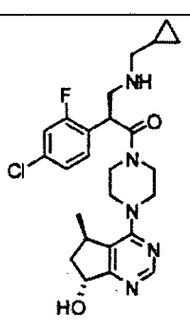
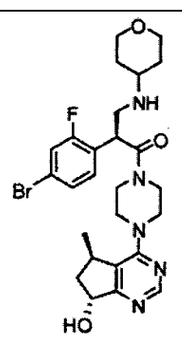
260		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	579.3
261		(R)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	579.3
262		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluo-rometoxi)fenilpropan-1-ona	520.3
263		(S)-3-Amino-2-(4-bromo-3-fluo-rofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	480.2
264		(S)-3-Amino-2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	480.1
265		(S)-2-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(isopropilamino)-propan-1-ona	492.3

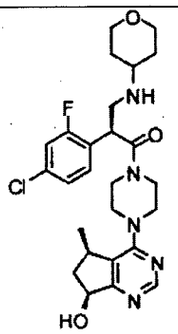
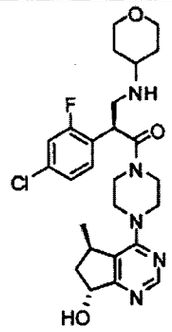
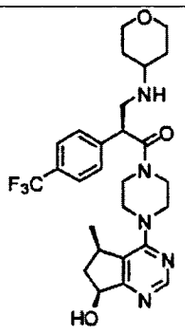
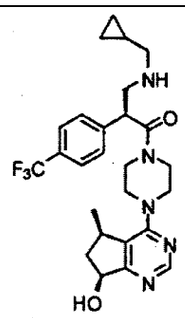
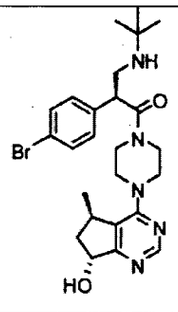
266		(S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropila-mino)propan-1-ona	m/z 520, 522 $[M+H]^+$
267		(S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)propan-1-ona	m/z 520, 522 $[M+H]^+$
268		(S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 562, 564 $[M+H]^+$
269		(S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 562, 564 $[M+H]^+$
270		(S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 532, 534 $[M+H]^+$

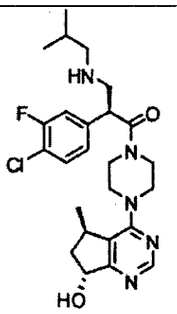
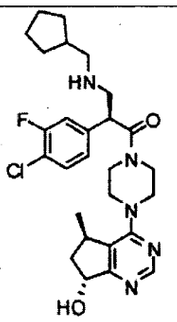
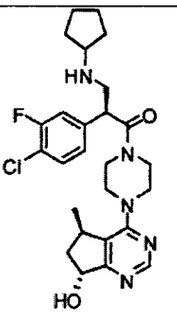
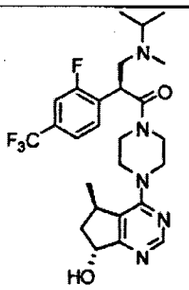
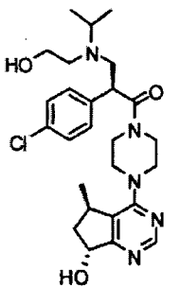
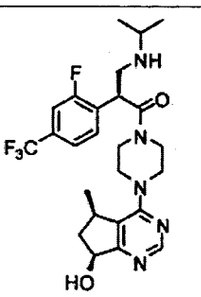
271		(S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-propan-1-ona	m/z 532, 534 $[M+H]^+$
272		(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510.3
273		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(4-isopropilpipera-zin-1-il)propan-1-ona	571.3
274		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	546.2
275		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorome-til)fenil)propan-1-ona	504.3

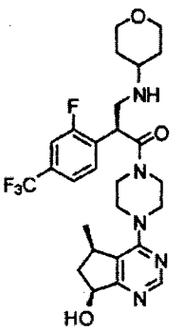
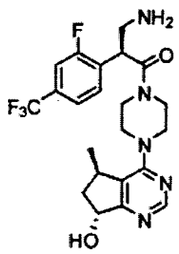
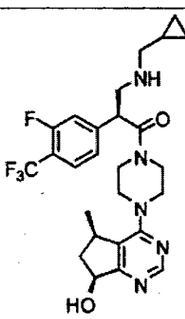
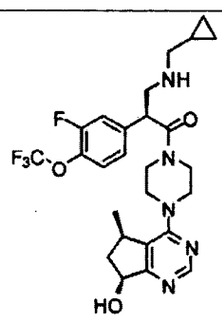
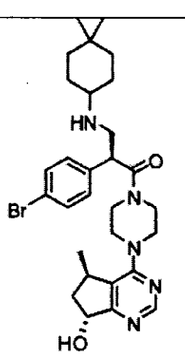
276		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-me-til-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(te-trahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-trifluorometil)fenil)propan-1-ona	534.3
277		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	522.3
278		(R)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)propan-1-ona	562.2
279		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5S,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-peRazin-1-il)-3-(isopropil(metil)-amino)propan-1-ona	518.2
280		(S)-3-Amino-2-(4-Bromo-2-fluo-rofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pro-pan-1-ona	478.2
281		(S)-3-Amino-2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pro-pan-1-ona	478.2

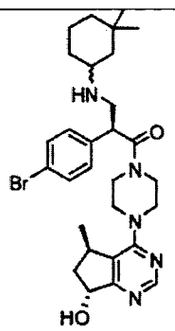
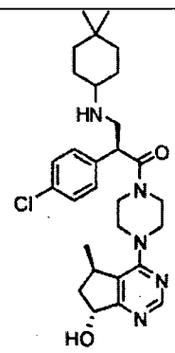
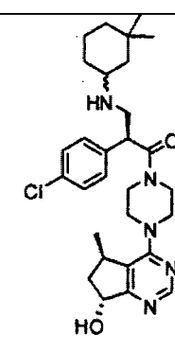
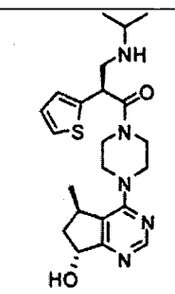
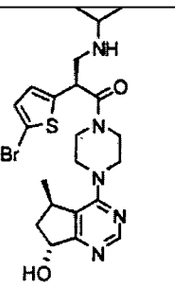
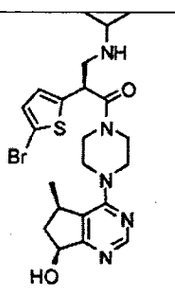
282		(S)-2-(4-Bromofenil)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-3-(isopropil(me-til)a-mino)propan-1-ona	443.2
283		(S)-2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)propan-1-ona	520.2
284		(S)-2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)-propan-1-ona	520.2
285		(S)-3-Amino-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	434.3
286		2-(4-Clorofenil)-3-((3S,4R)-4-(di-metilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pro-pan-1-ona	545.3
287		(S)-2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,-7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)propan-1-ona	532.2

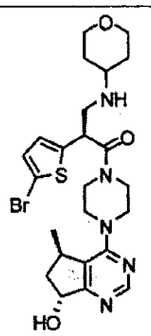
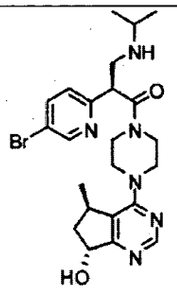
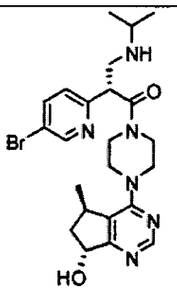
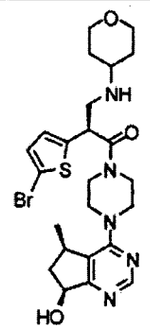
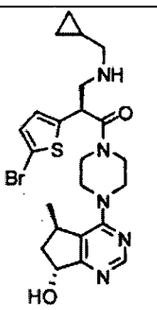
288		(S)-3-(Ter-butilamino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)-2-(4-trifluorometil)-fenil)propan-1-ona	506.3
289		(S)-2-(3-Fluoro-4-(trifluorome-toxi)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-ilamino)propan-1-ona	567.6
290		(S)-2-(3-Fluoro-4-(trifluorome-toxi)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopen-ta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-propan-1-ona	552.3
291		(S)-2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pi-perazin-1-il)propan-1-ona	488.3
292		(S)-2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	562.2

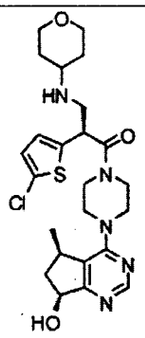
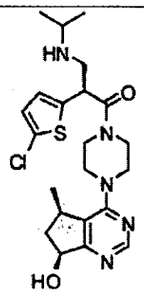
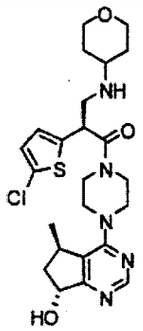
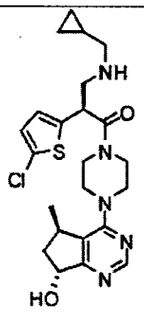
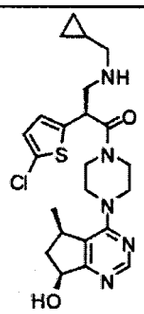
293		(S)-2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	518.2
294		(S)-2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	518.3
295		(S)-1-(4-((5R,7S)-7-Hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-trifluorometil)fenil)propan-1-ona	534.2
296		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorome-til)fenil)propan-1-ona	504.2
297		(S)-2-(4-Bromofenil)-3-(ter-Butila-mino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	516.2

298		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isobutilamino)-propan-1-ona	m/z 490, 492 $[M+H]^+$
299		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-(ci-clopentilmetilamino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 516, 518 $[M+H]^+$
300		(S)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-(ci-clopentilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 502, 504 $[M+H]^+$
301		(S)-2-(2-Fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	524.2
302		(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((2-hidroxietil)((isopropil)amino)propan-1-ona	502.3
303		(S)-2-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510.2

304		(S)-2-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1-4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pro-pan-1-ona	552.3
305		(S)-3-Amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	467.2
306		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-propan-1-ona	552.2
307		(S)-3-(Ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-propan-1-ona	538.2
308		(S)-2-(4-Bromofenil)-3-(4,4-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,-7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-propan-1-ona	572.3

309		(S)-2-(4-Bromofenil)-3-(3,3-dime-tilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-propan-1-ona	570.3
310		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(4,4-dimetil-ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipe-razin-propan-1-ona	526.4
311		(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(3,3-dime-tilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-propan-1-ona	526.3
312		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-Hidroxi-5-me-til-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-tiofen-2-il)pro-pan-1-ona	430.3
313		(S)-2-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)propan-1-ona	508.2
314		(S)-2-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)propan-1-ona	508.2

315		(S)-2-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	550.2
316		(R)-2-(5-Bromopiridin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	503.2
317		(S)-2-(5-Bromopiridin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	503.2
318		(S)-2-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	550.2
319		(S)-2-(5-Bromotiofen-2-il)-3-(ciclo-propilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	520.2

320		(S)-2-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	506.2
321		(S)-2-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilami-no)propan-1-ona	464.2
322		(S)-2-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	506.2
323		(S)-2-(5-Clorotiofen-2-il)-3-(ciclo-propilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ci-clopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	476.2
324		(S)-2-(5-Clorotiofen-2-il)-3-(ciclo-propilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipera-zin-1-il)propan-1-ona	476.2

[00450] La anterior descripción se considera ilustrativa solo de los principios de la invención. Adicionalmente, dado que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente aparentes para aquellos versados en la materia, no se desea limitar la invención a la exacta construcción y procesos mostrados y descritos

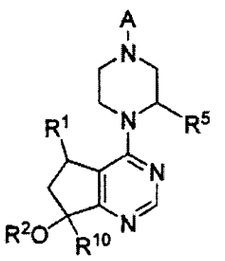
anteriormente. De manera acorde, se considera que todas las modificaciones y equivalentes adecuados caen dentro del alcance de la invención como se define mediante las reivindicaciones que siguen.

[00451] Las palabras "comprende", "comprendiendo" "incluye", "incluyendo" y "que incluye" cuando se usan en esta descripción y en las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de las características, enteros, componentes o pasos establecidos pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, enteros, componentes, pasos o grupos diferentes.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de Fórmula I:



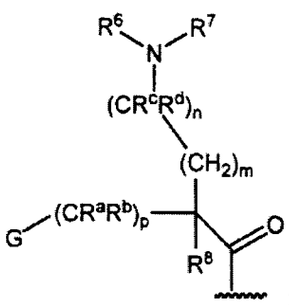
I

y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos, metabolitos y sales del mismo, en donde:

R^1 es H, Me, Et, vinilo, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 es H o Me;

R^5 es H, Me, Et, o CF_3;

A es  ;

G es fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^9 o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente H, OCH_3, (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-$(CH_2)_{1-2}$ donde W es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 o Me, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por alquiloC_1-C_3 o O(alquiloC_1-C_3), hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), fluoro-(cicloalquiloC_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por F, OH, alquiloC_1-C_3, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquiloC_1-C_3), o alquiloC_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquiloC_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquiloC_1-C_6), N(alquiloC_1-C_6)$_2$, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, O(alquiloC_1-C_3), $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$,

ciclopropilmetilo y alquiloC_1-C_3;
R^a y R^b son H.
o R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;
R^c y R^d son H o Me,
o R^c y R^d junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo;
R^8 es H, Me, F o OH,
o R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales estos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;
cada R^9 es independientemente halógeno, alquiloC_1-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, O-(alquiloC_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquiloC_1-C_6), CN, OCH_2fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NH-(alquiloC_1-C_6), N(alquilo-C_1-C_6)$_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F, CHF_2, OCH_2F, $OCHF_2$, OH, SO_2(alquiloC_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquiloC_1-C_6), y C(O)N(alquiloC_1-C_6)$_2$;
R^{10} es H o Me; y
m, n y p son independientemente 0 ó 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{10} es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{10} es metilo.

4. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde OR^2 está en la configuración (S) o (R).

5. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es H.

6. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es metilo.

7. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^5 es H.

8. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^5 es metilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^5 está en la configuración (S).

10. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^1 está en la configuración (R).

12. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^1 es H.

13. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde G es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, Me, etilo, isopropilo, CN, CF_3, OCF_3, SMe, OMe y OCH_2Ph.

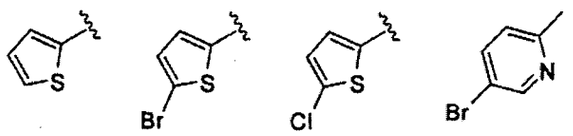
14. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-tiometilfenilo, o 4-metilfenilo.

15. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 13, en donde G es 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo, 3-trifluorometoxi-4-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2-fluoro-4-trifiuorometilfenilo, o 3-trifluorometil-4-fluorofenilo.

16. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde G es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno.

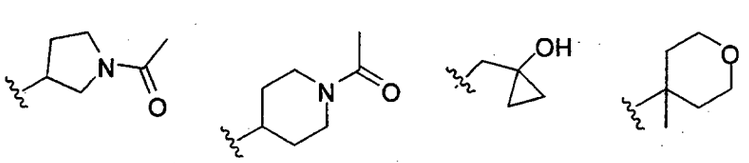
17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde G es un tiofeno o piridina opcionalmente sustituido con un halógeno.

18. El compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 16 ó 17, en donde G es seleccionado de las siguientes estructuras:



19. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^6 y R^7 son independientemente seleccionados de H, OCH_3, (cicloalquiloC_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquilC_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, W-$(CH_2)_{1-2}$ donde W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, o Me, cicloalquiloC_3-C_6 opcionalmente sustituido con OCH_3, hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), fluoro-(C_3-C_6-cicloalquilo), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, un heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con CH_3 o $C(=O)CH_3$ o alquiloC_1-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquiloC_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquiloC_1-C_6), N(alquiloC_1-C_6)$_2$, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

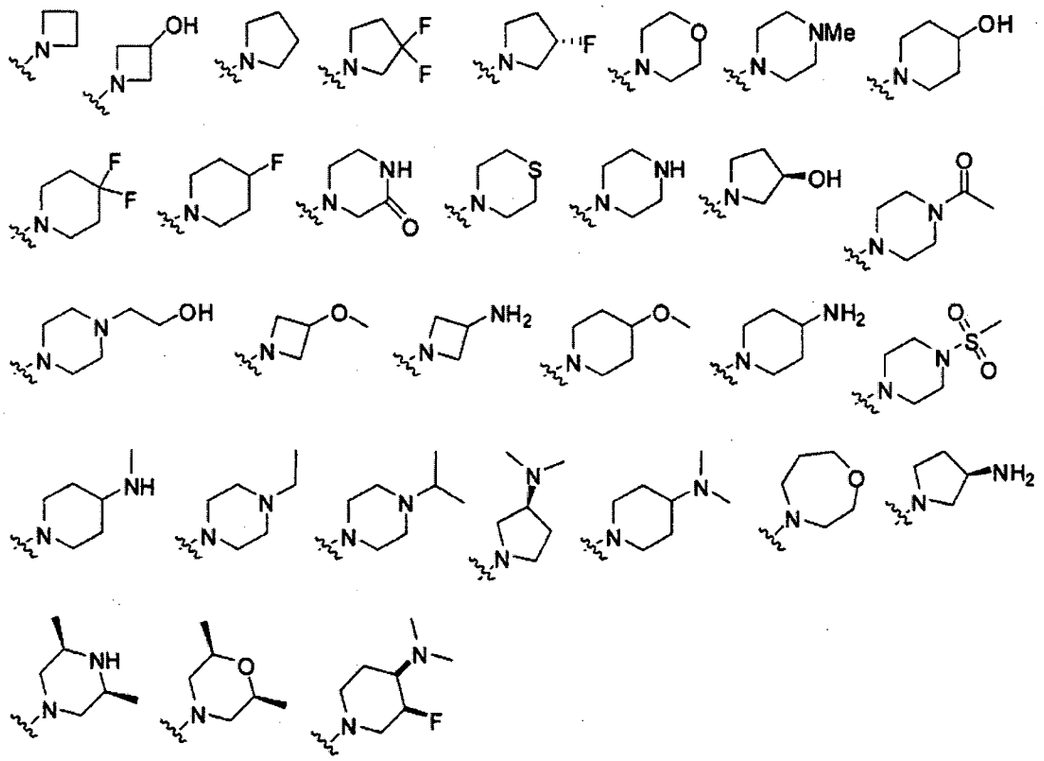
20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^6 y R^7 son independientemente seleccionados de H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-Butilo, 3-pentilo, OCH_3, CH_2CH_2OH, CH_2CH_2OMe, CH_2H2CF_3, $CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH(CF_3)OH$, CH_2CF_3, CH_2CH_2F, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2C(=O)NH(CH_3)$, $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(=O)NH(iPr)$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, CH_2-ciclopropilo, CH_2-ciclopentilo, CH_2-tBu (neopentilo), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo, CH_2-(pirid-3-ilo), 4-hidroxiciclohex-1-ilo, $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, CH(fenil)CH_2OH, CH(tetrahidropiranil)CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2$(imidazolilo), CH_2CH_2(morfolinilo), CH_2(tetrahidropiranilo), CH_2CH_2(tetrahidropiranilo), pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,



21. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo

heterocíclico de 4-7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, OCH_3, $C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$ y alquiloC_1-C_3.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



23. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo.

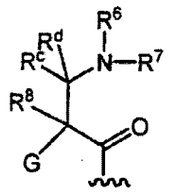
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R^7 es H.

25. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R^7 es H.

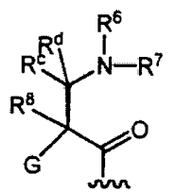
27. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a

18, en donde m es 1, n es 0, p es 0, de tal forma que A está representado por la Fórmula:



1

28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde A tiene la configuración:



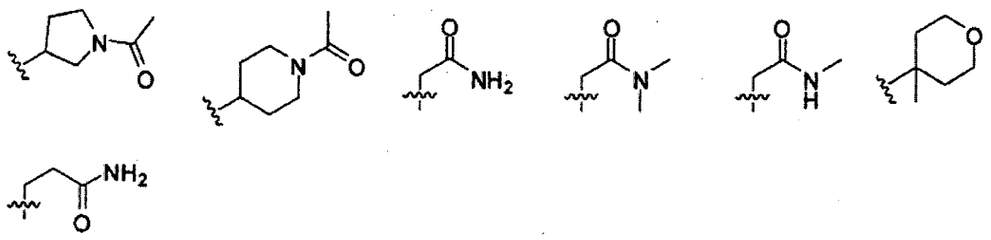
29. El compuesto de la reivindicación 27 ó 28, en donde R^8 es H u OH.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^8 es H.

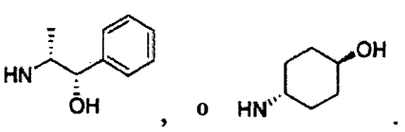
31. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en donde R^c y R^d son H.

32. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, en donde R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter-Butilo, 3-pentilo, $CH(isopropilo)_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2OH$ $CH(CH_2CH_2OH)_2$, CH_2CH_2OMe, $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$, CH_2CN, CH_2-ciclopropilo, CH_2-ciclobutilo, CH_2-tBu, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2-fenilo, CH_2-(pirid-2-ilo), CH_2-(pirid-3-ilo), CH_2-(pirid-4-ilo), 4-hidroxiciclohex-1-ilo, o $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo;
o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperizinilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, OH y Me.

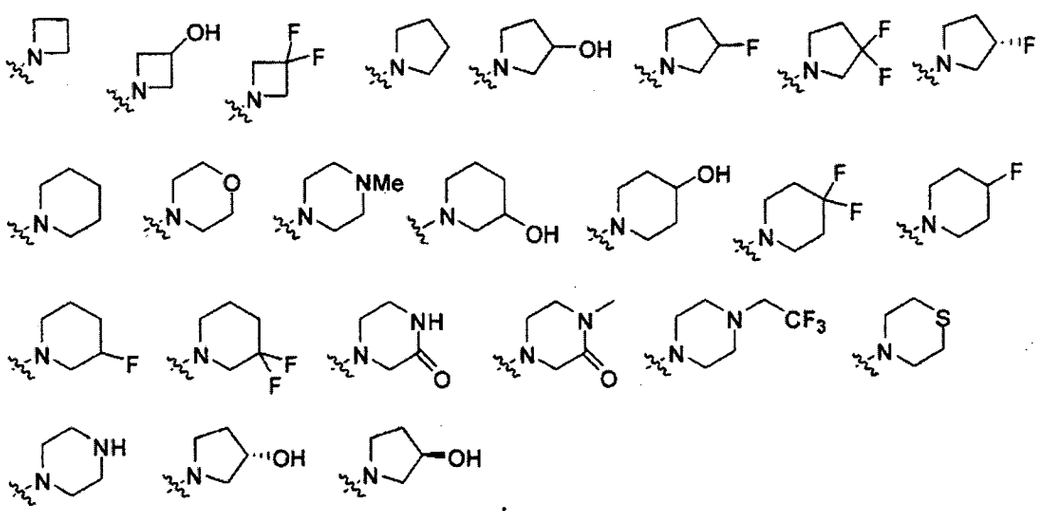
33. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, en donde R^6 o R^7 pueden ser independientemente CH_2CF_3, CH_2CH_2F, CH_2-ciclopentilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,



34. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 a la 32, en donde NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr, NHtBu, $NH(CH_2$-tBu), $NH(CH_2$-ciclopropilo), $NH(CH_2$-ciclobutilo), NH(ciclopentilo), $NH(CH_2$-piridilo), NH(ciclohexilo), NH(3-pentilo), $NHCH(isopropilo)_2$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CN)$, NMe_2, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), $NMe(CH_2$-ciclopropilo), $NMe(CH_2$-ciclobutilo), $NMe(CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2OMe)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OMe)$, NEt_2, NEtPr, NEt(iPr), $NEt(CH_2$-ciclopropilo), $NEt(CH_2$-ciclobutilo), $NEt(CH_2CH_2OH)$, $NEt(CH_2CH_2CH_2OH)$,



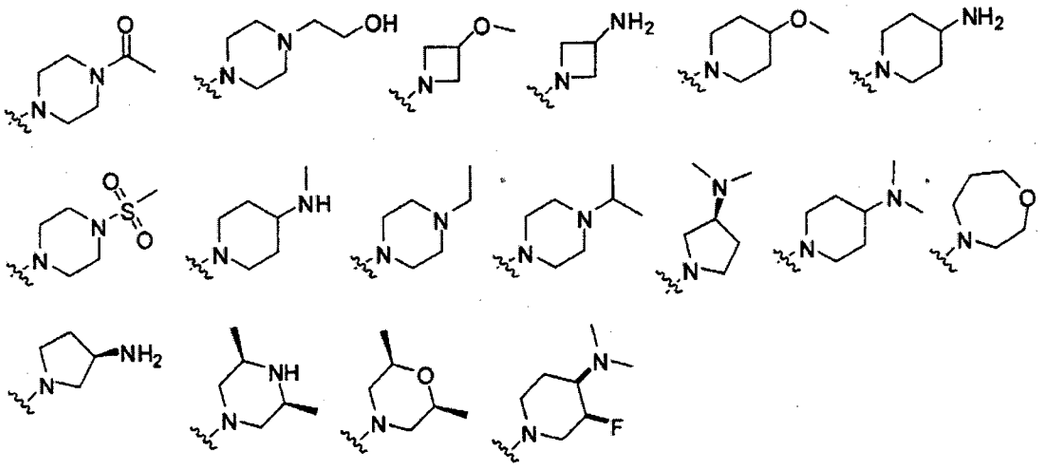
35. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, en donde NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:



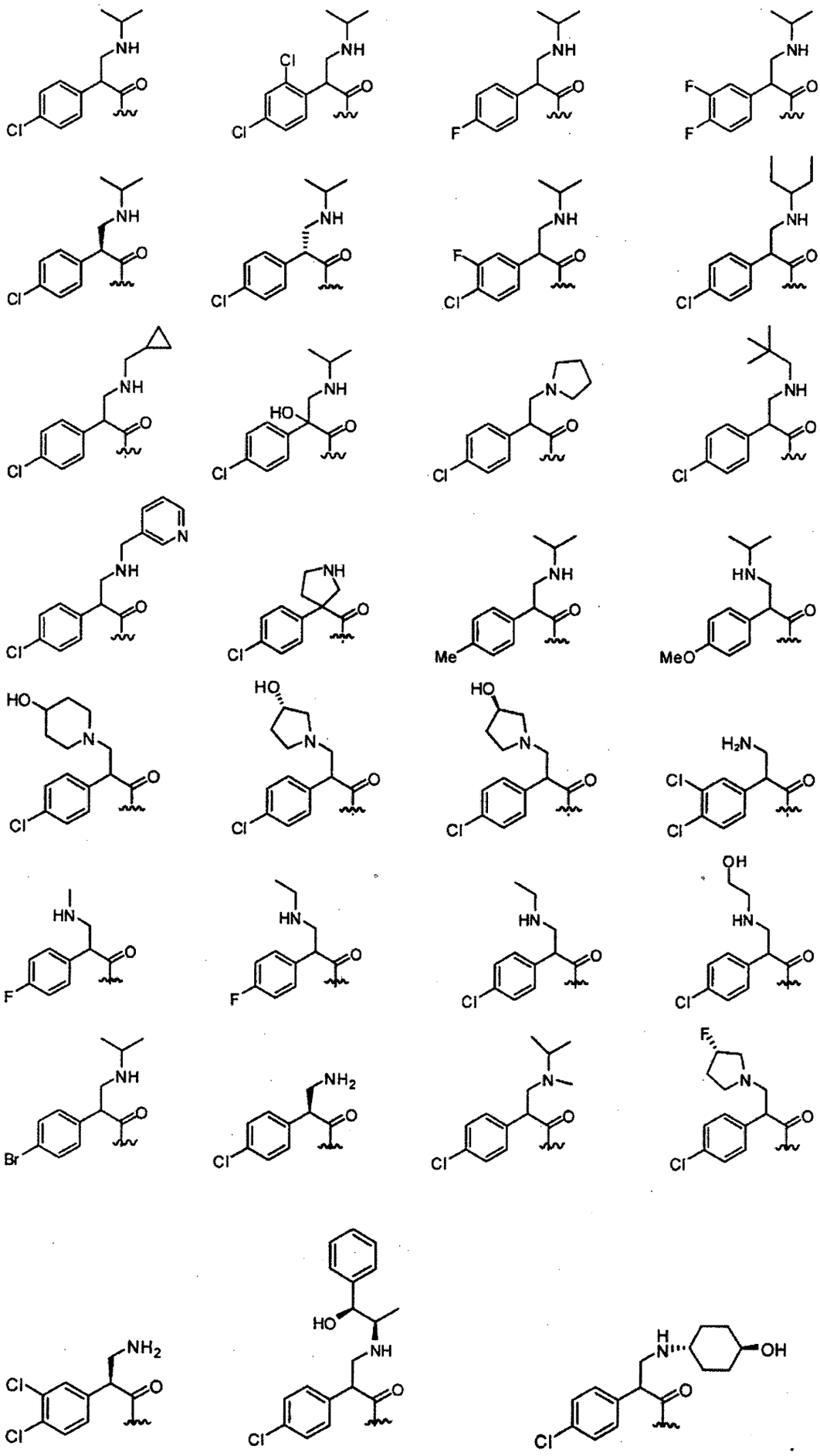
36. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, en donde R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, OCH_3,

$C(=O)CH_3$, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$, y alquiloC_1-C_3.

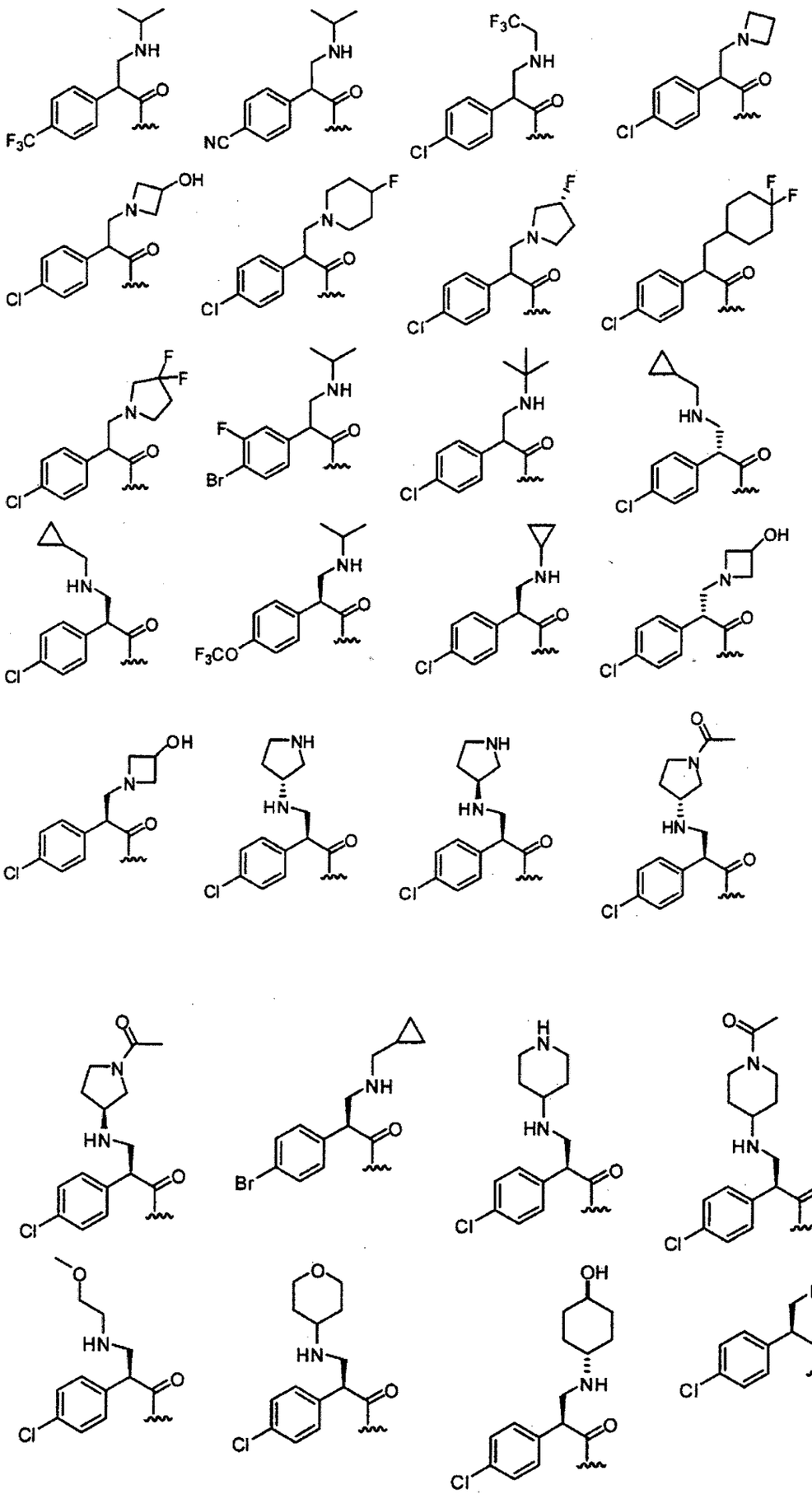
37. El compuesto de la reivindicación 36, en donde NR^6R^7 tiene la estructura:

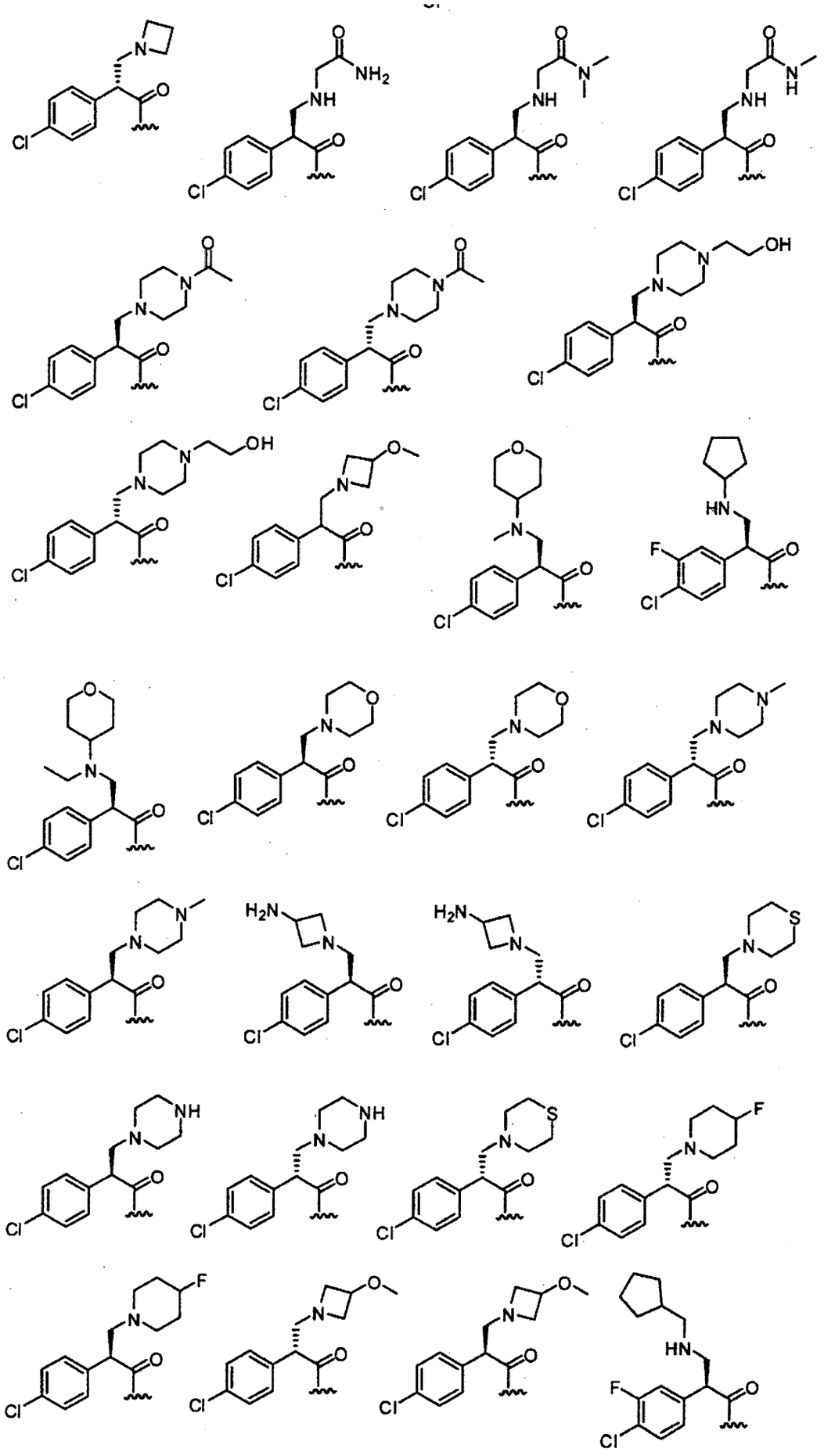


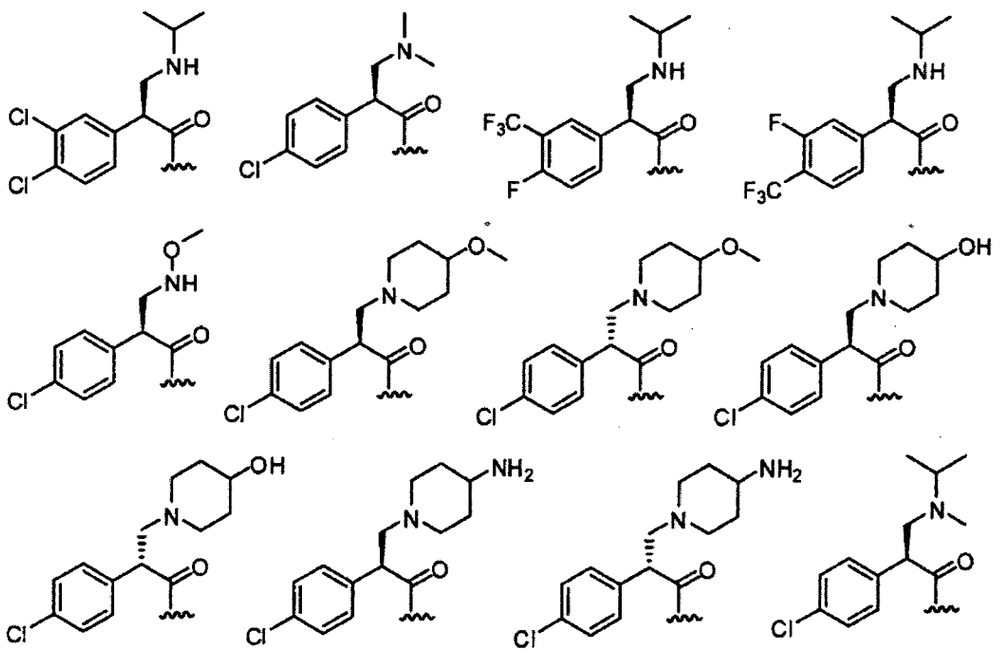
38. El compuesto de la reivindicación 27, en donde A se selecciona de:

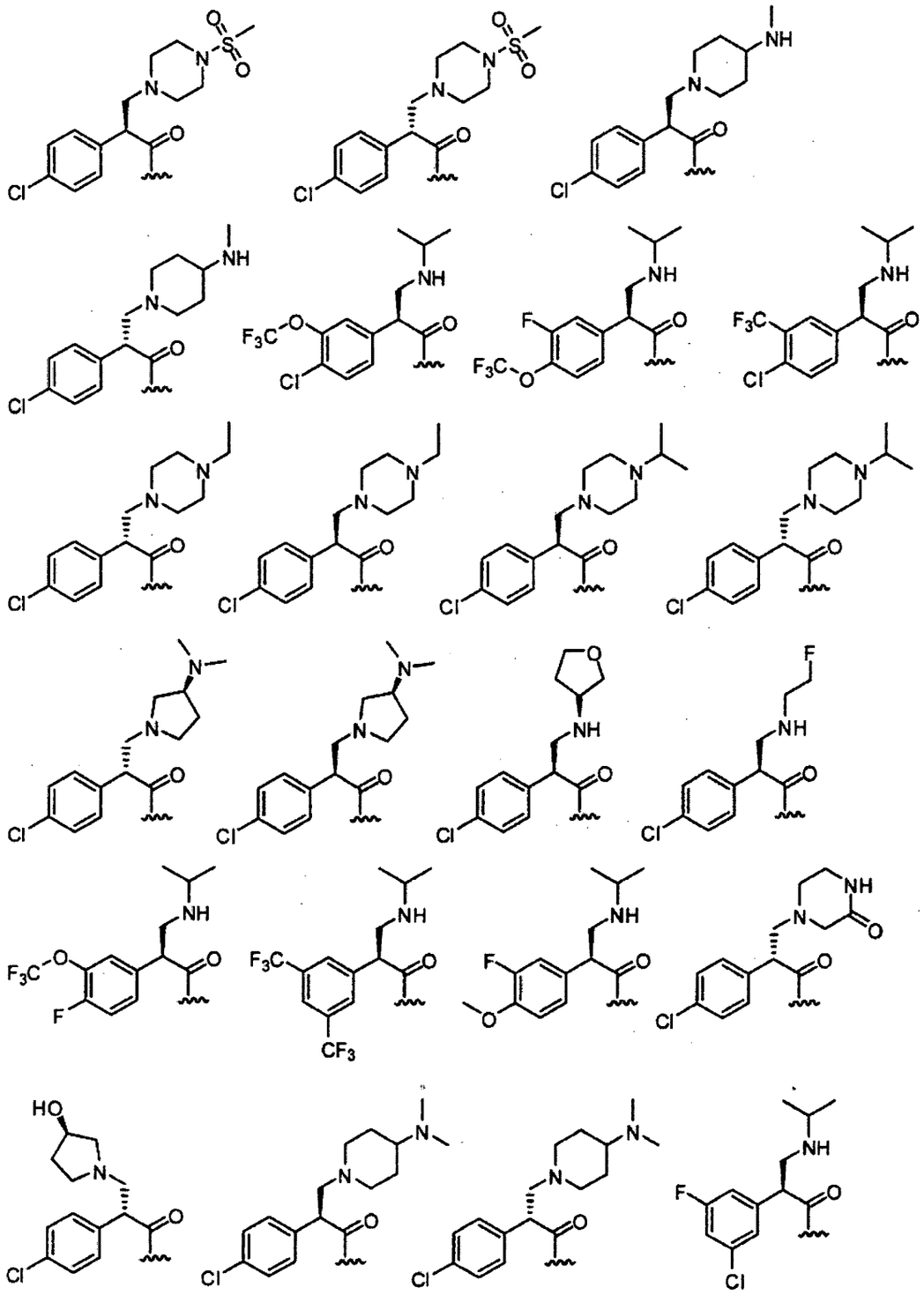


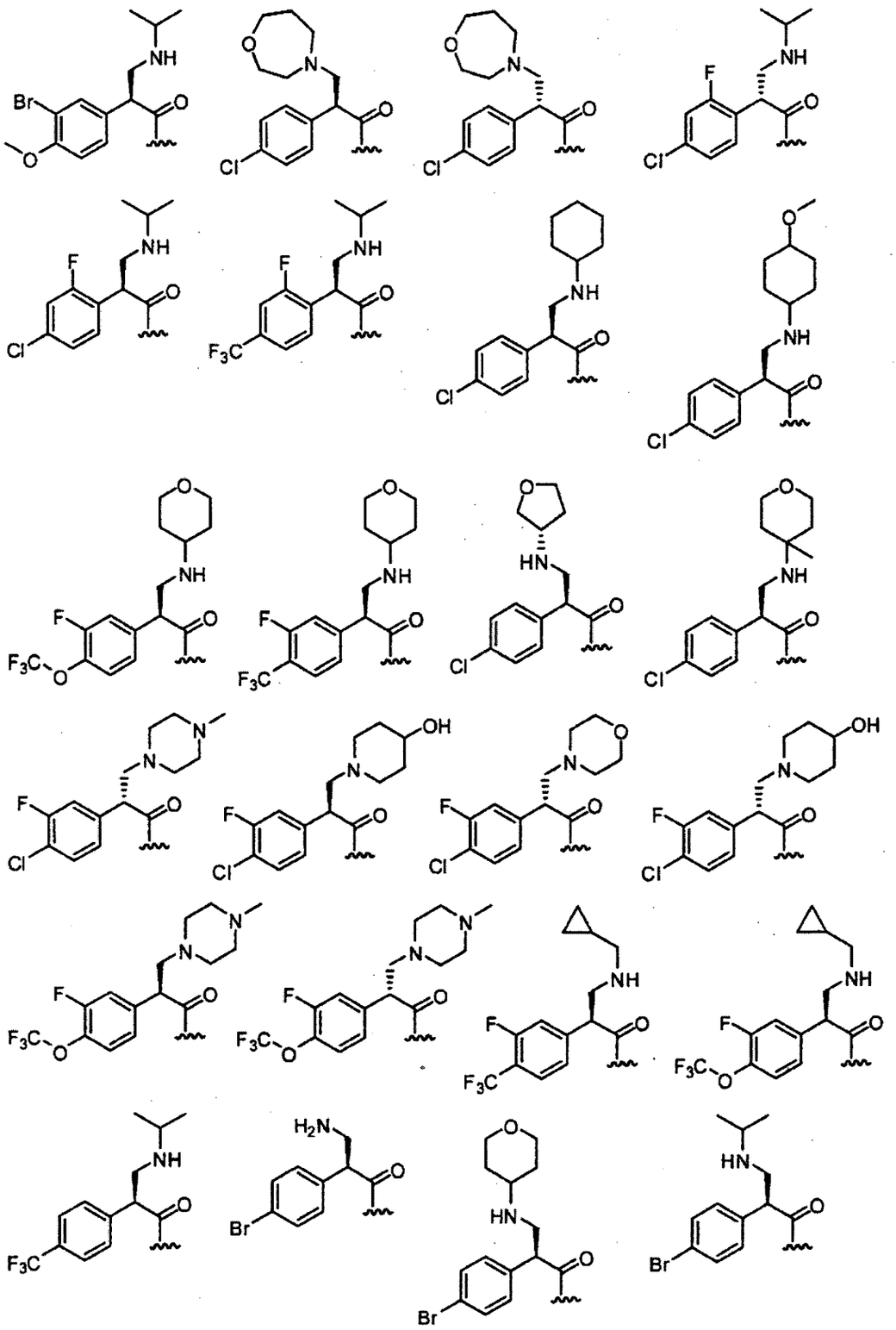
39. El compuesto de la reivindicación 27, en donde A se selecciona de:

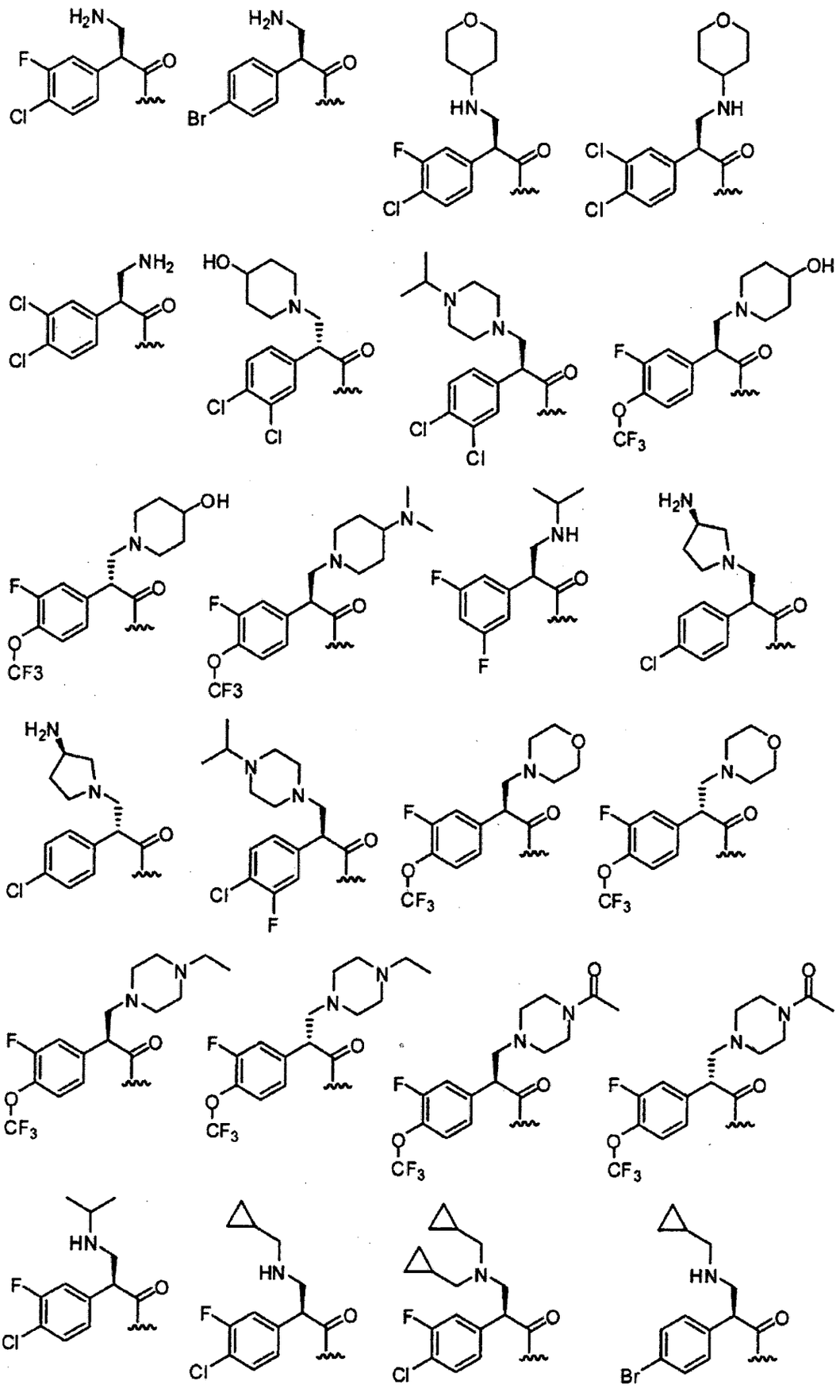


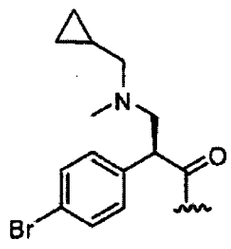
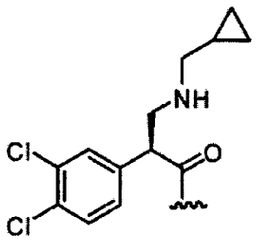
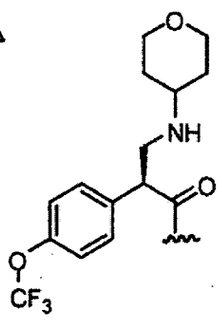
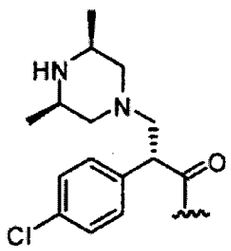
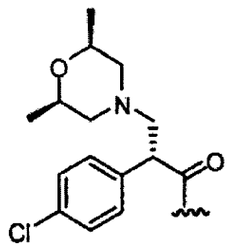
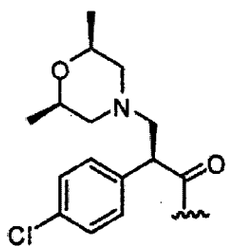
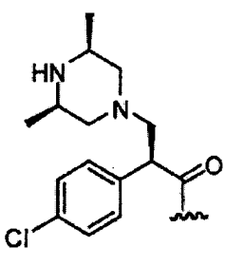
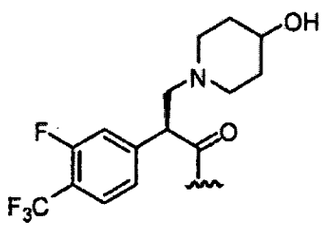
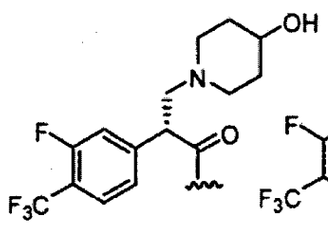
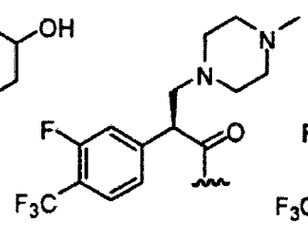
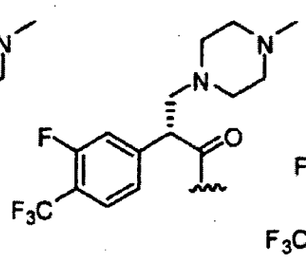
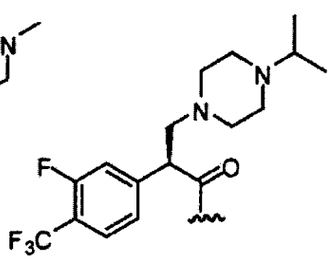
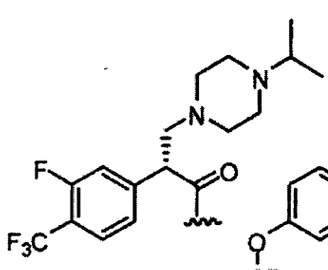
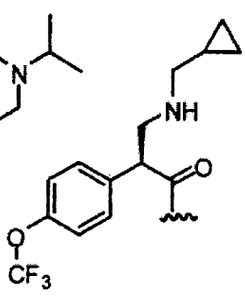
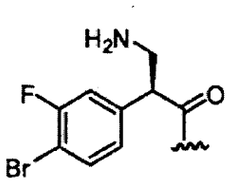
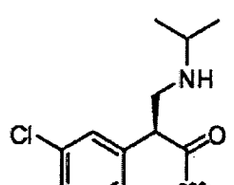
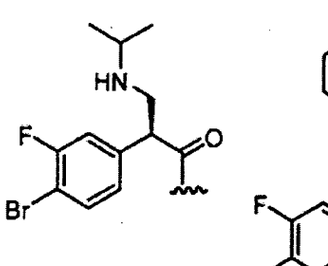
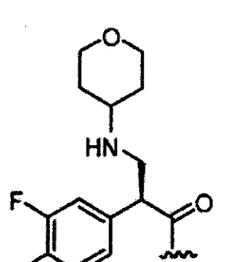
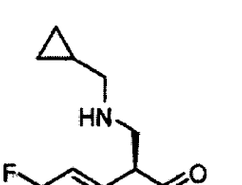
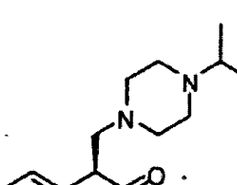
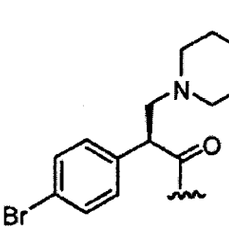
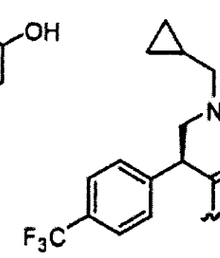
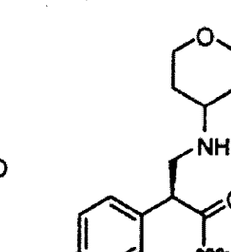
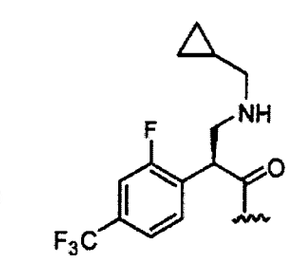




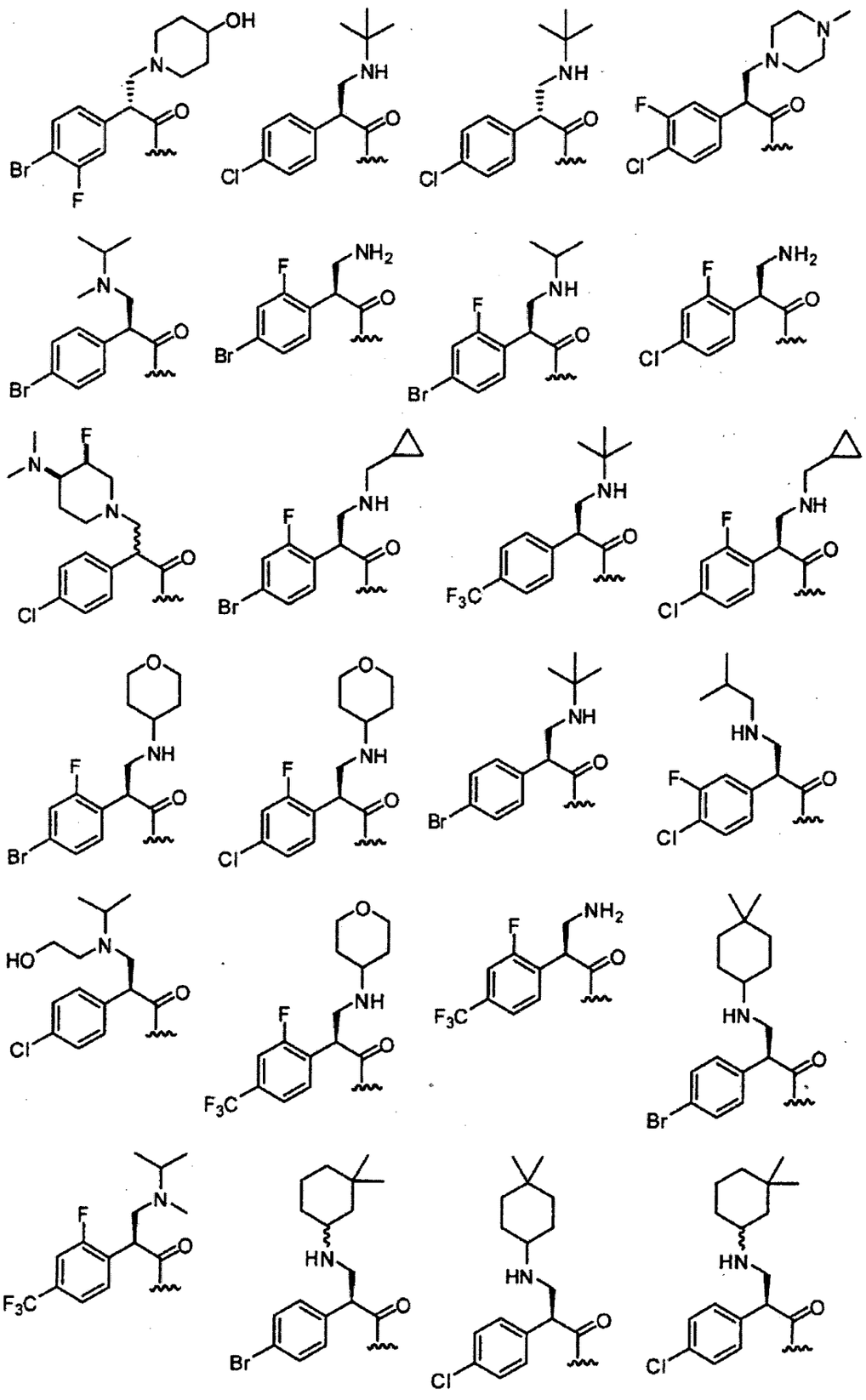




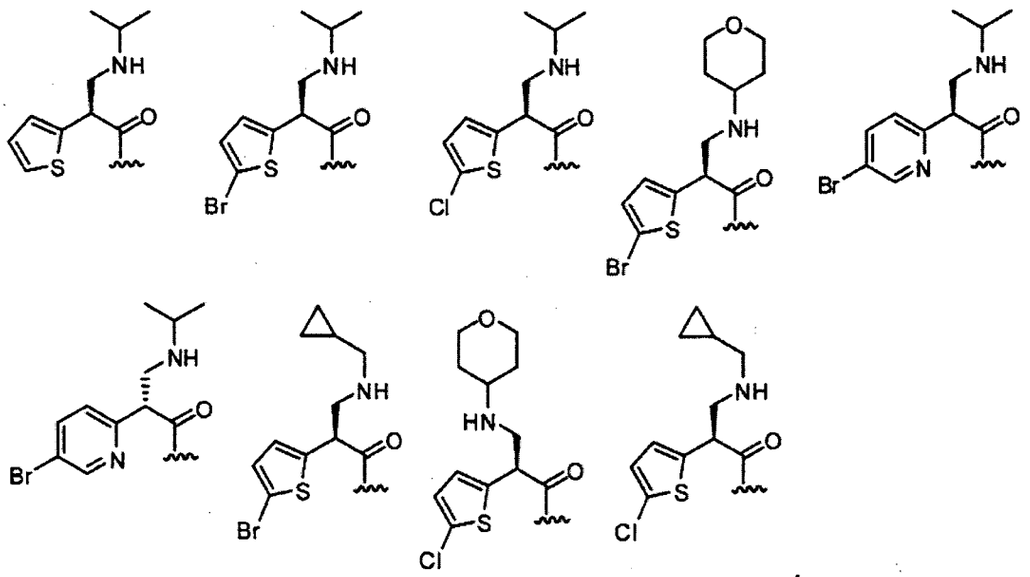


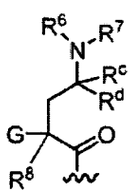




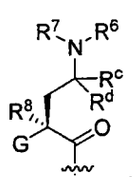
40. El compuesto de la reivindicación 27, en donde A es seleccionado de:



41. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde m es 1, n es 1, p es 0 y A esta representado por la Fórmula:



42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde A tiene la configuración:



43. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 ó 42, en donde R^8 es H.

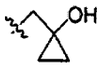
44. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en donde R^c y R^d son metilo.

45. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en donde R^c y R^d son H.

46. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en donde R^c y R^d junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo.

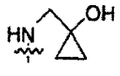
47. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 46, en donde R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH_2-ciclopropilo o CH_2-ciclobutilo;
o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, o azetidinilo,
o R^6 y R^8 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo.

48. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 46, en donde R^6 o R^7 puede ser independientemente isobutilo, tetrahidropiranilo, CH(fenilo)CH_2OH, CH(tetrahidropiranilo)CH_2OH, ciclohexilo, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH(CF_3)OH$, $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$; $CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2$(imidazolilo) o

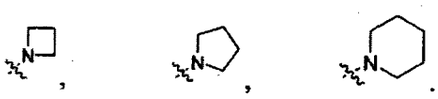


49. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47, en donde NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(CH_2-ciclopropilo), NH(CH_2-ciclobutilo), NMe_2, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt_2, NEtPr o NEt(iPr).

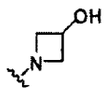
50. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 46, ó 48 en donde NR^6R^7 es NH(isobutilo), NH(CH_2CH_2OH), NH($CH_2CH_2OCH_3$), NH($CH_2C(=O)N(CH_3)_2$), NH($CH_2CH(CH_3)OH$), NH(ciclohexilo), NH(tetrahidropiranilo), NH(CH(fenilo)CH_2OH), NH(CH(tetrahidropiranilo)CH_2OH), NMe(CH_2CH_2OMe), NH($CH_2C(=O)NH_2$), NH($CH_2CH_2CH_2$(imidazolilo)) o



51. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47, en donde NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:

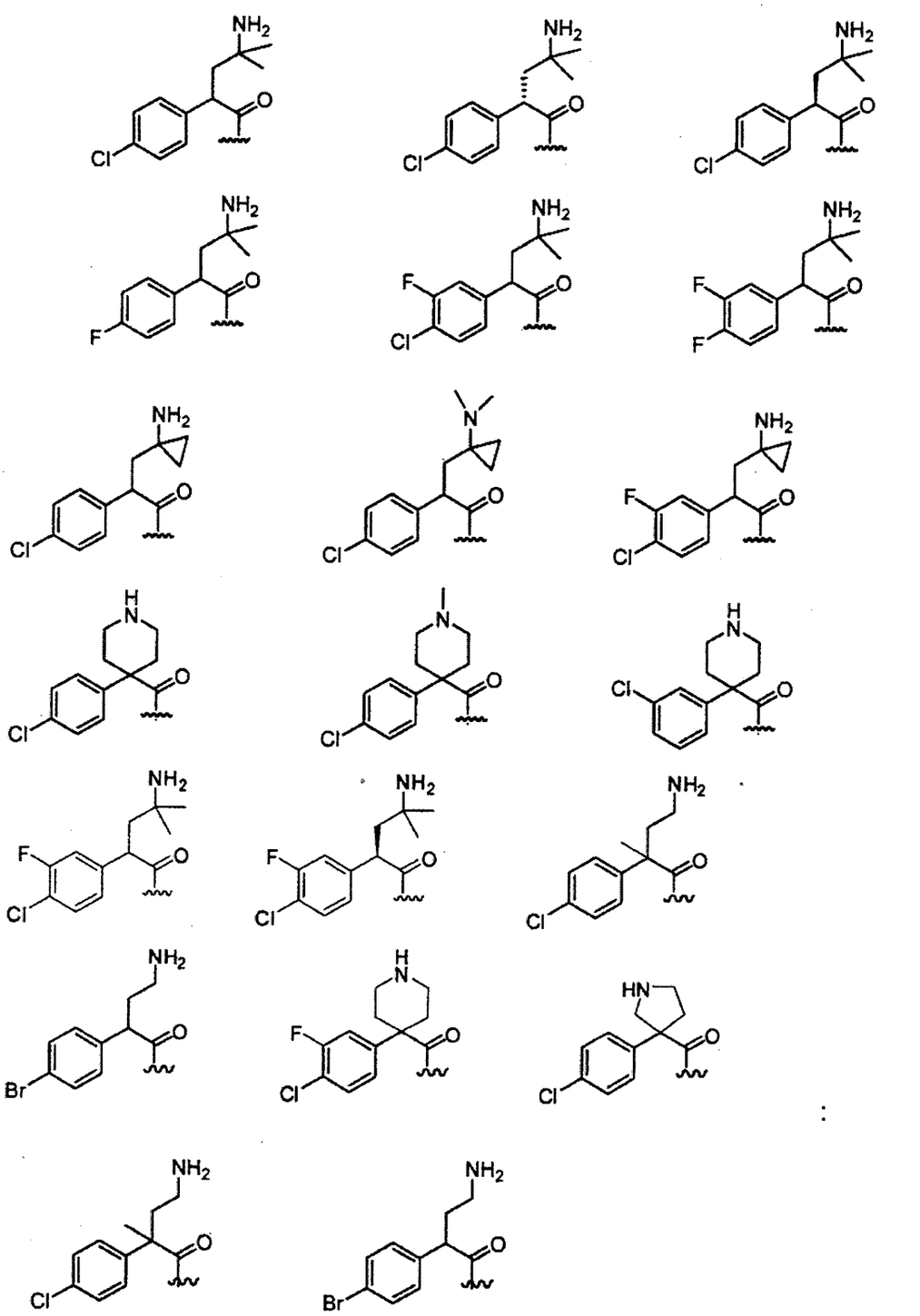


52. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 46, ó 48 en donde NR^6R^7 es seleccionado de las estructuras:

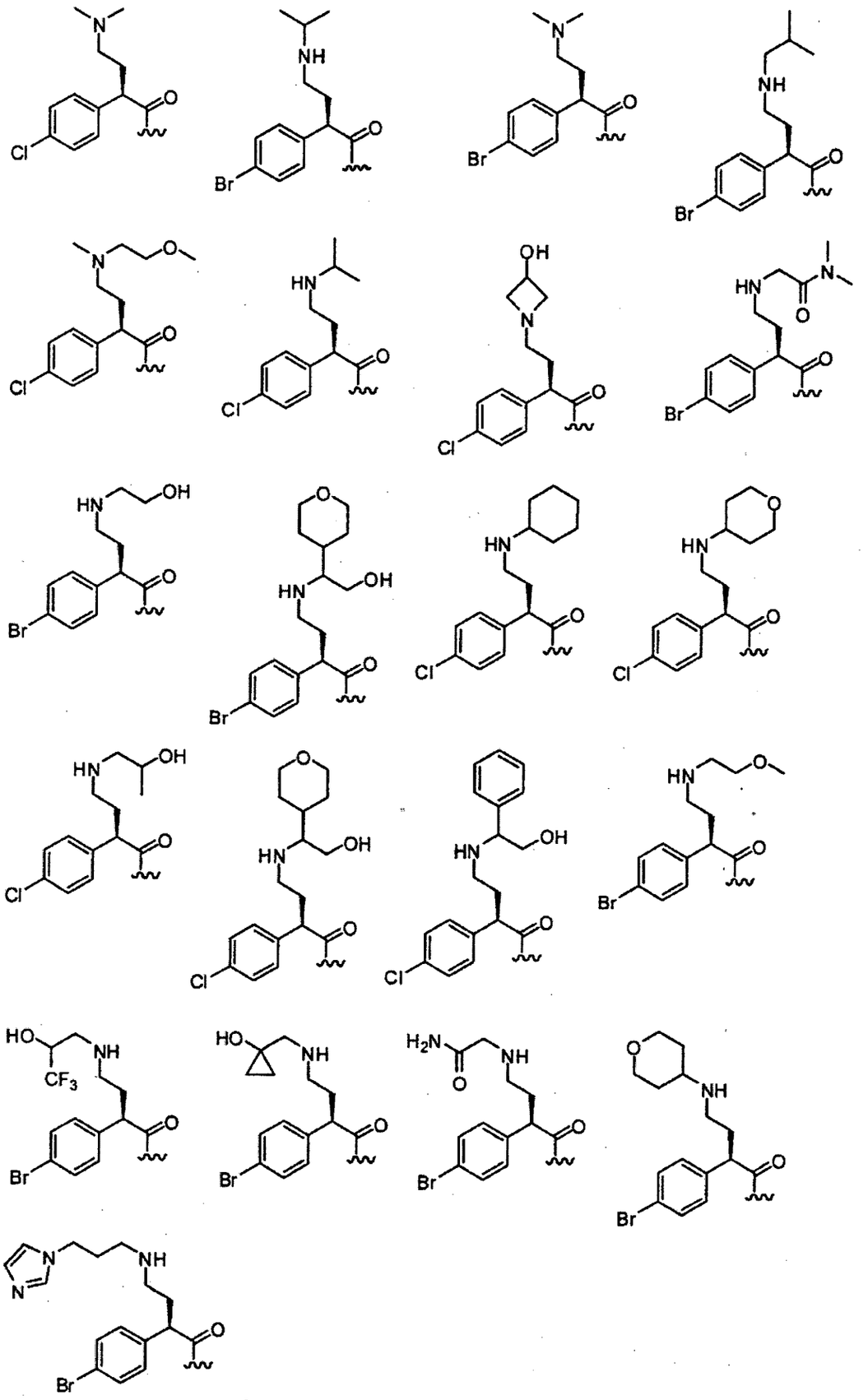


53. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47, en donde R^6 y R^7 son H.

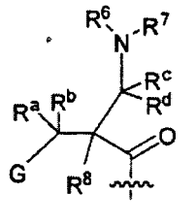
54. El compuesto de la reivindicación 41, en donde A es seleccionado de:



55. El compuesto de la reivindicación 41, en donde A es seleccionado de:

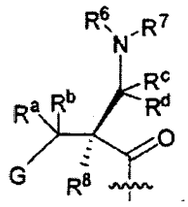


56. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde m es 1, n es 0 y p es 1, y A esta representado por la Fórmula:



3

57. El compuesto de la reivindicación 56, en donde A tiene la configuración:



58. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 56 ó 57, en donde R^8 es H.

59. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en donde R^c y R^d son H.

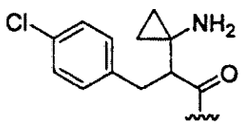
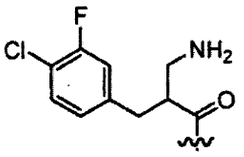
60. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en donde R^c y R^d junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo.

61. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 56 a 60, en donde R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, CH_2-ciclopropilo o CH_2-ciclobutilo.

62. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56 a 61, en donde NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NHtBu, NH(CH_2-ciclopropilo), o NH(CH_2-ciclobutilo).

63. El compuesto de la reivindicación 62, en donde NR^6R^7 es NH_2.

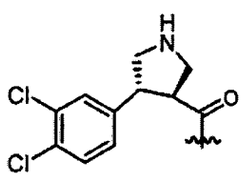
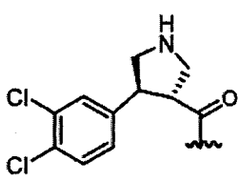
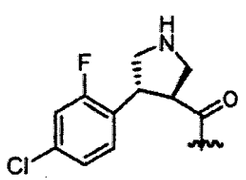
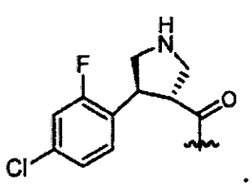
64. El compuesto de la reivindicación 56, en donde A es seleccionado de las siguientes estructuras:

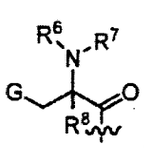
65. El compuesto de la reivindicación 56, en donde R^a y R^8 son H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros.

66. El compuesto de la reivindicación 65, en donde R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo pirrolidinilo.

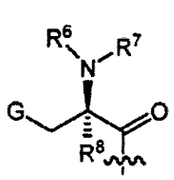
67. El compuesto de la reivindicación 66, en donde A es seleccionado de:

68. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde m es 0, n es 0, p es 1, R^a y R^b son H, y A esta representado por la Fórmula:



69. El compuesto de la reivindicación 68, en donde A tiene la configuración:

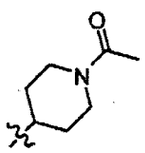


70. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 68 ó 69, en donde R^8 es H.

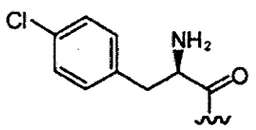
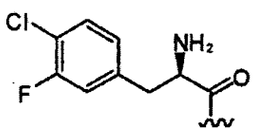
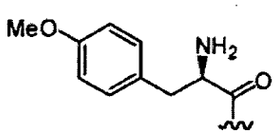
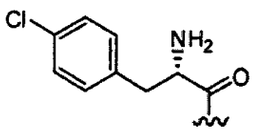
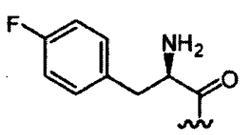
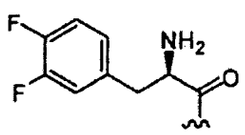
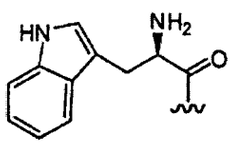
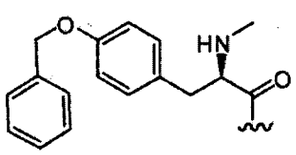
71. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 68 a

70, en donde R^6 y R^7 son independientemente H o Me.

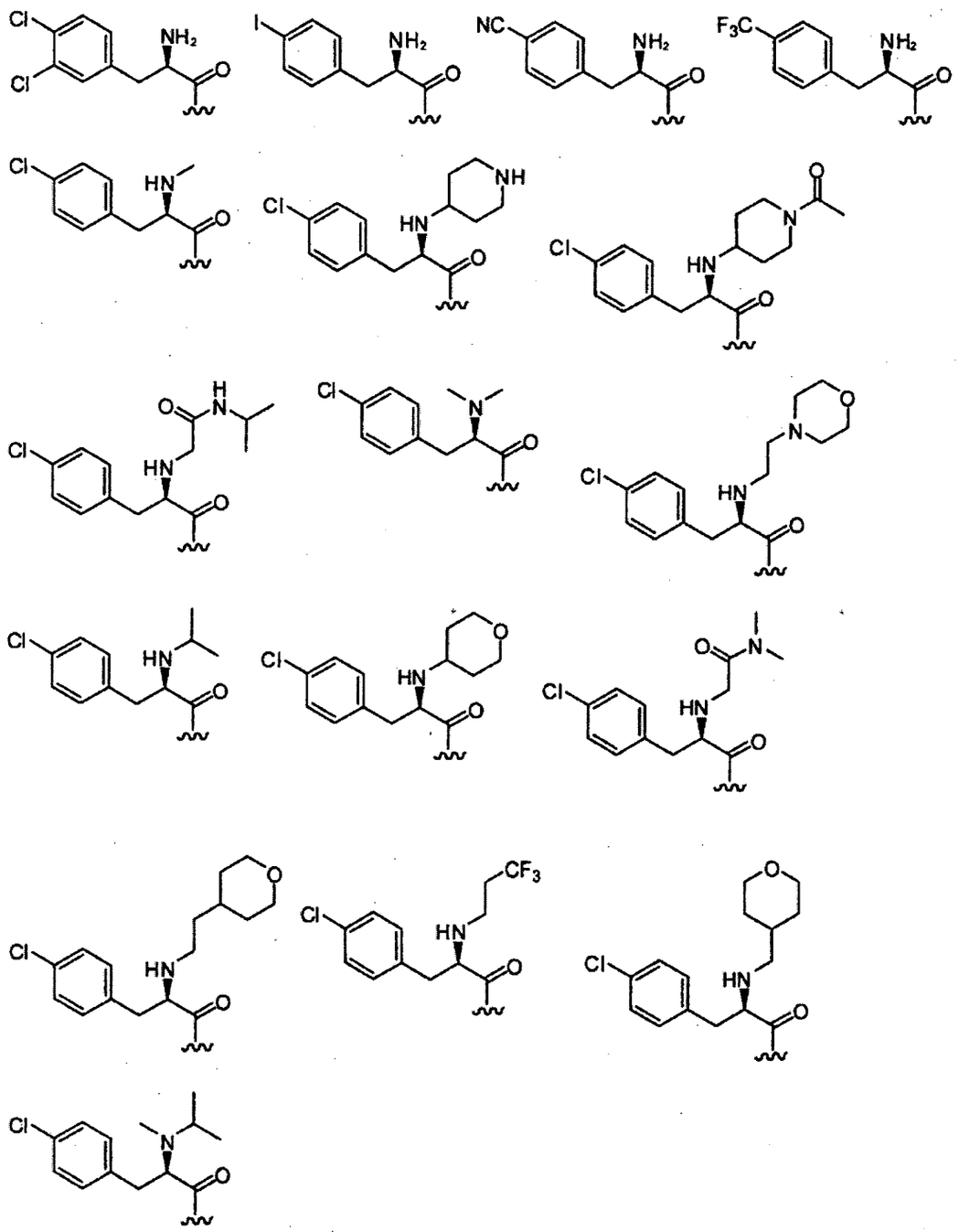
72. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 68 a 70, en donde R^6 o R^7 pueden ser metilo, iPr, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_2(morfolinilo), CH_2(tetrahidropiranilo), CH_2CH_2(tetrahidropiranilo), $CH_2C(=O)NH(iPr)$, $CH_2C(=O)N(Me)_2$ o



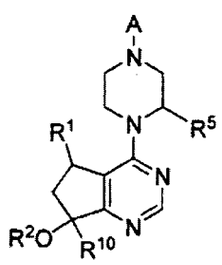
73. El compuesto de la reivindicación 68, en donde A es seleccionado de:

74. El compuesto de la reivindicación 68, en donde A es seleccionado de:



75. Un compuesto de fórmula I:



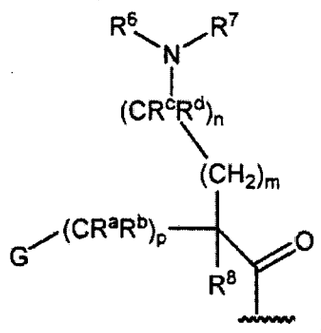
I

y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos, metabolitos, y sales del mismo, en donde:

R^1 es H, Me, Et, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 es H o Me;

R^5 es H, Me, Et, o CF_3;

A es  ;

G es fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^9;

R^6 y R^7 son independientemente H, (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$ donde V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-$(CH_2)_{1-2}$ donde W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, o Me, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), fluoro-(cicloalquiloC_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, o alquiloC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, O(alquiloC_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquiloC_1-C_6), N(alquiloC_1-C_6)$_2$, piperidinilo y pirrolidinilo;

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3 y alquiloC_1-C_3;

R^a y R^b son H.

o R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

R^c y R^d son H o Me,

R^8 es H, Me, F o OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 elementos que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

cada R^9 es independientemente halógeno, alquiloC_1-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, O-(alquiloC_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquiloC_1-C_6), CN, CH_2O-fenilo, NH_2, NH-(alquiloC_1-C_6), N-(alquiloC_1-C_6)$_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F, CHF_2, OCH_2F, $OCHF_2$, OH, SO_2(alquiloC_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquiloC_1-C_6), y C(O)N(alquiloC_1-C_6)$_2$;

R^{10} es H o Me; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

76. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 y

nombrado en los ejemplos 1-324.

77. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

78. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AKT en un mamífero, dicho método comprendiendo la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

79. El método de la reivindicación 76, en donde dicha enfermedad o trastorno es un trastorno o enfermedad inflamatoria, hiperproliferativa, cardiovascular, neurodegenerativa, ginecológica, o dermatológica.

80. Un método para inhibir la producción de proteína quinasa AKT en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

81. Un método para inhibir la actividad de proteína quinasa AKT en un mamífero, que comprende el contactode dicha quinasa con un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

82. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76, para su uso como un medicamento en el tratamiento de condiciones mediadas por proteína quinasa AKT.

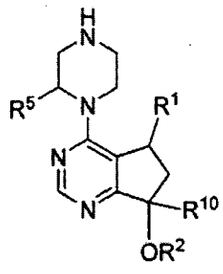
83. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76, en la fabricación de un medicamento para terapia.

84. Un kit para tratar una condición mediada por proteína quinasa AKT, en donde dicho kit comprende:
a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76; y
b) opcionalmente instrucciones para su uso.

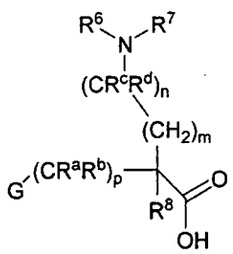
85. Un método para preparar un compuesto como se reivindica en cualquiera

de las reivindicaciones 1-76, dicho método comprendiendo:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-010508- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:09:44 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 319

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 84
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

FERNANDO B

Firma Responsable

Fecha 04-FEB-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.
GENENTECH INC

REFERENCIA	Radicación No.	09 10508
	Solicitud internacional	PCT/US2007/072885
	Fecha inicio fase nacional	06/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3427

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 10508

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAR. 2009
adpa11

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.
GENENTECH INC

REFERENCIA	Radicación No.	09 10508
	Solicitud internacional	PCT/US2007/072885
	Fecha inicio fase nacional	06/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3409

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAR. 2009
adpa11