CSA716336

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 09-10511

54. TÍTULO **"CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA 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 San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

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

22. BOGOTÁ, D.C. - 4 FEB. 2009

(FORMA P 10)

Fecha 06-02-2009

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-010511- -00000-0000
Fecha: 2009-02-04 16:12:16
Tra. 11 PATENTEIYII Dep. 2020 NUECREACIONI
Act. 411 PRESENTACION Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 376

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH, INC.** Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América y 1DNA Way, South San Francisco, California 94080. Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América y 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; BENCSIK, Josef, R.; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; LI, Jun; CHABOT, Christine; 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; 2001 Trousdale Drive, #110 Burlingame, California 94010; 7 De Sabla Road San Mateo, California 94402; 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/US2007/072876 Fecha: 05/07/07

Publicación Internacional No. WO 2008/006032 A1 Fecha: 10/01/08

⑥ Título (54) "CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA AKT"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 239/70

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

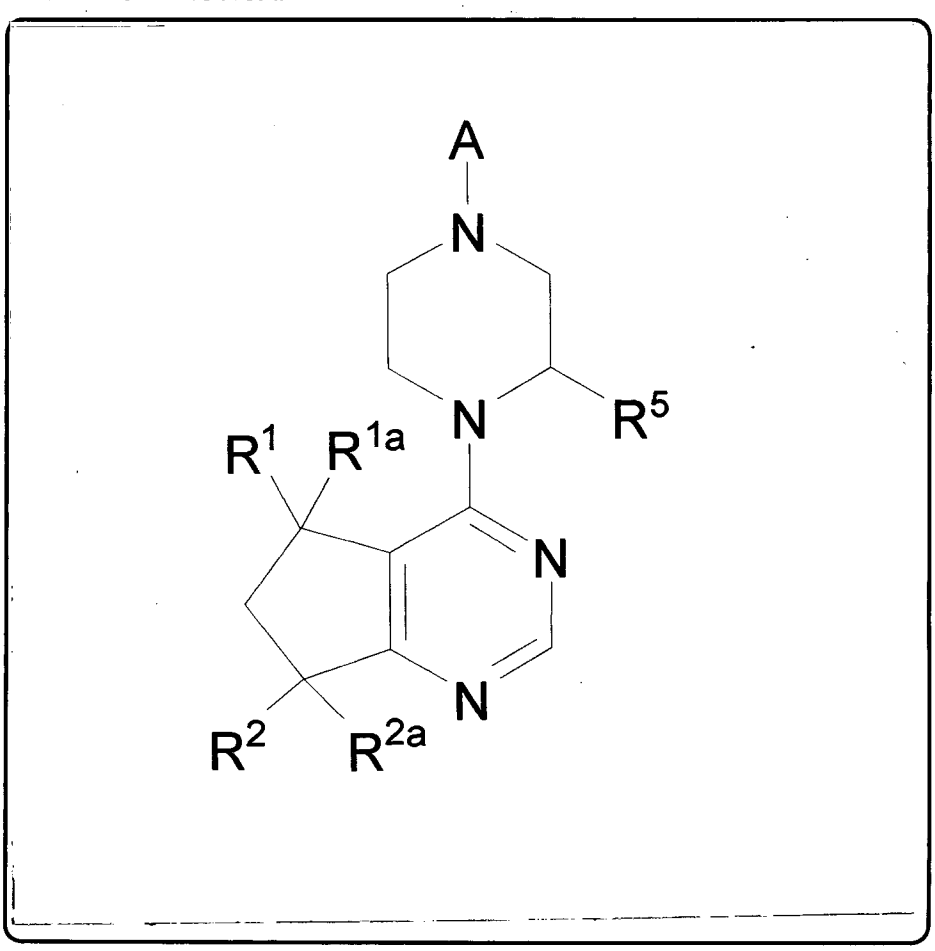
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06/07/06	60/818,762

⑨ Comprobante de Pago No. 09-1,635 **Fecha:** Enero 8 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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimient tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranje or mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitu
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, Notificación de Adición de los invento WALLACE, Eli, M; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T. y Opinión Escrita.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,635
FECHA : ENERO 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-010511- -00000-0000
Fecha. 2009-02-04 16:12:16 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 376

***** 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._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta 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 SE TUVO A LA VISTA
24 SET 2008

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

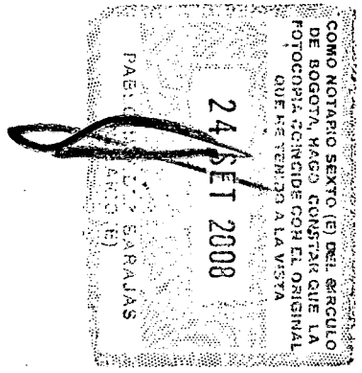
5. en Denver, Colorado
6. este día 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

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 (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
24 SET 2008

5


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

PAB[illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

466642

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 21 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

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

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Ginette Dennis

24 SET 2008

Los abajo firmados,

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

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.

24 JUL 2006

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 came John R. Moore, 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 (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE AL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
24 SET 2006

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

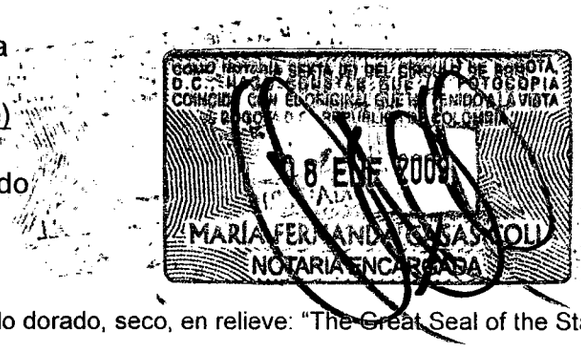
(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

174484

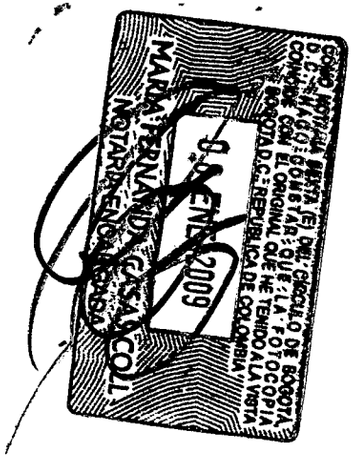
Dlbgl Espana

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

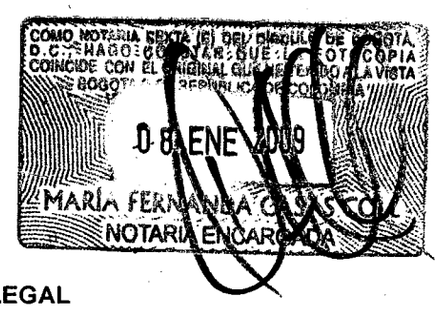
Firma (ilegible)

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

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

11

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

174485

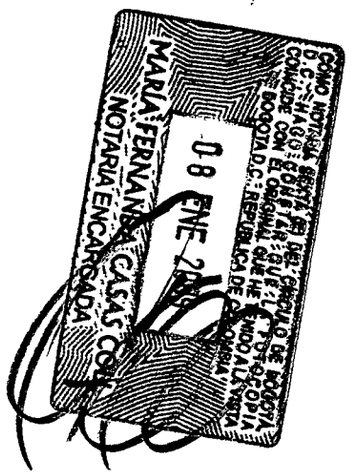
Elba Espana

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 "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.

CONSULADO NOVENA (9ª) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOT — REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CAMACOL
NOTARIA ENCARGADA

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 Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

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

COMO NOTARIA SEXTA (6) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CAMPOS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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

113

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

174487

Albar Espanol

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

COMO NOTARIA SEXTA (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE ENMARCA A LA VISTA
BOGOTA REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2005
MARIA FERNANDA CASTRO COL.
NOTARIA ENCARGADA

CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO DE GENENTECH, INC.

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

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

ARTÍCULO 1

El nombre de la Corporación es: Genentech Inc.

ARTÍCULO 2

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



ARTÍCULO 3

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

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

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.

COPIA FOTOSTATICA QUE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE HA TENIDO A LA VISTA
DIA ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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

16

(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 esta 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) o

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, COMPULSADO CON SU ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
08 ENE 2003
NOTARIA ENCARGADA

IBARRA ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Miniusticia No. 0920

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

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CAMACHO
NOTARIA ENCARGADA

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

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.

COMO NOTARIA DE LA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA - REPUBLICA DE COLOMBIA
09 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS GOLL
NOTARIA ENCARGADA

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

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

19

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

COPIA TOMADA (A) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
06 JUNE 2003
NOTARIA ENCARGADA

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

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

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

SECCIÓN 6.03. *Eliminación de Cierta obligación Personal de los Directores.* (a.) Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o ante sus accionistas por los daños y perjuicios por contravención de deberes fiduciarios monetarios como director, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y los herederos, ejecutores o administradores de tal persona) quién era o es una parte o es amenazada ser hecha una parte a, o está involucrada en alguna amenaza, pendiente o a cumplirse, de acción, demanda o procedimiento, sea civil, penal, administrativo o investigativo, por cuenta del hecho que tal persona es o fue un director de la Corporación o fue 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

COMO NOTARIA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE ES COPIA FIEL Y TOMADA DE LA VISTA BOGOTA 30 ENE 2008 NOTARIA ENCARGADA

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

21

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.

COMO HOY: LA SEXTA (6) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS ROLL
NOTARIA ENCARGADA

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

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.

COMO NOTARIA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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

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

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

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

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

D.C. HA... COTEJAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGO... COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FER... CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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

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

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

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

COPIA DE LA CARTA QUE REPOSA EN EL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS CUELL
NOTARIA ENCARGADA

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

25

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

COPIA
CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS SOLL
NOTARIA ENCARGADA

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre 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).

COMO NOTARIA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE PRECEDE ES IGUAL AL DOCUMENTO QUE SE LE PRESENTO
08 ENE 2003
MARIA FERNANDA CASAS CO
NOTARIA ENCARGADA

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

27

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

COPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA GOMEZ
NOTARIA ESTAMPILLA

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

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

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

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

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

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

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR: QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
28 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS CON
NOTARIA ENCARGADA

ILIANA 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

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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

30

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

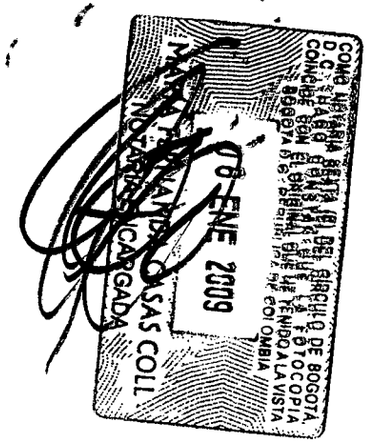
174488

2005 OCT 31 A 10:59

Ilba 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 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTÁ, REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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 dicha resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

COTEJO CON LA COPIA QUE SE TUVO A LA VISTA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA GÓMEZ SOLL
NOTARIA ENCARGADA

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

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

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

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.

NOTARÍA SESENTA (60) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HACE CONSTAR QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA ES IGUAL AL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
28 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASTRO
NOTARIA ENCARGADA

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Miniusticia No. 0920

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

COMO NOTARIA ENCARGADA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2006
MARIA FERNANDA CASAS DEL
NOTARIA ENCARGADA

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

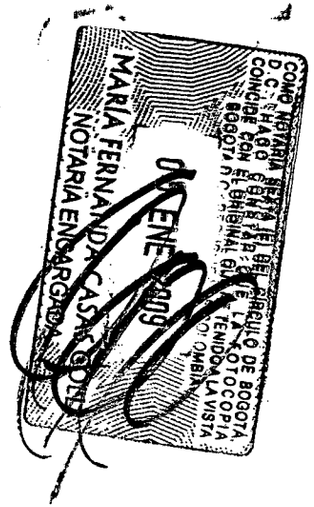
174484

Ilbgr 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

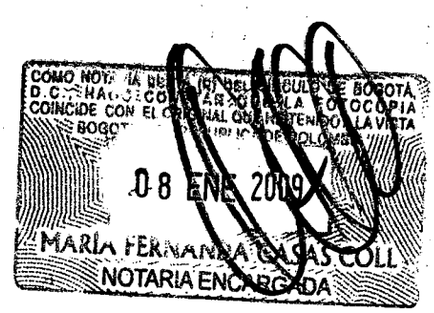
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA DIEZ (10) DE MAYO DEL AÑO 2001, A LAS 2:05 P.M.

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



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:

COPIA DE BOGOTÁ
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTÁ - REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2003
MARÍA FERNANDA CASAS SOLL
NOTARIA ENCARGADA

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

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

(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 2003.

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

COMO NOTARIA ENCARGADA DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ REPÚBLICA DE COLOMBIA
28 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS SOUL
NOTARIA ENCARGADA

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Ministerio de Justicia No. 0920

37

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 NOTARIA ESTE (01) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR: QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA - REPUBLICA DE COLOMBIA

08 ENE 2009

MARÍA FERNANDA GAVIRIA TOLL
NOTARIA ENCARGADA

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

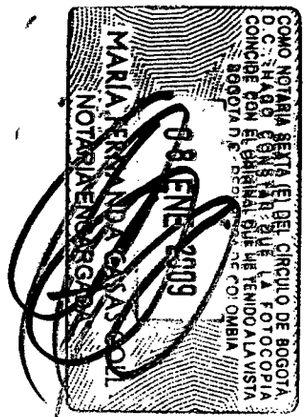
174490

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

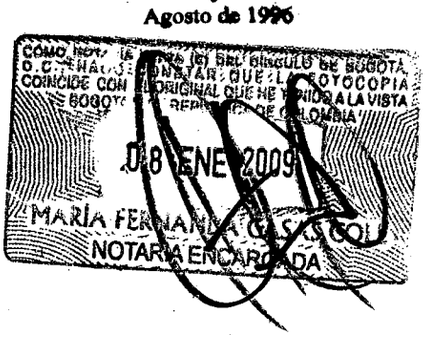
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA DIEZ Y SEIS (16) DE ABRIL DEL AÑO 2004, A LAS 7:39 P.M.

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 numero "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

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

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Miniusticia No. 0920

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 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.

COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
DE BOGOTÁ D.C. DE SU OMBRE
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA ZAPATA POLO
NOTARIA ENCARGADA

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

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 NOTARIA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CARRIZOSA COLL
NOTARIA ENCARGADA

OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE

Bruce McPherson

Secretary of State

NP-24 A (REV. 4-05)

BY

OSP 05 90772

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:

Signer(s) Other Than Named Above: None

COMO NOTARIA ... DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CA...
NOTARIA ENCARGADA

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s):
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:

Signer Is Representing:

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 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 [illegible], 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.

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

Given and signed this 13

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See attached.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CAMAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

(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

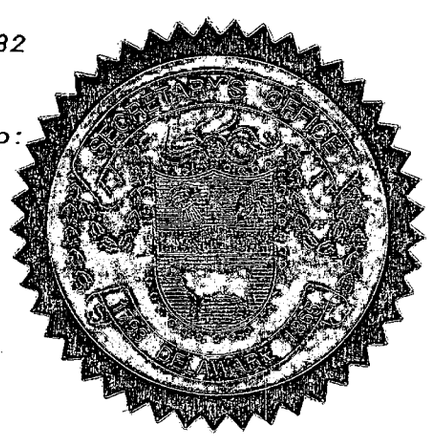
5. *at Dover, Delaware*

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:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

The First State

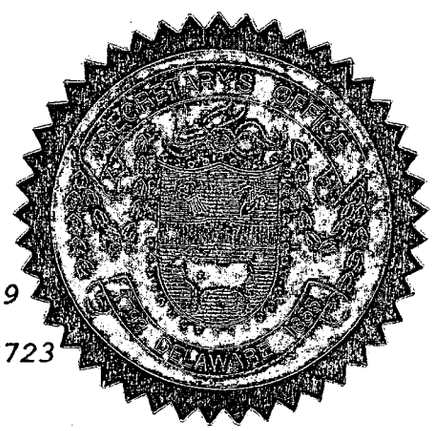
I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "GENENTECH, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE SEVENTH DAY OF OCTOBER,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





Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050823723

AUTHENTICATION: 4212779

DATE: 10-07-05

(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

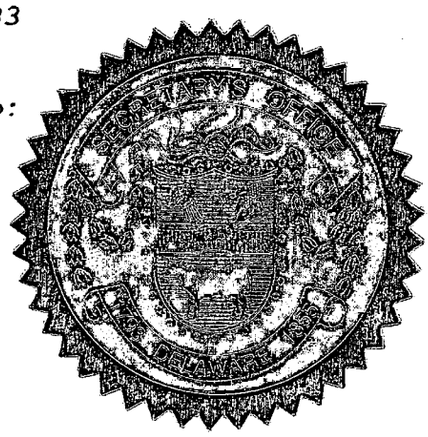
5. *at Dover, Delaware*

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

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

8. *No. 0265283*

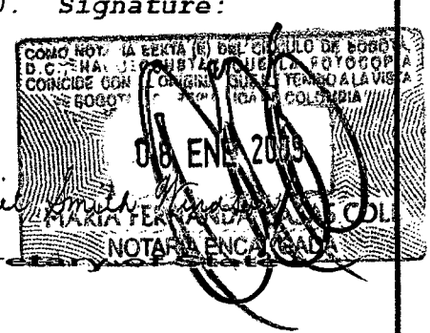
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



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 NOTARIA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTA REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS SCOLL
NOTARIA ENCARGADA

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

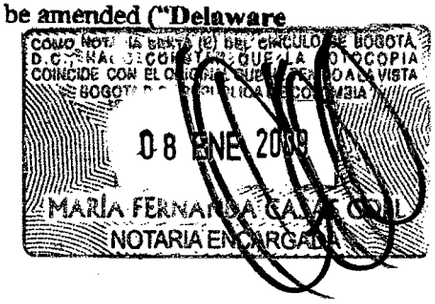
The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

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**").



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

DE BOGOTA
FOTOCOPIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA
NOTARIA ENCARGADA

50

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.

NOTARIA SEXTA (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASTRO
NOTARIA ENCARGADA

61

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 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTA REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA GÓMEZ GOLL
NOTARIA ENCARGADA

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

COMO NOTARIA SESENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA COLOMBIA
08 ENE 2019
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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.

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. - REPÚBLICA DE COLOMBIA
09 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

58

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

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. SE HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL DE MI TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ ... COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

56

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 NOTARIA SESENTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS SOLL
NOTARIA ENCARGADA

87

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.

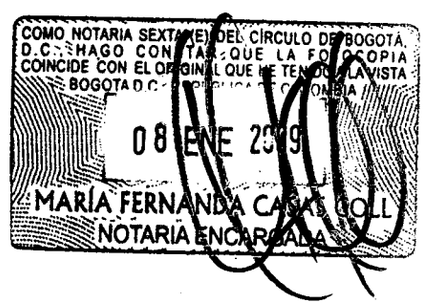
COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

SB

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



69

(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

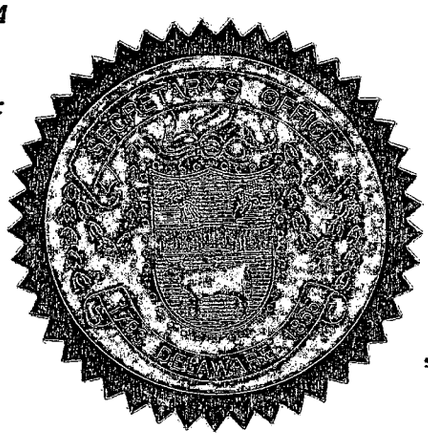
5. *at Dover, Delaware*

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

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2006
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CAJIAS GOLL
NOTARIA ENCARGADA

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050823723

AUTHENTICATION: 4212781

DATE: 10-07-05

61

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

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

75841

(5)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

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

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

Certified

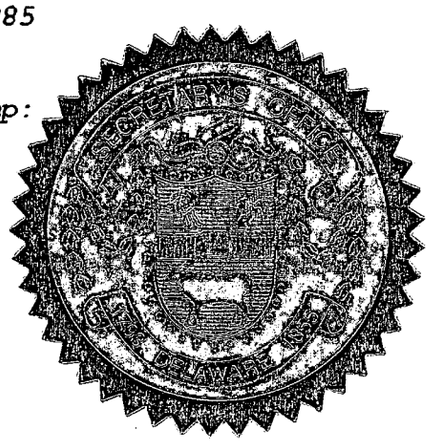
5. *at Dover, Delaware*

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

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

8. *No. 0265285*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR: QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS SCOLL
NOTARIA ENCARGADA

63

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.

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COY
NOTARIA ENCARGADA

2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 4212782

DATE: 10-07-05

64

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/05/10/2001/ D
P ///010226224/+/2112549////
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 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

86747

68

(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

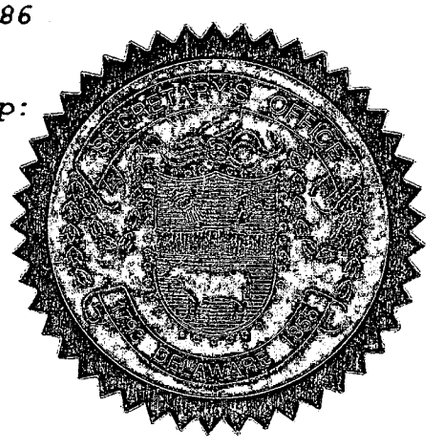
5. *at Dover, Delaware*

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 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

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 NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

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, Chief Legal Officer and Secretary

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
09 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

#153087

68

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

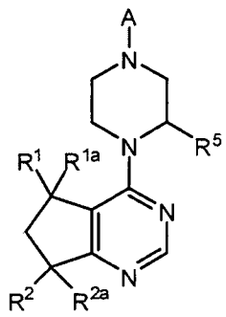
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No.° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 239/70
(22) Fecha de solicitud: 04-02-09	(71)Solicitante(s) **ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH, INC.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País*** 60/818,762 06-07-06 US	(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; LI, Jun; CHABOT, Christine; WALLACE, Eli, M; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite 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/US2007/072876***	(87) Publicación internacional Fecha: **10/01/08** N° publicación: ***WO 2008/006032 A1***
(54) Titulo: **"CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA AKT"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula:



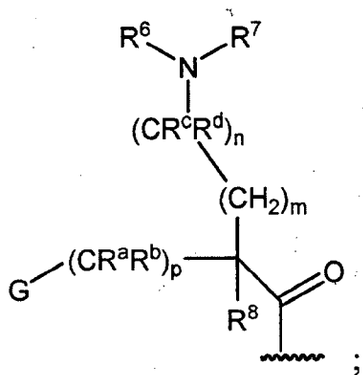
y los enantiómeros y las sales de ellos, CARACTERIZADO porque

R^1 y R^{1a} son independientemente seleccionados entre H, Me, Et, $CH{=}CH_2$, CH_2OH, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados entre H o F;

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

A es



;

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

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

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y alquilo(C_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 ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de anillo;

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

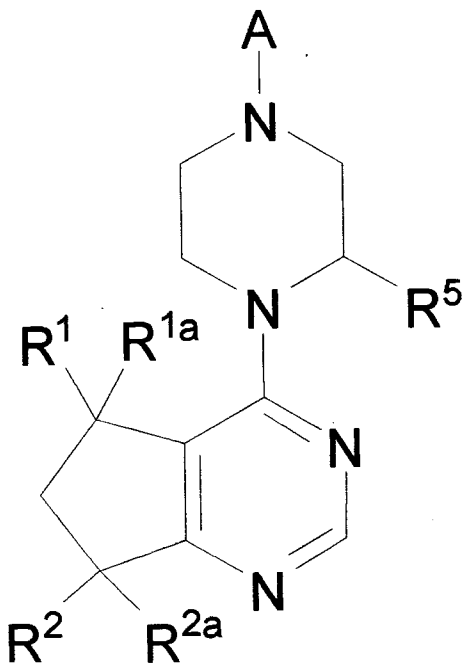
R^c y R^d junto con el átomo, al cual ellos están ligados, forman un anillo ciclopropilo;

R^8 es H, Me, u OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de 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_2-fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NO_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)$_2$; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.


A
N
N
R5
R1
R1a
N
N
R2
R2a

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION 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; LI, Jun; CHABOT, Christine; WALLACE, Eli, M; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/818,762	**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/US2007/072876***

(87) Publicación internacional
Fecha: **10-01-08**
N° publicación: ***WO 2008/006032 A1***

(54) Titulo: **"CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA AKT"**

71

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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; LI, Jun; CHABOT, Christine; WALLACE, Eli, M; BANKA, Anna, L. y SCHLACHTER, Stephen, T.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/818,762 **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/US2007/072876***

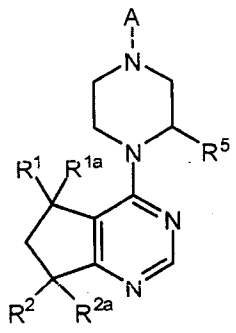
(87) Publicación internacional:
Fecha: 10-01-08
No. Publicación : **WO 2008/006032 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Titulo: **"CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA AKT"**

(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula:



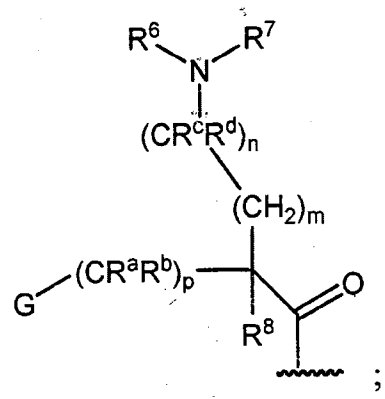
y los enantiómeros y las sales de ellos, CARACTERIZADO porque

R^1 y R^{1a} son independientemente seleccionados entre H, Me, Et, $CH{=}CH_2$, CH_2OH, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados entre H o F;

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

A es



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

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

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y alquilo(C_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 ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de anillo;

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

R^c y R^d junto con el átomo, al cual ellos están ligados, forman un anillo ciclopropilo;

R^8 es H, Me, u OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de 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_2-fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NO_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)$_2$; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

RECEIVED
DEC 1 0 2007

PCT

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

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing *(day/month/year)* 03/12/2007
Applicant's or agent's file reference 02121.008WO1	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/072876	International filing date *(day/month/year)* 05/07/2007
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.	

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

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

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

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

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

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

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

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

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

4. **Reminders**

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority	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	Josef Ullrich

Form PCT/ISA/220 (October 2005) *(See notes on accompanying sheet)*

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

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

When?

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

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
02121.008WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2007/072876	05/07/2007	06/07/2006
Applicant		
ARRAY BIOPHARMA INC.		

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

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

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   CYCLOPENTA[D]PYRIMIDINES AS AKT PROTEIN KINASE INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/072876

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)	1-83

☐ 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/US2007/072876

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 2008/006032 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/US2007/072876

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/818,762 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). **LI, Jun** [CN/US]; 2001 Trousdale Drive, #110, Burlingame, California 94010 (US). **CHABOT, Christine** [CA/US]; 7 De Sabla Road, San Mateo, California 94402 (US).

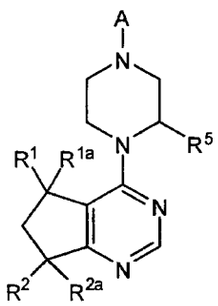
(74) Agents: **HARRIS, Robert J.** et al.; P.O. Box 111098, Saint Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(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,

[Continued on next page]

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



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of Formula I, including tautomers, resolved enantiomers, diastereomers, solvates, metabolites, salts and pharmaceutically acceptable prodrugs thereof. 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 2008/006032 A1

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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.
P.O. Box 111098
Saint Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
05 December 2008 (05.12.2008)

Applicant's or agent's file reference
02121.008WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/072876

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; BLAKE, James, F; XU, Rui; KALLAN, Nicholas, C; XIAO, Dengming; SPENCER, Keith Lee; BENCSIK, Josef R; LIANG, Jun; SAFINA, Brian; LI, Jun; CHABOT, Christine; WALLACE, Eli, M; BANKA, Anna, L; SCHLACHTER, Stephen, T

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

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
Assignment.
The persons identified in Box 1 are now recorded as applicants for the United States of America only and inventors for all designated States.

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
Gevaux David
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

Bp

CORRECTED VERSION

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.
P.O. Box 111098
Saint Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
11 December 2008 (11.12.2008)

Applicant's or agent's file reference
02121.008WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/072876

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	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	State of Nationality	State of Residence
WALLACE, Eli, M. BANKA, Anna, L. SCHLACHTER, Stephen, T.	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The persons identified in Box 2 are now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

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	Authorized officer Ben Helal Najib
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

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.
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
02121.008WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/072876

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

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
SCHLACHTER, Stephen, T.
3151 11th Street
Boulder, Colorado 80304
United States of America

State of Nationality: US | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2, is now recorded as applicant for the United States of America only .

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
Ben Helal Najib
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

B2

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.
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
02121.008WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/072876

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

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
BANKA, Anna, L.
3800 Pike Road, Apt. 6306
Longmont, CO 80503
United States of America

State of Nationality: US | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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
Ben Helal Najib
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

BB

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.
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
02121.008WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/072876

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	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	State of Nationality	State of Residence
WALLACE, Eli, M. 204 Cobblestone Court Lyons, CO 80540 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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
Ben Helal Najib
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/US2007/072876	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. 75-77 as to IA

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 75-77 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

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	1-83
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-83
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-74,78-83
	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

BB

III. Non-establishment of opinion

1. Claims 75 to 77 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. The description, e.g. p.3 [0012][0013] and p.9 [0041], states that the metabolites and prodrugs of the compounds of formula I also form part of the invention. The functional terms "metabolites" and "prodrugs", however, have no commonly recognised meanings and do not enable the skilled person to determine without undue burden if a particular compound is embraced by these definitions or not. Any reference to the metabolites and prodrugs of the compounds of formula I should be deleted from the description in order to avoid any doubt concerning the matter for which protection is sought, i.e. for the sake of clarity of the claims (Article 6 PCT).

   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

Claim 73 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.

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

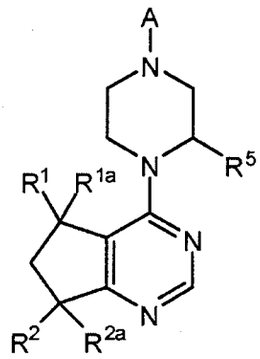
General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

BNSDOCID: <XS_____200704010CK_I_>

CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA AKT

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee los compuestos de la Fórmula **I**, incluyendo los tautómeros, los enantiómeros resueltos, los diastereómeros, los solvatos, los metabolitos, las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables de ellos.



I

También están provistos los métodos para el uso de los compuestos de esta invención como inhibidores de proteína quinasa AKT y para el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas tal como el cáncer.

92

MEMORIA DESCRIPTIVA

Prioridad de la Invención

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/818.762 que fue registrada el 6 de Julio de 2006, la cual por este medio se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

Campo de la Invención

[0002] Esta invención está relacionada con nuevos inhibidores de proteína quinasas de serina/treonina (por ejemplo, AKT y quinasas relacionadas), con las composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores, y con los métodos para la preparación de estos inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades hiperproliferantivas, tal como el cáncer y la inflamación, en los mamíferos.

Descripción del Estado Actual del Arte

[0003] Las proteínas quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxi en residuos de tirosina, serina y treonina de proteínas mediante la transferencia del fosfato (gamma) terminal desde ATP. A través de rutas de transducción por señales, estas enzimas modulan el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, por ejemplo, virtualmente todos los aspectos de la vida celular de una manera u otra depende de la actividad de las proteínas quinasas (PK) (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, (*El libro de hechos sobre proteínas*

quinasas, I y II), Academic Press, San Diego, CA). Además, la actividad anómala de proteínas quinasas ha sido relacionada con un huésped de los trastornos, en el rango desde las enfermedades con relativamente bajo riesgo de muerte, tal como la psoriasis hasta las enfermedades extremadamente virulentas, tal como glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteínas quinasas son una clase de blanco importante para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309).

[0004] Significativamente, la fosforilación de proteína atípica y/o la expresión es a menudo, reportada de ser uno de los efectos causales de la proliferación celular anómala, la metastasis y la supervivencia celular en cáncer. La regulación y/o la expresión anómala de varias quinasas, incluyendo Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre numerosos otros, ha sido específicamente implicada en cáncer.

[0005] Las proteínas quinasas incluyen dos clases; proteína tirosina quinasas (PTK) y serina treonina quinasas (STK). Las enzimas proteína quinasa B/Akt son un grupo de quinasas serina/treonina que están sobreexpresadas en una variedad de tumores humanos. Uno de los blancos mejor caracterizados de los productos lípidos PI3K es la proteína quinasa Akt de serina treonina 57 KD, secuencia abajo de PI3K en la ruta de transducción de señales (Hemmings, B. A. (1997) Science 275:628; Hay N. (2005) Cancer Cell 8:179-183). Akt es el homólogo humano del protooncogeno v-akt del retrovirus de transformación aguda AKT8. Debido a su alta homología de secuencia respecto a las proteína quinasas A y C, Akt también es llamada proteína quinasa B (PKB) y relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, a saber Akt1, Akt2 y Akt3, las cuales exhiben una homología general de 80% (Staal, S. P. (1987) Proc.

Natl. Acad. Sci. 84:5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biphys. Res. Commun. 257:906; Lin et al., (2002) Current Topics in Med. Chem. 2:939:971; WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio de homología de pleckstrina en el terminal N, un dominio catalítico quinasa, y una región reguladora corta en el terminal C. En adición, ambas Akt2 y Akt3 presentan variantes de empalme. Después del reclutamiento respecto a las membranas celulares por PtdInd(3,4,5)P_3, Akt es fosforilada (activada) por PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKBα), Akt2 (PKBβ) y Akt3 (PKBγ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3, respectivamente. Tal fosforilación ocurre por una quinasa hasta hoy desconocida (nombrada de forma putativa PDK2), aunque PDK1 (Balendran, A. (1999) Curr. Biol. 9:393), autofosforilación (Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275:8271) y quinasa ligada a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211) han sido implicadas en este proceso. La activación de Akt requiere su fosforilación en el residuo Ser 473 en el motivo hidrófobico C terminal (Brodbeck et al., (1999) J. Biol. Chem. 274:9131-9136; Coffer et al., (1991) Eur. J. Biochem. 201: 475-481; Alessi et al., (1997) Curr. Biol. 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la quinasa, se requiere de bis(fosforilación) para la actividad máxima de quinasa.

[0006] Akt se cree que impone su efecto sobre el cáncer mediante la supresión de la apoptosis y potenciando tanto la la angiogénesis y la proliferación (Toker et al., (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966). Akt está sobreexpresada en muchas formas del cáncer humano incluyendo, pero no limitado a, colon (Zinda et al., (2001) Clin. Cancer Res. 7:2475), ovario (Cheng et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267),

cerebro (Haas Kogan et al., (1998) Curr. Biol. 8:1195), pulmón (Brognard et al., (2001) Cancer Res. 61:3986), páncreas (Bellacosa et al., (1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng et al., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641), próstata (Graff et al., (2000) J. Biol. Chem. 275:24500) y carcinomas gástricos (Staal et al., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037).

[0007] El blanco PI3K/Akt/mamífero de la ruta de rapamicina (mTOR) ha sido explorada para la terapia dirigida a inhibidores de moléculas pequeñas (Georgakis, G. y Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140; Granville et al., (2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de PI3K/Akt induce la apoptosis e inhibe el crecimiento de las células tumorales que tienen niveles elevados de Akt (Kim et al., (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo et al., (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986).

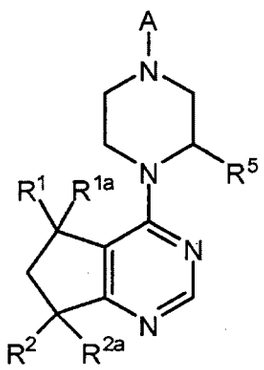
[0008] El desarrollo de los inhibidores de quinasa que tienen como blanco las rutas reguladas anómalamente y que, finalmente, tiene por resultado la enfermedad, es de enorme interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhibe (1) el reclutamiento de Akt para las membranas celulares, (2) activación por PDK1 ó PDK2, (3) fosforilación del substrato, o (4) uno de los blancos secuencia debajo de Akt podría ser un agente anticáncer valioso, ya sea como una terapia individual o en conjunto con otros procedimientos aceptados.

[0009] La Publicación de Solicitud de Estados Unidos de N. A. 2005/0130954 revela entre otros, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de las enfermedades hiperproliferantivas, tal como el cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] Esta invención provee los nuevos compuestos que inhiben las AKT proteína quinasas. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agentes terapéuticos para las enfermedades y las condiciones que pueden ser tratadas mediante la inhibición de las AKT proteína quinasas.

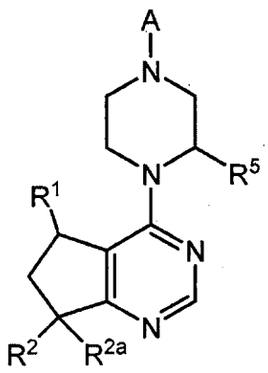
[0011] La presente invención incluye los compuestos que tienen la fórmula general **I**:



I

y los enantiómeros y las sales de ellos, donde A, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a} y R^5 son como se define más adelante.

[0012] Un aspecto adicional de la presente invención incluye los compuestos que tienen la fórmula general **Ia**:



Ia

y los tautómeros, los enantiómeros resueltos, los diastereómeros resueltos, los solvatos, los metabolitos, las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables de ellos, donde A, R^1, R^2, R^{2a} y R^5 son como se define más adelante.

[0013] La invención también provee las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia,** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él.

[0014] En otro aspecto, la presente invención provee un método para el tratamiento de las enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediado por las AKT proteínas quinasas, comprendiendo la administración a dicho mamífero, de uno o más compuestos de la Fórmula **I** o **Ia,** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno. Las condiciones mediadas por AKT proteína quinasa que pueden ser tratadas, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están

limitados a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativas, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

[0015] En otro aspecto, la presente invención provee un método para la inhibición de la producción de AKT proteínas quinasas en un mamífero, el cual comprende la administración a dicho mamífero de un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia,** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él, en una cantidad efectiva para inhibir la producción de una AKT proteína quinasa.

[0016] En otro aspecto, la presente invención provee los métodos para la inhibición de la actividad de AKT proteínas quinasas, comprendiendo la puesta en contacto de dicha quinasa con un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia.**

[0017] Los compuestos de la invención pueden ser usados, ventajosamente, en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. En efecto, esta invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia,** o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él, en combinación con un segundo agente terapéutico.

[0018] Esta invención también provee los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** y enantiómeros, solvatos, metabolitos, y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de ellos, para ser usados como medicamentos en el tratamiento de las condiciones mediadas por AKT proteína quinasa.

[0019] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia**, o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él, para terapia. En una realización, la terapia comprende el tratamiento de una condición mediada por AKT proteína quinasa.

[0020] Esta invención provee, además, kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por una AKT proteína quinasas, comprendiendo dicho kit un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia**, o un enantiómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él, un contenedor y, opcionalmente, un impreso dentro del paquete o etiqueta indicando un tratamiento. Estos kits pueden comprender, además, un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para el tratamiento de dicha enfermedad o trastorno.

[0021] Esta invención incluye, además, los métodos para la preparación, los métodos para la separación y los métodos para la purificación de los compuestos de esta invención.

[0022] Las ventajas adicionales y las propiedades nuevas de esta invención serán representada en parte en la descripción que sigue, y en parte se tornará aparente a aquellas personas experimentadas en el arte sobre el examen de la siguiente descripción, o pueden ser aprendidas mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden ser realizadas y logradas por medio de las instrumentalizaciones, las combinaciones, las composiciones y los métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0023] Se hará referencia ahora en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales están ilustradas en las estructuras y las fórmulas acompañantes. Mientras la invención será descrita en conjunto con las realizaciones enumeradas, debe quedar entendido que no se está pretendiendo limitar la invención a

100

estas realizaciones. Por el contrario, la invención está prevista para cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes los cuales pueden ser incluidos dentro del alcance de la presente invención como definido por las reivindicaciones. Una persona experimentada en el arte reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí, los cuales podrían ser usados en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de forma alguna a los métodos y materiales descritos. En el caso que una o más de la literatura incoroporada o materiales similares difiera de o se contradiga con esta solicitud, incluyendo, pero no limitado a, términos definidos, uso determinado, técnicas descritas o similares, prima esta solicitud.

DEFINICIONES

[0024] El término "alquilo" como se usa aquí se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno hasta doce átomos de carbono, donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o más sustituyentes descritos más adelante. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, (Me, $-CH_3$), etil (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propil (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propil (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butil (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 2,2-dimetilpropil ($CH_2C(CH_3)_3$), 1-pentil (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentil ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentil (($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butil ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butil ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butil ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-

butil ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexil ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexil ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentil ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentil ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentil ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentil ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentil ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butil ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butil ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo, 1-octilo y similares.

[0025] El término "alquileno" como es usado aquí se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno hasta doce átomos de carbono, donde el radical alquileno puede estar opcionalmente sustituido, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

[0026] El término "alquenilo" como usado aquí se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de dos hasta doce átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, esto es, un carbono-carbono, un enlace doble sp^2, donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí, e incluyen radicales que tienen las orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, las 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.

[0027] El término "alquinilo" como es usado aquí se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de dos hasta doce átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, esto es, un carbono-carbono, un enlace triple sp, donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido, de forma

independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinil (-C≡CH) y propinil (propargilo, -CH_2C≡CH).

[0028] Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico" como son usados aquí son usados de forma intercambiable y se refieren a radical hidrocarburo cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene desde tres hasta doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye las estructuras cicloalquilo monocíclica y policíclica (por ejemplo, bicíclica y tricíclica), donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo heterocíclico o cicloalquilo, saturado o parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de los gurpos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 hasta 12 átomos de anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas puentados tal como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0029] El término "(cicloalquilo C_3-C_6)-(CH_2)" incluye ciclopropil-CH_2, ciclopentil-CH_2 y ciclohexil-CH_2.

[0030] El término "hidroxi(alquilo C_1-C_8)" incluye un grupo alquilo de 1 a 8 carbonos sustituidos por un grupo hidroxi. El grupo hidroxi puede estar sustituido en cualquier lugar en el grupo alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, y similares.

[0031] "Arilo" como es usado aquí significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono derivados por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático original. Arilo incluye los radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclilo aromático. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, los radicales derivados entre benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0032] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" como son usados aquí son usados de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 hasta 8 átomos de anillo en los cuales al menos un átomo de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo remanentes C, donde uno o más átomos pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos más adelante. El radical puede ser un radical de carbono o un radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye los radicales donde los radicales heterociclo están fusionados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de los 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-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolizinilo y N-piridilureas. Las mitades espiro también están incluidas dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido C o unido a N donde tal es posible. Por ejemplo, un grupo derivado a partir de pirrol puede ser pirrol-1-il (unido a N) o pirrol-3-il (unido a C). Además, un grupo derivado a partir de imidazol puede ser imidazol-1-il (unido a N) o imidazol-3-il (unido a C). Los ejemplos de los grupos heterocíclicos donde 2 átomos de carbono de anillo están sustituidos por mitades oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo aquí están opcionalmente sustituidos, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0033] El término "heteroarilo" como usado aquí se refiere a un anillo radical aromático monovalente, de 5-, 6-, ó 7 miembros, e incluyen los sistemas de anillo fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 10 átomos que contienen al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de los 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,

APS

purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Las mitades espiro también están incluidas dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, por uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0034] A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos a carbono están unidos en las posiciones 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. Otros ejemplos de heterociclos unidos a 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 ó 5-tiazolilo.

[0035] A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos y heteroarilos ligados a 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, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol, o carbolina β. Aún más típicamente, los heterociclos unidos

a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

[0036] El término "halógeno" como es usado aquí significa flúor, cloro, bromo o yodo.

[0037] El término "a" como es usado aquí significa uno o más.

[0038] Como son usados aquí, los términos "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**" incluyen los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** y los tautómeros, los enantiómeros resueltos, los diatereómeros resueltos, las mezclas racémicas, los solvatos, los metabolitos, las sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) y los profármacos farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0039] Debe quedar entendido que en ejemplos donde dos o más radicales son usados en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el radical nombrado primero es considerado como el terminal y el radical nombrado último es considerado que está unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a una estructura en cuestión por un grupo alquilo.

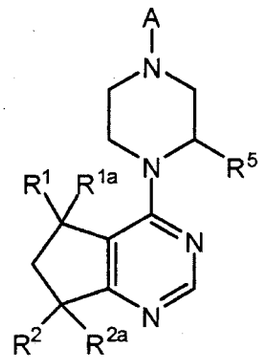
INHIBIDORES AKT

[0040] Los compuestos inventivos de la Fórmula **I** o **Ia** son útiles para la inhibición de AKT proteína quinasas. Los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina quinasas, así como serina quinasas y treonina quinasas en adición a AKT. Tales compuestos tienen la utilidad como agentes terapéuticos para las enfermedades que pueden ser tratadas mediante la inhibición de la

107

ruta de señalización de AKT proteína quinasas y las rutas de receptor de tirosina y serina/treonina quinasas.

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



I

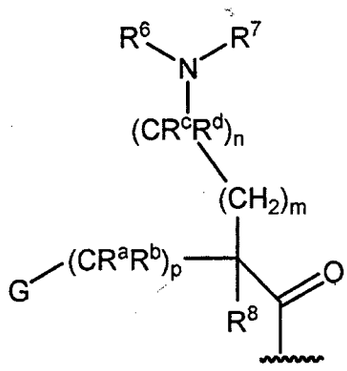
y los tautómeros, los enantiómeros resueltos, los diastereómeros resueltos, los solvatos, los metabolitos, las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables de ellos, donde:

[0042] R^1 y R^{1a} son independientemente seleccionados entre H, Me, Et, $CH{=}CH_2$, CH_2OH, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

[0043] R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados entre H o F;

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

APB



[0045] A es ;

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

[0047] R^6 y R^7 son independientemente H, (cicloalquil C_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquil C_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$, donde V es un heteroarilo de 5 a 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, hidroxi-(cicloalquil- C_3-C_6), fluoro-(cicloalquil C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por F, OH, ciclopropilmetilo, alquilo C_1-C_3 o C(=O)(alquilo C_1-C_3), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)$_2$, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo,

[0048] o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno, al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ 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, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico, de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

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

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

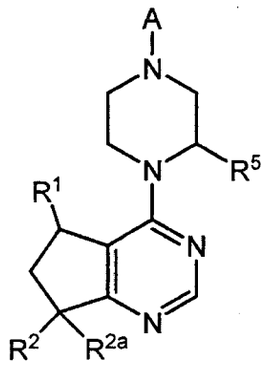
[0053] R^8 es H, Me, u OH,

[0054] o R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo 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-(alquilo C_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquilo C_1-C_6), CN, OCH_2-fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NO_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)$_2$, y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

[0056] En otra realización, la invención incluye los compuestos de la Fórmula **Ia:**



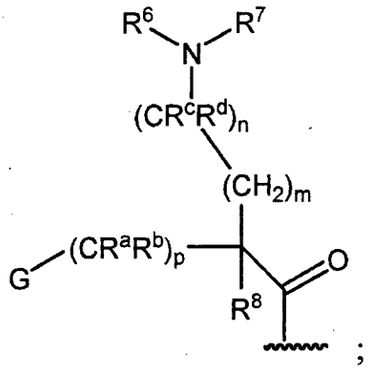
Ia

y los tautómeros, los enantiómeros resueltos, los diastereómeros resueltos, los solvatos, los metabolitos, las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables de ellos, donde:

[0057] R^1 es H, Me, Et, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

[0058] R^2 y R^{2a} son H o F;

[0059] R^5 es H, Me, Et, o CF_3;



;

[0060] A es

[0061] G es fenilo opcionalmente sustituido por uno hasta cuatro grupos R^9;

111

[0062] R^6 y R^7 son independientemente H, (cicloalquil C_3-C_6)-(CH_2), (cicloalquil C_3-C_6)-(CH_2CH_2), V-$(CH_2)_{0-1}$, donde V es un heteroarilo de 5 a 6 miembros, W-$(CH_2)_{1-2}$, donde W es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o Me, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi-(cicloalquil C_3-C_6), fluoro-(cicloalquil C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre 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,

[0063] o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3 y alquilo (C_1-C_3);

[0064] R^a y R^b son H,

[0065] o R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

[0066] R^c y R^d son H o Me;

[0067] R^8 es H, Me o OH,

[0068] o R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

[0069] cada R^9 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, O-(alquilo C_1-C_6), CF_3, OCF_3, S(alquilo C_1-C_6), CN, 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,

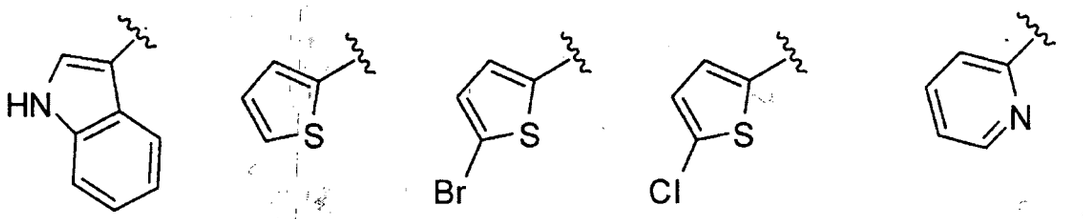
$OCHF_2$, OH, SO_2(alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_1-C_6), y C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$; y

[0070] m, n y p son independientemente 0 ó 1.

[0071] Con referencia al grupo G de la Fórmula **I** y **Ia**, los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, OCH_3, OCH_2CH_3, CF_3, OCF_3, SCH_3, OCH_2Ph y ciclopropilo. Las realizaciones ejemplares 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-trifluorometoxifenilo, 2-ciclopropilfenilo, 3-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-ccloro-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.

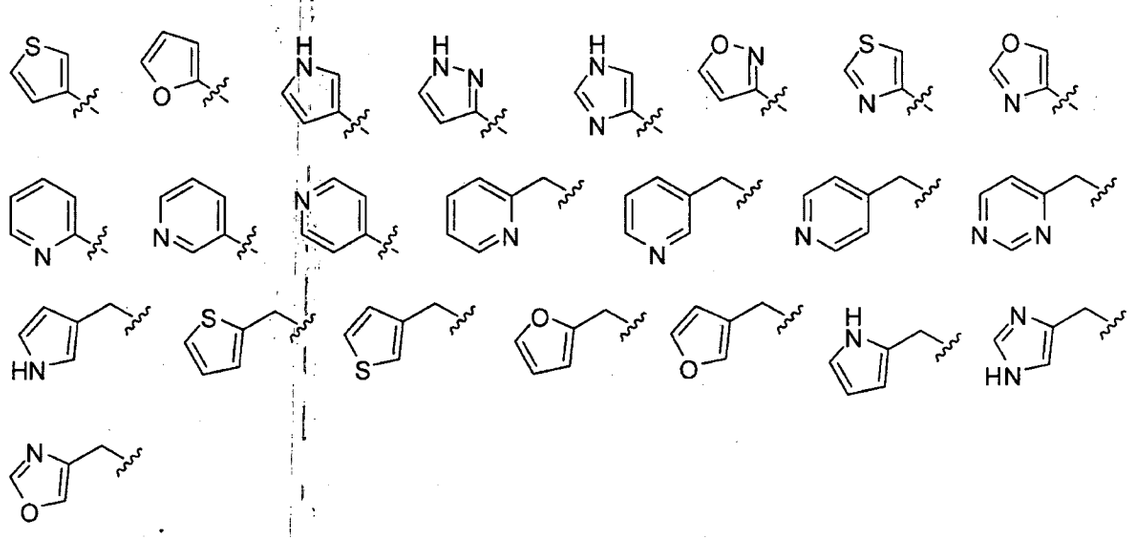
[0072] Otros ejemplos del grupo G de la Fórmula **I** o **Ia** incluyen cuando R^9 es independientemente seleccionado entre I, NO_2 y tert-butilo. Las realizaciones ejemplares incluyen 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo y 4-tert-butilfenilo.

[0073] Con referencia al grupo G de la Fórmula **I**, la frase "heteroarilo bicíclico de 9 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno" incluyen los tiofenos, piridinas e indoles, opcionalmente sustituidos por halógenos. Los ejemplos particulares incluyen, pero no están limitados a, las estructuras:

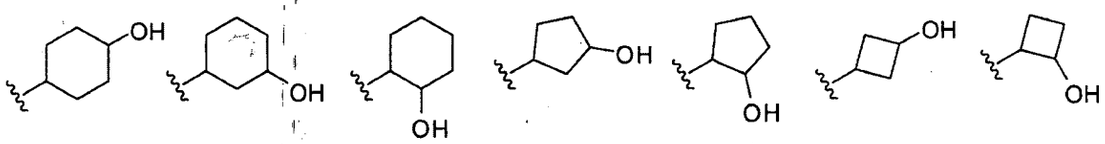


[0074] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, el término "(cicloalquilo -C_3-C_6)-(CH_2)" incluyen ciclopropil-CH_2, ciclobutil-CH_2, ciclopentil-CH_2 y ciclohexil-CH_2.

[0075] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, el término "V-$(CH_2)_{0-1}$" incluyen, pero no están limitados a, las siguientes estructuras:



[0076] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, el término "hidroxi-(cicloalquilo-C_3-C_6)" incluyen, pero no están limitados a, las siguientes estructuras:

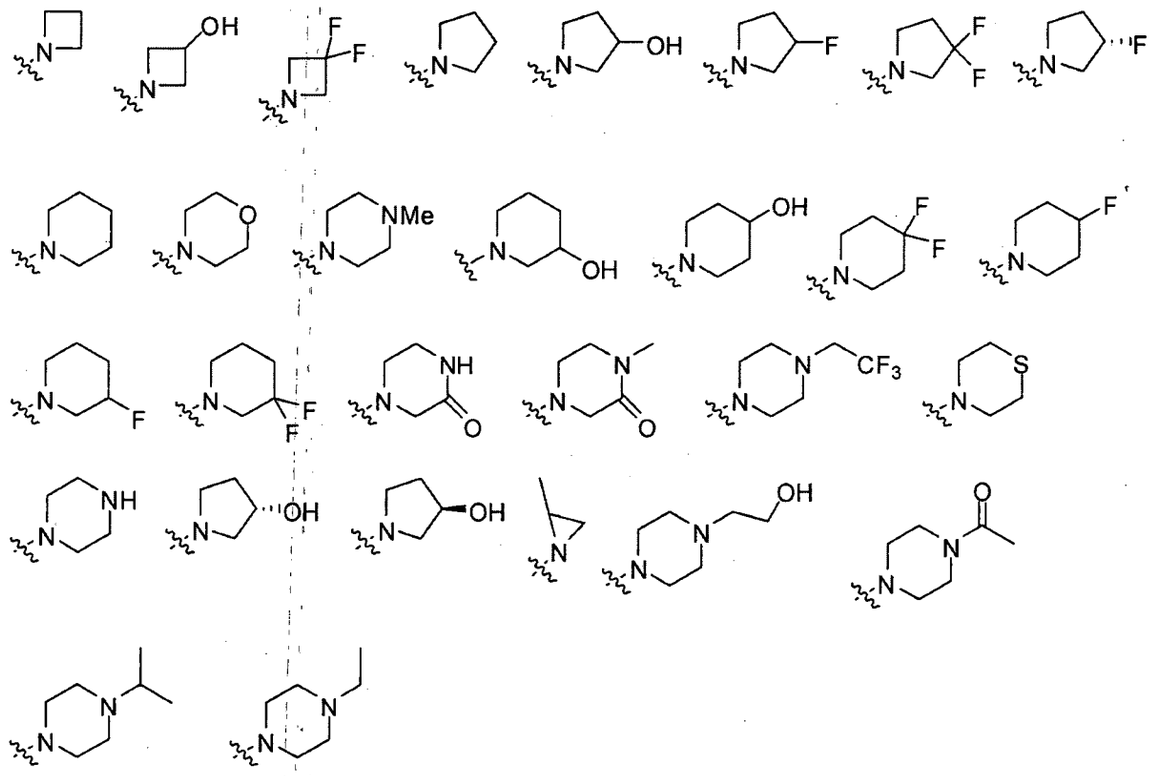


[0077] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, la frase "alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, OMe y CN" incluyen, pero no están limitados a, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_2$, $CH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$, CH_2OMe, CH_2CH_2OMe, $CH_2CH_2CH_2OMe$, $CH_2CH(OMe)CH_2$,

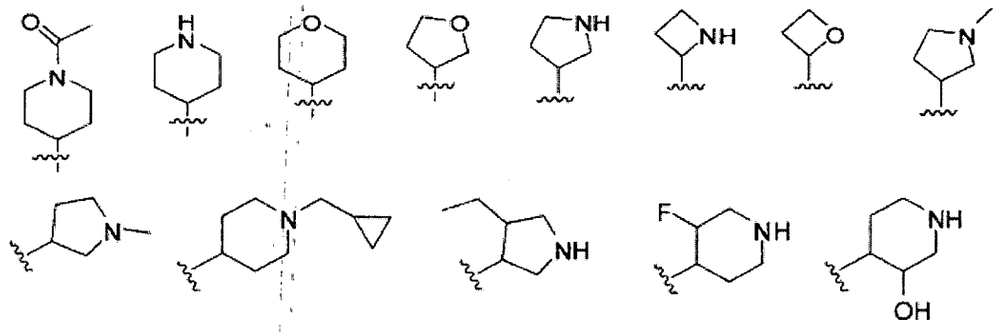
$CH_2CH_2CH(OMe)CH_3$, $CH_2C(OMe)(CH_3)_2$, CH_2CN, CH_2CH_2CN, $CH_2CH_2CH_2CN$, $CH_2CH(CN)CH_2$, $CH_2CH_2CH(CN)CH_3$, $CH_2C(CN)(CH_3)_2$ y similares.

[0078] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, en ciertas realizaciones el término "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5 a 6 miembros teniendo entre uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N, O y S.

[0079] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, la frase "R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3. CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y (C_1-C_3)alquilo" incluyen, pero no están limitados a, las siguientes estructuras:



[0080] Con referencia a los grupos R^6 y R^7 de la Fórmula **I** o **Ia**, la frase "heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por F, OH, ciclopropilmetil, alquilo C_1-C_3 o C(=O)(alquilo C_1-C_3)" incluyen, pero no están limitados a, las siguientes estructuras:



[0081] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^2 y R^{2a} son H. En otra realización, R^2 y R^{2a} son F.

[0082] En otra realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^2 es H y R^{2a} es F.

[0083] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^5 es H. En otra realización, R^5 es metilo, donde dicho metilo está opcionalmente en la configuración (S).

[0084] En otra realización, R^5 es etilo.

[0085] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^1 es metilo, donde dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R). En otra realización, R^1 es H.

[0086] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^{1a} es hidrógeno.

[0087] En otra realización, R^1 y R^{1a} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, metilo, etilo, $CH=CH_2$(vinilo), y CH_2OH. En unas realizaciones particulares, R^1 es metilo y R^{1a} es hidrógeno, R^1 es etilo y R^{1a} es hidrógeno, R^1 es $CH=CH_2$ y R^{1a} es hidrógeno, R^1 es CH_2OH y R^{1a} es hidrógeno, o R^1 y R^{1a} son ambos metilo.

[0088] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^1 es CH_2OH. En una otra realización, R^1 es CH_2OH en la configuración (R). En una otra realización, R^1 es CH_2OH en la configuración (S). En una realización adicional, R^{1a} puede ser H.

[0089] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^1 es $CH=CH_2$. En otra realización, R^1 es $CH=CH_2$ en la configuración (R). En una otra realización, R^1 es $CH=CH_2$ en la configuración (S). En una realización adicional, R^{1a} puede ser H.

[0090] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, R^1 es etilo. En una realización, R^1 es etilo en la configuración (S). En una realización adicional, R^{1a} puede ser H.

[0091] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, G es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, Me, etilo, isopropilo, CN, CF_3, OCF_3, SMe, OMe y CH_2OPh. Las realizaciones ejemplares de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo ó 4-(CH_2OPh)-fenilo.

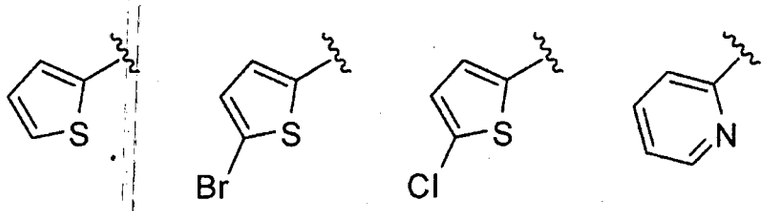
AAB

[0092] En ciertas realizaciones, G es fenilo opcionalmente sustituido por uno o tres grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, OMe, CN y Me. En realizaciones particulares, G es seleccionado entre 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo y 4-trifluorometilfenilo.

[0093] En ciertas realizaciones, G es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre I, NO_2, tert-butilo y OCH_2-fenilo. En realizaciones particulares, G es seleccionado entre 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-tert-butilfenilo y 4-(OCH_2-fenil)fenilo.

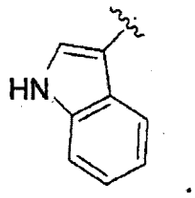
[0094] En otra realización, G es 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo ó 4-trifluorometoxifenilo.

[0095] En una realización, G puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En ciertas realizaciones, G puede ser un tiofeno o una piridina, opcionalmente sustituido por halógeno. Las realizaciones particulares incluyen:



[0096] En otra realización, G puede ser un heteroarilo bicíclico de 9 miembros, opcionalmente sustituido por un halógeno. En ciertas realizaciones, G puede

ser un indol, opcionalmente sustituido por un halógeno. Las realizaciones particulares incluyen:



[0097] En una realización, 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 a 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, hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6), fluoro-(cicloalquilo C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por F, OH, ciclopropilmetilo, alquilo C_1-C_3 o C(=O)(alquilo C_1-C_3), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, oxo, O(alquilo- C_1-C_6), CN, F, NH_2, NH(alquilo- C_1-C_6), N(alquil- C_1-$C_6)_2$, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

[0098] En unas realizaciones particulares, R^6 o R^7 pueden ser H, (cicloalquilo -C_3-C_6)-CH_2, heteroaril-(CH_2), cicloalquilo-C_3-C_6, hidroxi-(cicloalquilo-C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por $C(=O)CH_3$, o alquilo-(C_{1-6}), opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, oxo, OMe, CN y F.

[0099] En realizaciones particulares, R^6 o R^7 pueden ser H.

[00100] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser alquilo-C_1-C_6, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, oxo, CN o

120

F. En realizaciones particulares, R^6 o R^7 pueden ser metilo, etilo, isopropilo, -C(=O)H, CH_2CH_2OH, CH_2-tBu(neopentil) o CH_2CF_3.

[00101] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser alquilo-C_1-C_6, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre O(alquilo-C_1-C_6), OH, oxo, CN o F. En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser propilo, isobutilo, tert-butilo, 3-pentilo, CH(isopropilo)$_2$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_2CH_2OH)_2$, CH_2CH_2OMe, $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$ o CH_2CN.

[00102] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo. En realizaciones particulares, R^6 o R^7 pueden ser CH_2(tetrahidropiranilo), CH_2(tetrahidrofuranilo), CH_2(morfolinilo), CH_2(oxetanilo), CH_2(piperidinilo) o CH_2(pirrolidinilo).

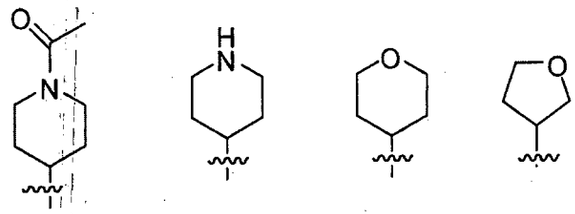
[00103] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre NH_2, NH(alquilo-C_1-C_6), o N(alquil-C_1-C_6)$_2$. En realizaciones particulares, R^6 o R^7 pueden ser CH_2NH_2, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2NH(CH_3)$, $CH_2N(CH_3)_2$ o $CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$.

[00104] En realizaciones particulares, R^6 o R^7 puede ser CH_2-ciclopropilo. En otra realización, R^6 o R^7 puede ser CH_2-ciclobutilo.

[00105] En realizaciones particulares, R^6 o R^7 puede ser CH_2-(pirid-3-ilo). En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser CH_2-(pirid-2-ilo) o CH_2-(pirid-4-ilo).

[00106] En realizaciones particulares, R^6 o R^7 puede ser ciclohexilo. En otra realización, R^6 o R^7 puede ser ciclopentilo.

[00107] En realizaciones particulares, R^6 o R^7 puede ser una de las estructuras:

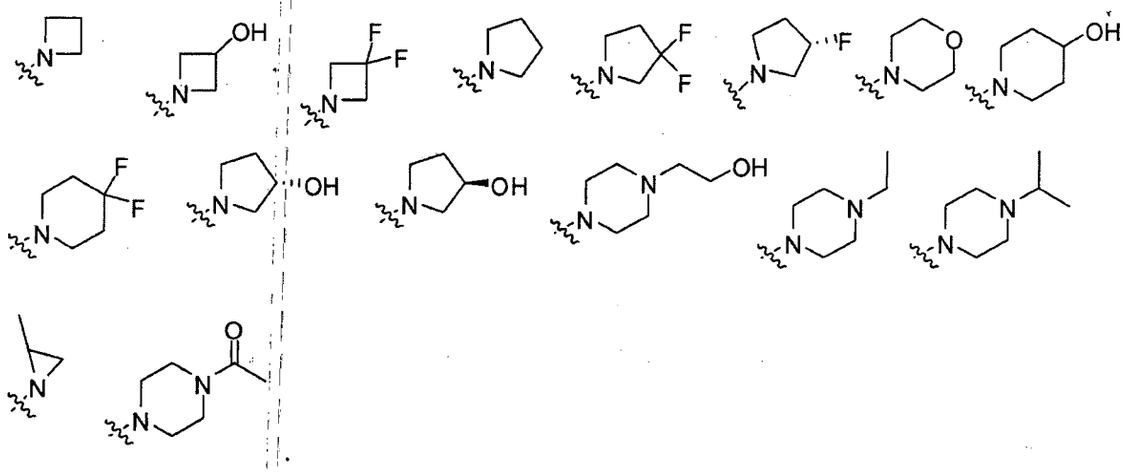


[00108] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser CH_2-fenilo.

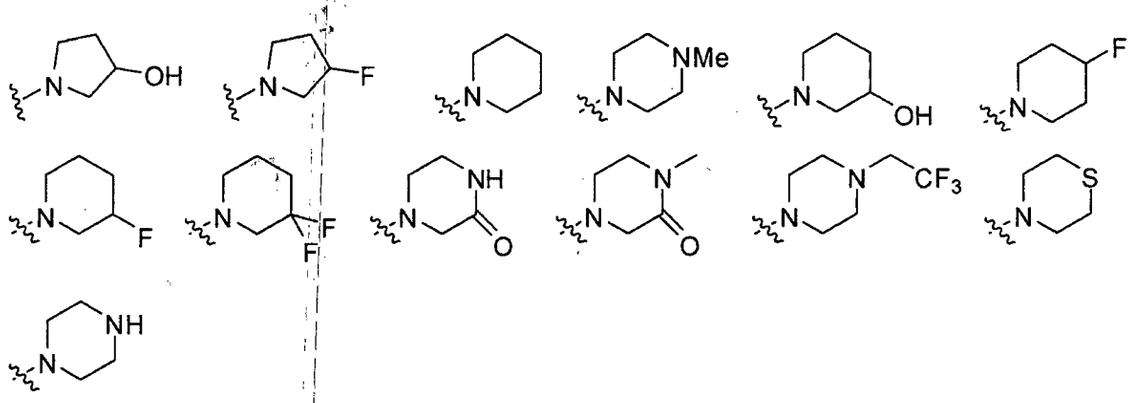
[00109] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

[00110] En otra realización, R^6 o R^7 puede ser $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo.

[00111] En otras realizaciones, R^6 o R^7 junto con el nitrógeno, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y alquilo(C_1-C_3). En realizaciones particulares, NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:



[00112] En otra realización NR^6R^7 incluyen las estructuras:



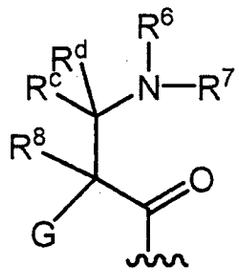
[00113] En ciertas realizaciones, R^a es H, y R^b y R^6 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno de anillo. En ciertas realizaciones, R^7 es H. En una realización particular, R^a es H, y R^b y R^6 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados. forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo.

[00114] En ciertas realizaciones, R^8 y R^6 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno de anillo. En ciertas realizaciones, R^7 es H. En una realización particular, R^8 y R^6 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo.

[00115] En ciertas realizaciones, R^c y R^d son independientemente H o metilo.

[00116] En ciertas realizaciones, R^c y R^d juntos con el átomo, al cual ellos están ligados, forman un anillo ciclopropilo.

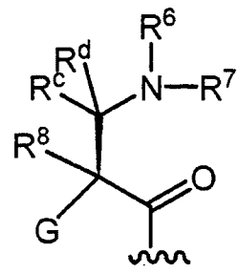
[00117] En una realización de la Fórmula **I** o **Ia**, m es 1, n es 0, p es 0, de manera que A es representado por la Fórmula **1**:



1

donde G, R^6, R^7, R^8, R^c y R^d son como definido aquí. En ciertas realizaciones, R^8 es H u OH.

[00118] En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:



[00119] 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 juntos con el átomo, al cual ellos están ligados, forman un anillo ciclopropilo.

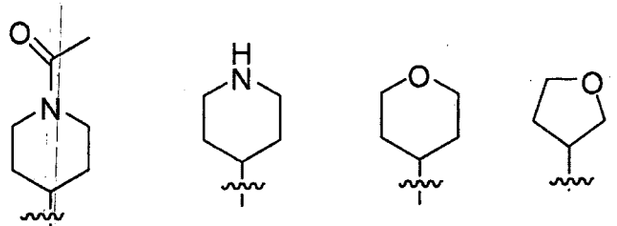
[00120] En cierta realización del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^8 es H u OH.

[00121] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 y R^7 son independientemente H, C_3-C_6-cicloalquilo, heteroaril-(CH_2), hidroxi-(cicloalquilo-C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo o alquilo-(C_{1-6}), opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, OMe y CN. En realizaciones particulares, R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, tert-

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.

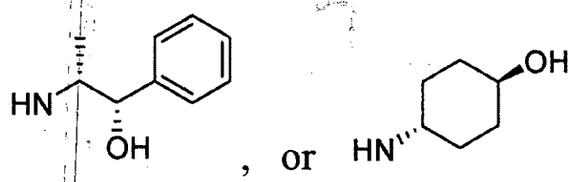
[00122] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 o R^7 puede ser alquilo-C_1-C_6, opcionalmente sustituido por uno o más grupos F u oxo. En una realización particular, R^6 o R^7 puede ser CH_2CF_3. En otra realización, R^6 o R^7 puede ser –C(=O)H.

[00123] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 o R^7 puede ser un heterociclo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por $C(=O)CH_3$. En realizaciones particulares, R^6 o R^7 puede ser seleccionado entre las estructuras:

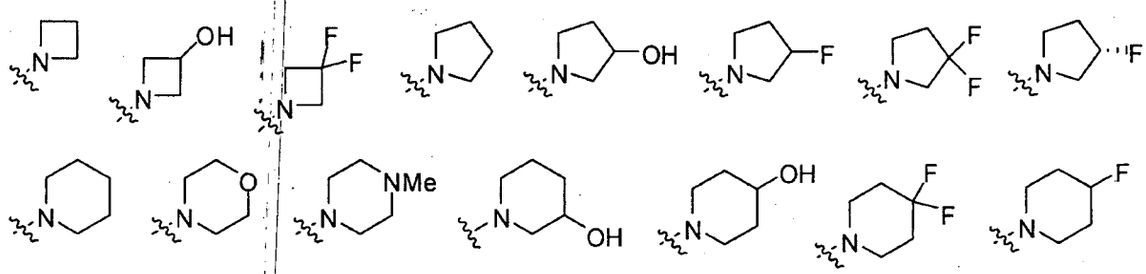


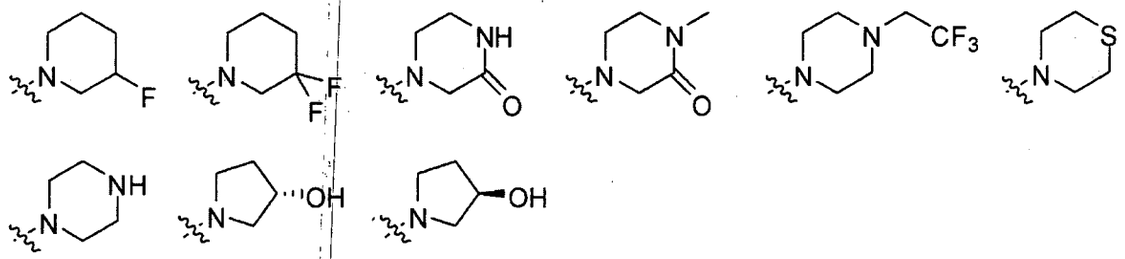
[00124] En realizaciones particulares del grupo A que tiene la Fórmula **1**, NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr, NHtBu, $NH(CH_2$-tBu), $NH(CH_2$-ciclopropilo), $NH(CH_2$-ciclobutilo), NH(ciclopentilo), $NH(CH_2$-piridilo), NH(ciclohexilo), NH(3-pentilo), NHCH(isopropilo), $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CN)$, 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, NE(iPr), NE(CH_2-ciclopropilo), NEt(CH_2-ciclobutilo), NEt(CH_2CH_2OH), NEt($CH_2CH_2CH_2OH$).

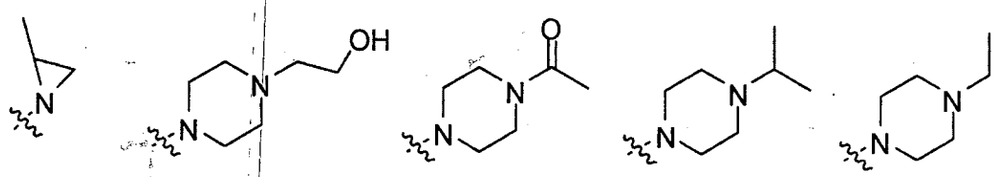


[00125] En otras realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 y R^7 juntos con el N, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tienen un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente teniendo un segundo heteroátomo de anillo seleccionado entre N y O, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CH_2CF_3 y alquilo(C_1-C_3). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^6 y R^7 juntos con el N, al cual ellos están ligados, forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperizinilo, donde dichos anillos pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo y piperizinilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, F, metilo, CH_2CF_3 y oxo. En realizaciones particulares del grupo A que tiene la Fórmula **1**, NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:



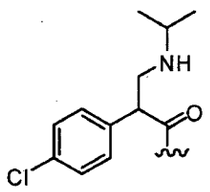
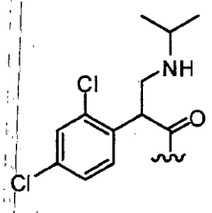
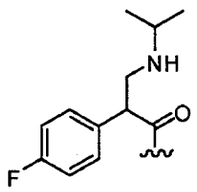
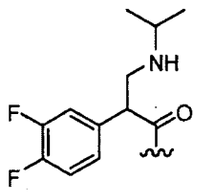
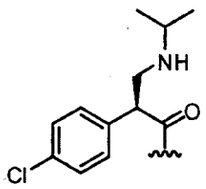
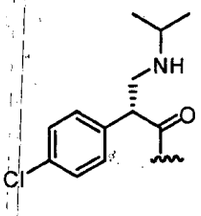
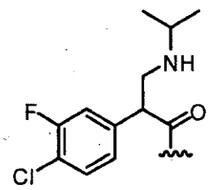
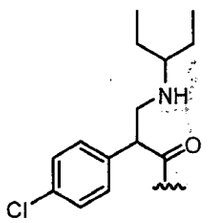
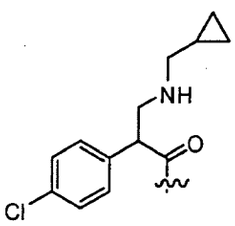
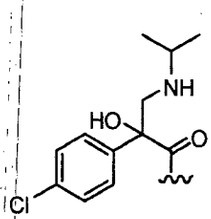
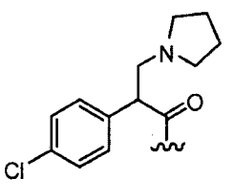
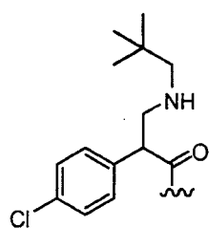
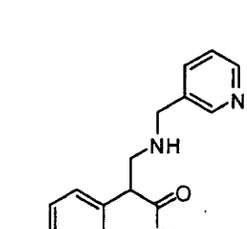
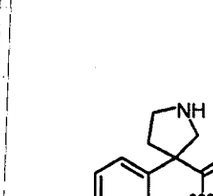
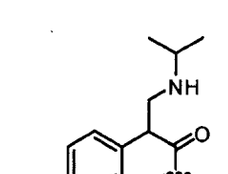
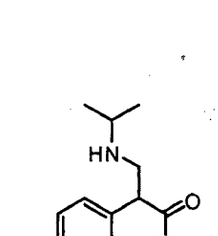
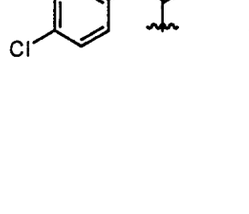


[00126] Realizaciones adicionales del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 y R^7 juntos con el nitrógeno, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y (C_1-C_3)alquilo. En realizaciones particulares del grupo A que tiene la Fórmula **1**, NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:



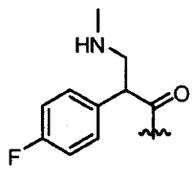
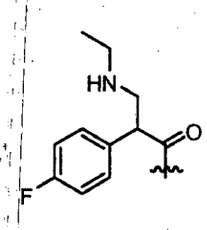
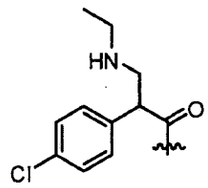
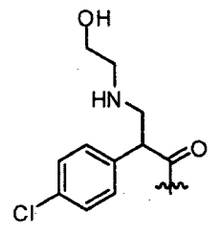
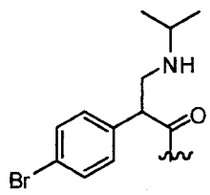
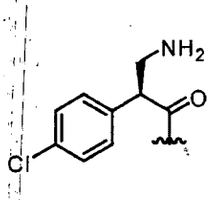
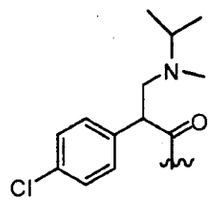
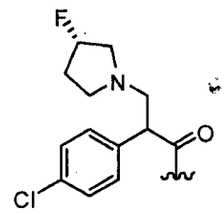
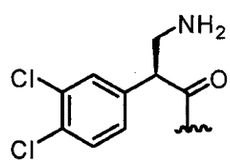
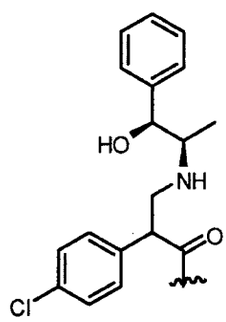
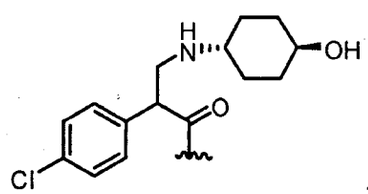
[00127] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **1**, R^6 y R^8 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, que tienen uno o dos átomos de nitrógeno de anillo. En otras realizaciones, R^6 y R^8 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo.

[00128] En realizaciones particulares, el grupo A es seleccionado entre las fórmulas:

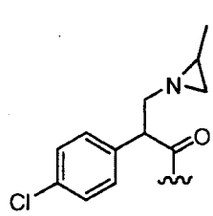
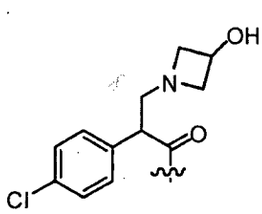
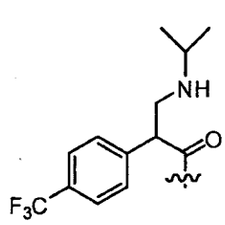
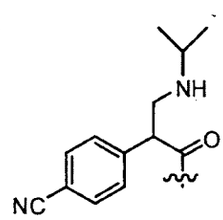




















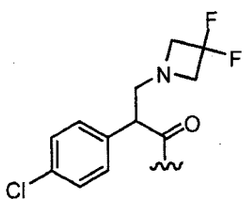
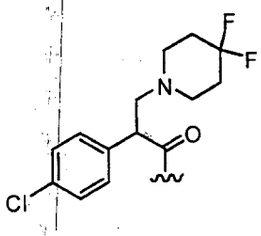
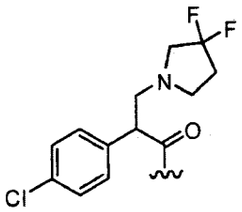
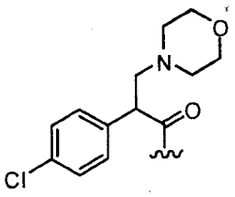
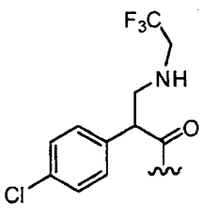
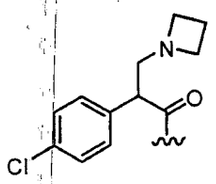
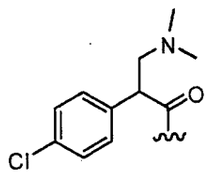
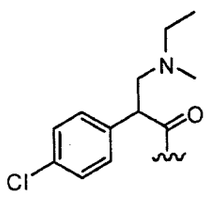
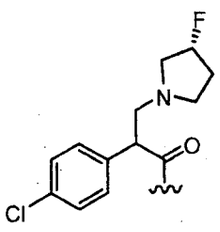
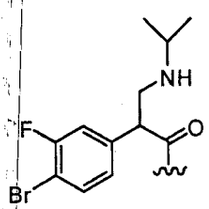
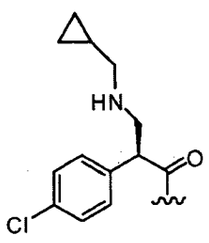
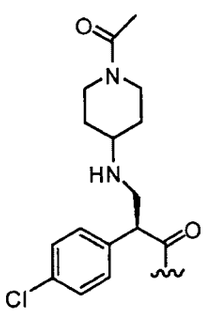
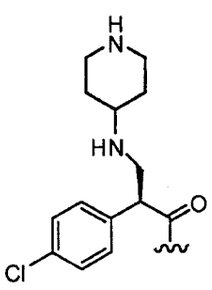
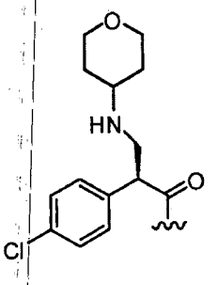
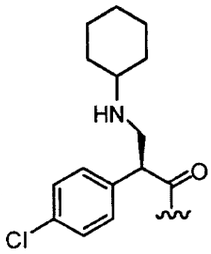
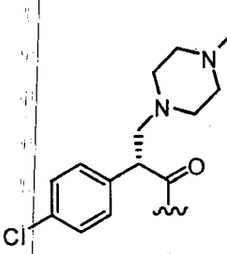
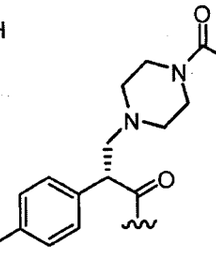
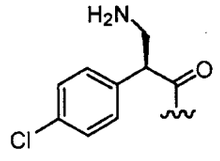
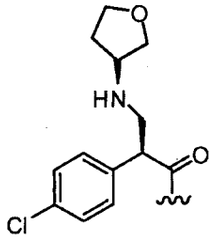
128

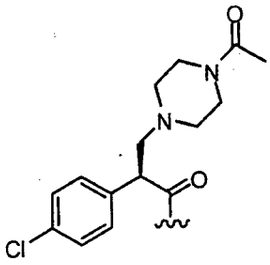












[00129] En realizaciones adicionales, el grupo A es seleccionado entre las estructuras:

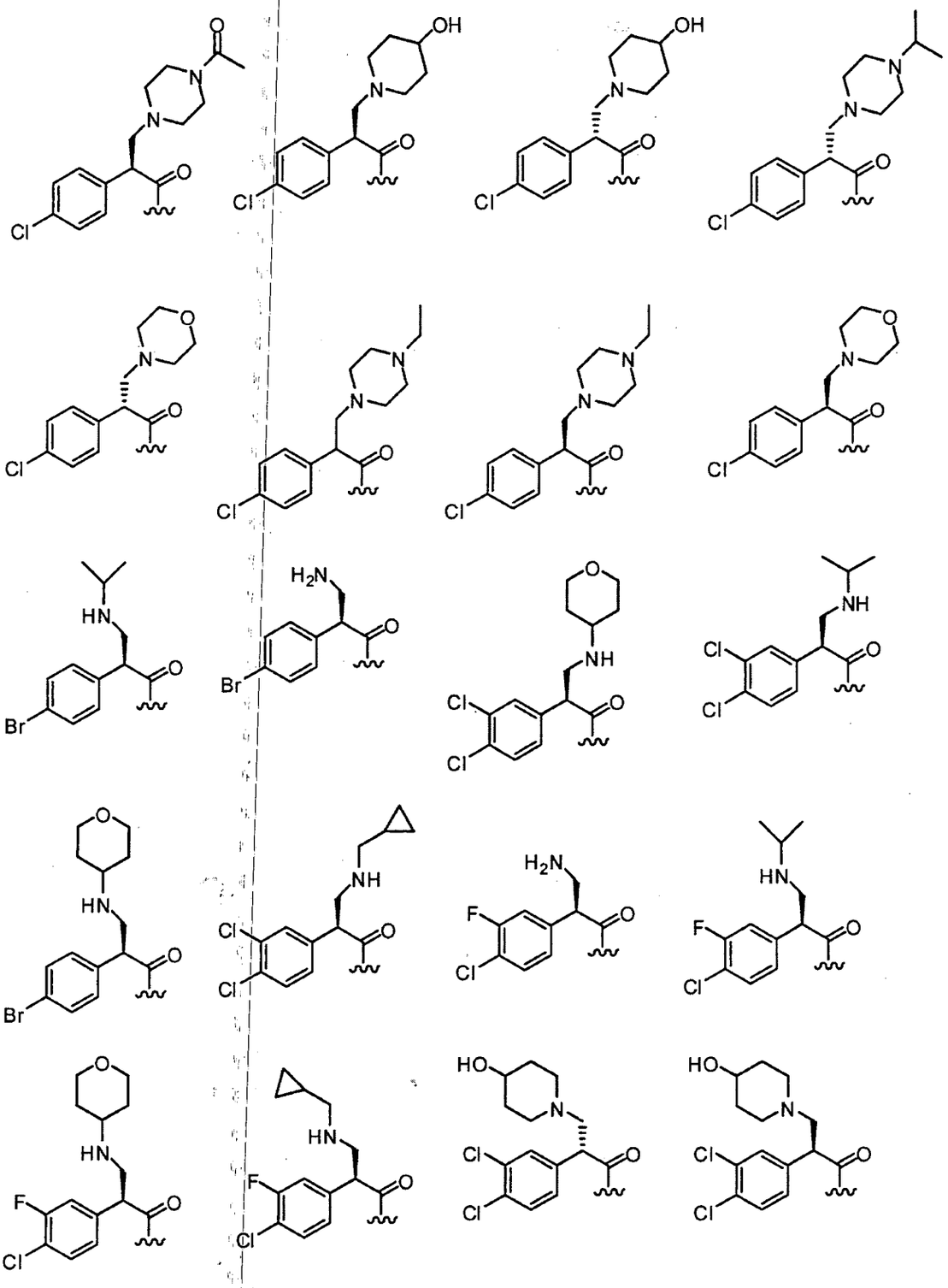





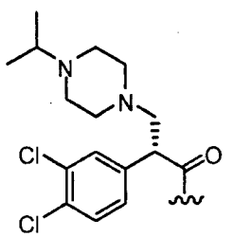
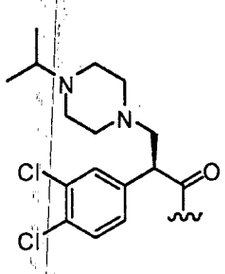
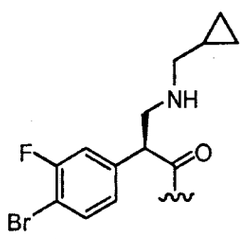
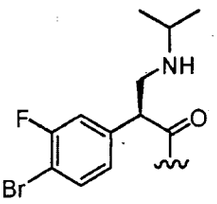
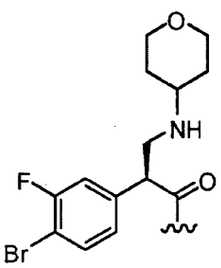
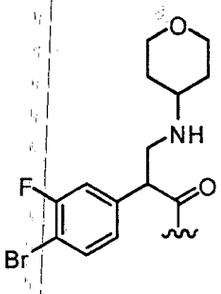
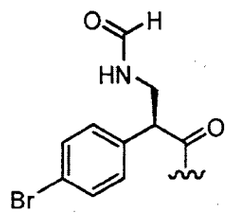
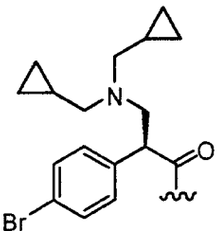
129

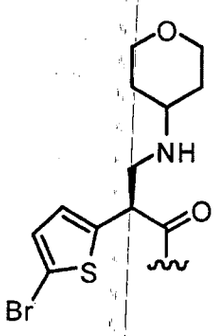
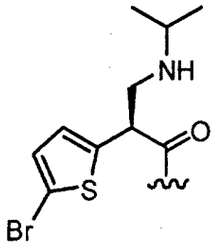
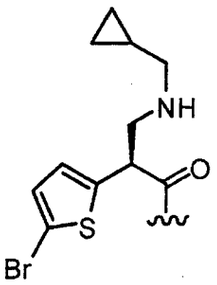


130

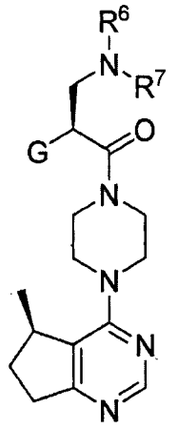


[00130] En realizaciones adicionales, el grupo A es seleccionado entre las estructuras:

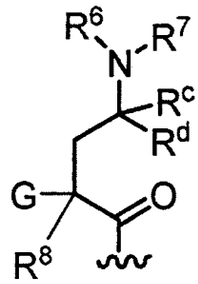
[00131] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula **1B:**



1B

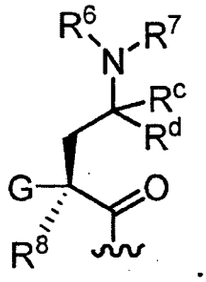
donde G, R^6 y R^7 son como se ha definido aquí.

[00132] En otra realización de la Fórmula **I** o **Ia**, m es 1, n es 1, p es 0, de manera que A está representado por la Fórmula **2**



2

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



[00133] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^8 es H o Me.

[00134] 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.

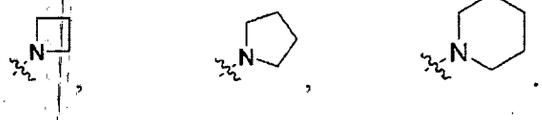
[00135] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo,

[00136] o R^6 y R^7 juntos con N, forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo,

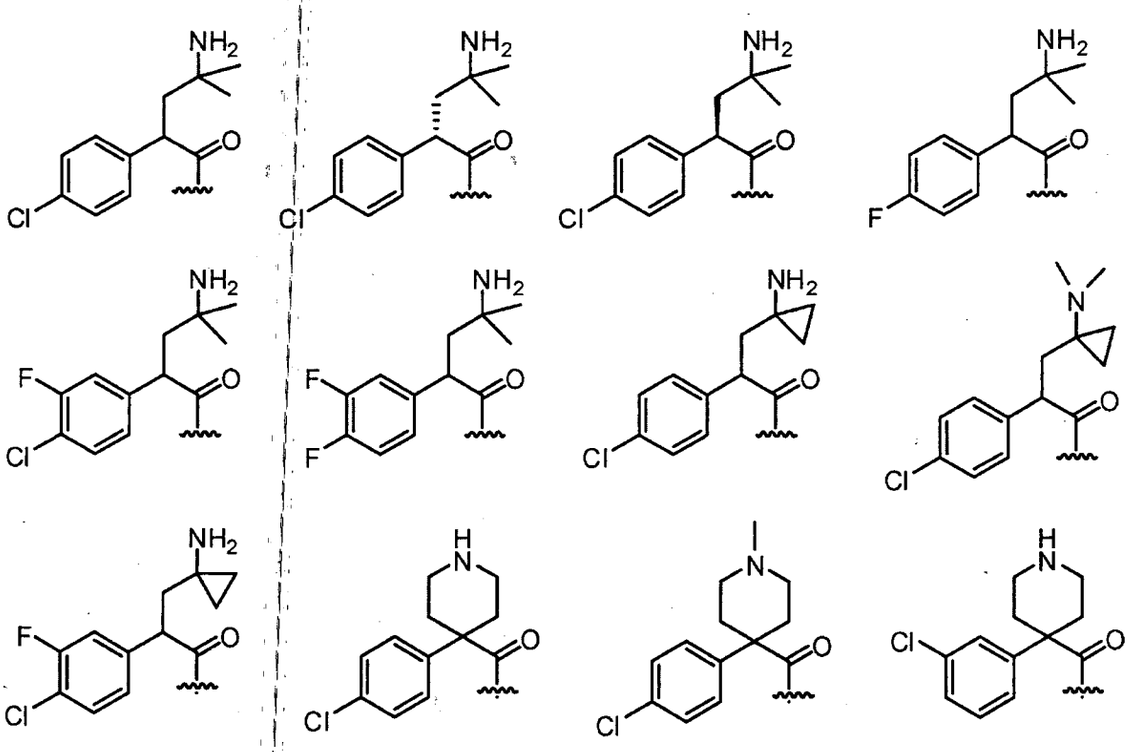
[00137] o R^6 y R^8 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo.

[00138] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(ciclopropilmetilo), NH(ciclobutilmetilo), NMe_2, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt_2, NEtPr o NEt(iPr).

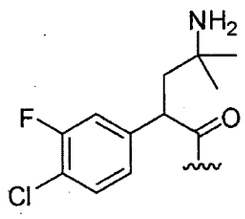
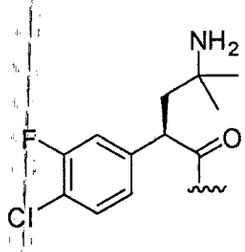
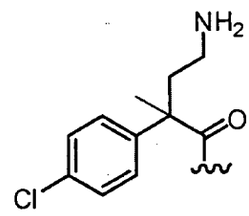
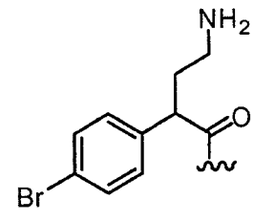
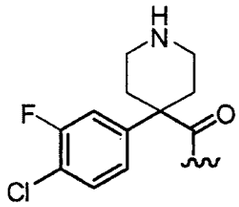
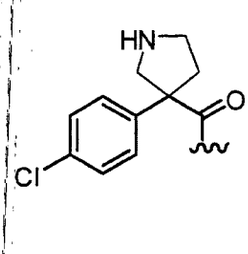
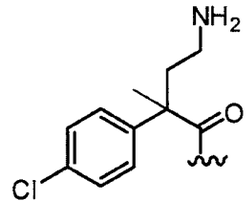
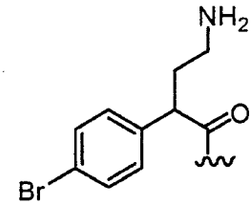
[00139] En otras realizaciones, NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:



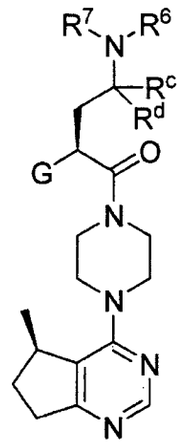
[00140] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **2**, R^6 y R^7 son H. En realizaciones particulares, A es seleccionado entre:



135

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

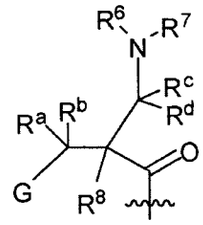


2B

donde G, R^c, R^d, R^6 y R^7 son como se ha definido aquí.

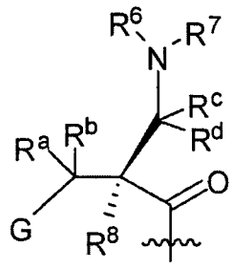
[00142] En otra realización de la Fórmula **I** o **Ia**, m es 1, n es 0 y p es 1, de manera que A está representado por la Fórmula **3:**

136



3

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



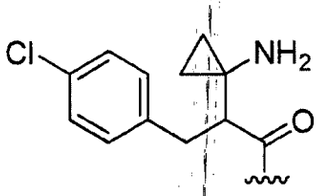
[00143] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **3**, R^8 es H.

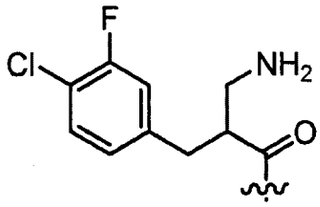
[00144] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **3**, R^c y R^d son H. En otras realizaciones, R^c y R^d juntos con el átomo, al cual ellos están ligados, forman un anillo ciclopropilo.

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

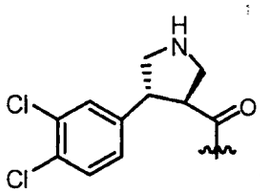
[00146] En ciertas realizaciones, NR^6R^7 de la Fórmula **3** es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NHtBu, NH(CH_2-ciclopropilo) o NH(CH_2-ciclobutilo).

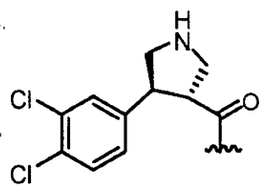
[00147] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **3**, R^6 y R^7 son H. En realizaciones particulares, A es:

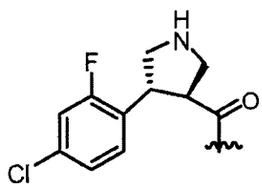


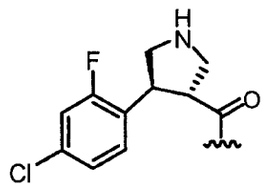


[00148] En otras realizaciones del grupo A de la Fórmula **3**, R^a y R^8 son H, y R^b y R^6 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 hasta 6 miembros, donde uno de los átomos de anillo es nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^b y R^6 juntos con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo pirrolidinilo. En ciertas realizaciones, R^7 es H. En ciertas realizaciones, R^7 es H. En realizaciones particulares, A es seleccionado entre

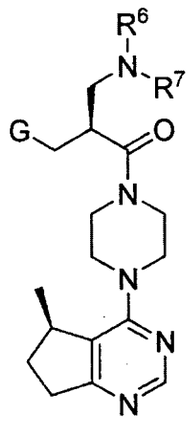








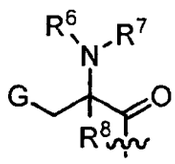
[00149] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula **3B:**



3B

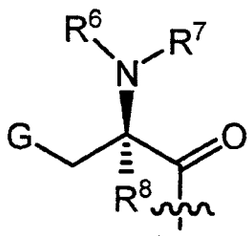
donde G, R^6 y R^7 son como definido aquí.

[00150] En ciertas realizaciones de la Fórmula **I** o **Ia**, m es 0, n es 0 y p es 1, de manera que A está representado por la Fórmula **4:**

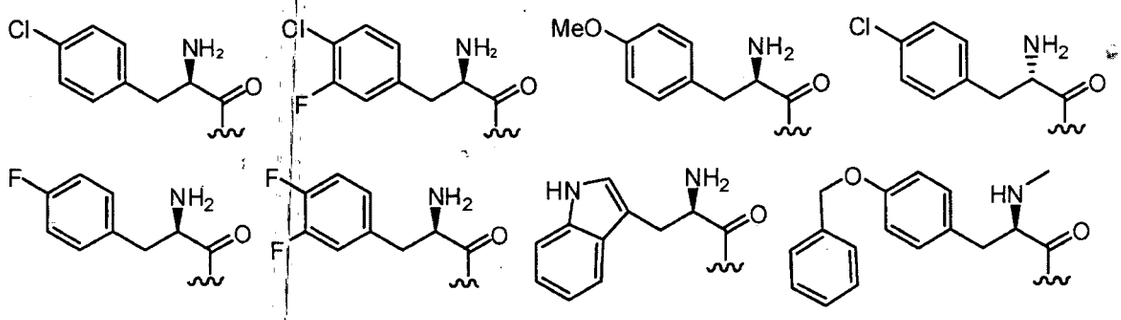


4

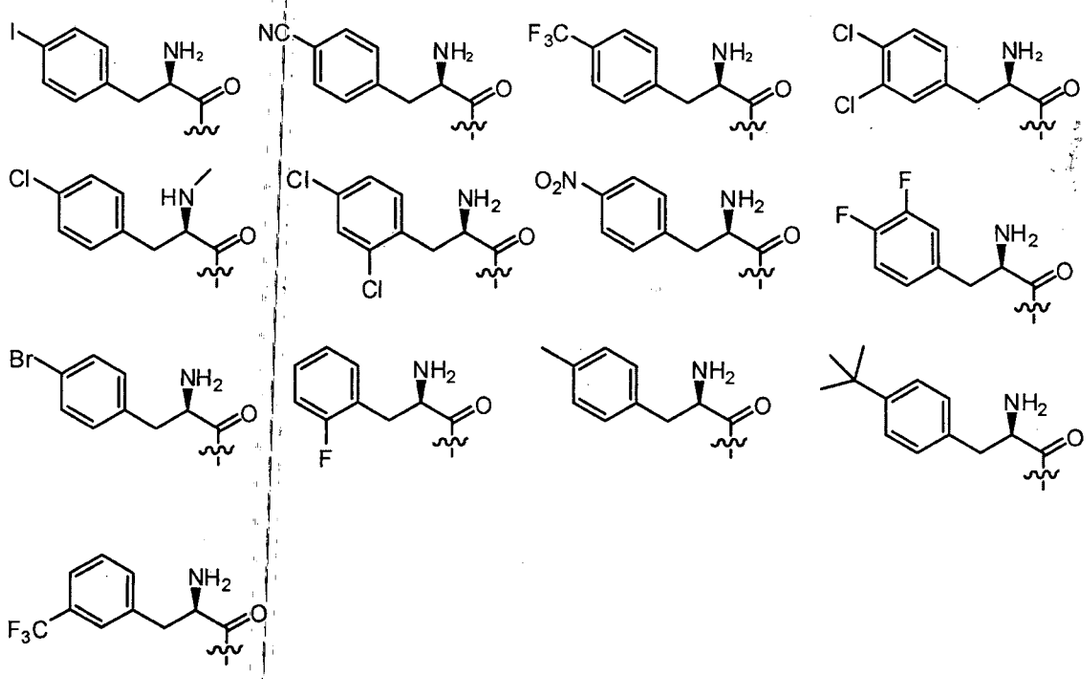
donde G, R^6, R^7 y R^8 son como se ha definido aquí. En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:



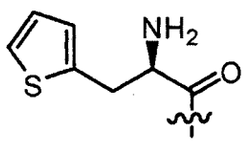
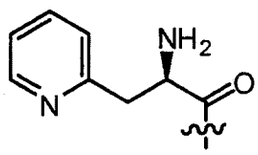
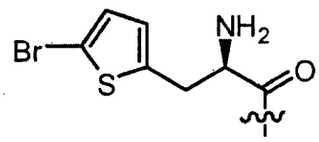
[00151] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la Fórmula **4**, R^8 es H. En ciertas realizaciones, R^6 y R^7 son independientemente H o Me. En realizaciones particulares, A es seleccionado entre:



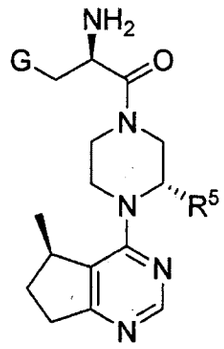
[00152] En realizaciones adicionales, A es seleccionado entre las estructuras:



[00153] En realizaciones adicionales, A es seleccionado entre las estructuras:

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



4B

donde G y R^5 son como se ha definido aquí.

[00155] Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por eso, ser producidos como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas entre sí. A menos que esté indicado de otra forma, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la descripción y en las reivindicaciones pretende incluir ambos de los enantiómeros y los diastereómeros individuales, y las mezclas, racémicas o de otra forma, entre sí. En efecto, esta invención también incluye todos aquellos isómeros, incluyendo las mezclas diastereómeras, los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, los cuales son

imágenes especulares no superponibles del uno con respecto al otro. El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos los cuales no son imágenes especulares del uno con respecto al otro. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

[00156] Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas tales formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a los isómeros estructurales de diferentes energías los cuales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones a través de la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

[00157] En las estructuras mostradas aquí, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificado, entonces todos los estereoisómeros son contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Donde la estereoquímica está especificada por una cuña sólida o línea a punteada representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero es así especificado y definido.

[00158] Los compuestos de la Fórmula **I** y **Ia** incluyen, los solvatos, los profármacos farmacéuticamente aceptables y las sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

[00159] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición es químicamente y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comrenden una formulación, y/o el mamífero que está siendo tratado con ello.

[00160] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de uno o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de los solventes que forman los solvatos incluyen, pero no están limitados a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" también puede ser usado para referirse a un complejo donde la molécula de solvente es agua.

[00161] Un "profármaco" es un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis al compuesto especificado o a una sal de tal compuesto. Los profármacos incluyen los compuestos donde un residuo aminoácido, o una cadena polipéptida de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, es unida de forma covalente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino libre, hidróxido o ácido carboxílico de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no están limitados a, los 20 aminoácidos que se presentan de forma natural comunmente designados por tres símbolos de letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, domosina, 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,

homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metioninsulfona y tert-butilglicina.

[00162] Los tipos adicionales de profármacos también están abarcados. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia** puede ser derivatizado como una amida o alquiléster. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención comprendiendo grupos hidroxi libres pueden ser derivatizados como profármacos mediante la conversión del grupo hidroxi en un grupo tal como, pero no limitado a, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, o como indicado en *Advanced Drug Delivery Reviews,* 1996, 19, 115. Los profármacos de carbamato de los grupos hidroxi y amino también están incluidos, como lo están los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de los grupos hidroxi. La derivatización de los grupos hidroxi como (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilésteres, donde el grupo acilo puede ser un alquiléster opcionalmente sustituido por grupos incluyendo, pero no limitado a, éter, amina y funcionalidades de ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como descrito anteriormente, también están abarcados. 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 tal como alcanoiloximetilo(C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo(C_1-C_6), succinoilo, alcanoilo (C_1-C_6), α-amino alcanoilo (C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo es independientemente seleccionado entre los aminoácidos L que se presentan de forma 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).

[00163] Las aminas libres de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** también pueden ser derivatizadas como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas de estas mitades pueden incorporar grupos incluyendo, pero no limitado a, éter, amina y funcionalidades de ácido carboxílico. Por ejemplo, un profármaco puede ser formado mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, 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-aminoacil-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 donde Y_0 es alquilo (C_1-C_4) e Y_1 es alquilo (C_1-C_6), carboxi alquilo (C_1-C_6), amino alquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N -alquilaminoalquilo -(C_1-C_6), o –C(Y_2)Y_3 donde Y_2 es H o metilo o Y_3 es mono-N- o di-N,N- alquilamino -(C_1-C_6), morfolino, piperidil-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

[00164] Para los ejemplos adicionales de los derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs (Diseño de Profármacos)*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology (Métodos en Enzimología)*, Vol. 12, p 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design an Development (Un Libro de Texto de Diseño y Desarrollo de Fármacos)*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Chapter 5 "*Design and Application of Prodrugs*" por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77-

145

285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984) cada uno de los cuales es específicamente incorporado aqui como referencia.

[00165] Alternativamente o de forma adicional, el compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y en efecto reaccionar con cualquiera uno de los números de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos para formar una sal. Los ejemplos de las sales incluyen aquellas sales preparadas mediante la puesta en reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales, pero no limitadas a, sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatoas, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un compuesto individual de la presente invención puede incluir más que una mitad ácida o básica, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono-sales, di-sales o tri-sales en un compuesto individual.

[00166] Si el compuesto inventivo es una base, la sal deseada puede ser preparada mediante cualquier método adecuado disponible en el arte, por ejemplo, mediante el 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 maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa hidroxi 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.

[00167] Si el compuesto inventivo es un ácido, la sal deseada puede ser preparada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante el tratamiento de un ácido libre con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de las sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de las sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina y las sales similares. Otras sales de mitades ácidas pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más las sales formadas con aminoácidos tal como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

[00168] En ciertas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" la cual, a menos que sea indicado de otra forma, incluyen las sales que retienen la efectividad biológica del correspondiente ácido o base libre del compuesto específicado y no son biológicamente o de otra forma indeseables.

[00169] Los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** también incluyen otras sales de tales compuestos las cuales no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y las cuales pueden ser útiles como intermediarios para la preparación y/o la purificación de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** y/o para la separación de enantiómeros de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**.

[00170] La presente invención también abarca los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, los cuales son idénticos con aquellos indicados aquí, pero por el hecho que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo particular o elemento como especificado, están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal 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. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución de compuesto y/o tejido de substrato. Los isótopos tritiados (esto es, ^{3}H) y carbono 14 (esto es, ^{14}C) son útiles por su facilidad en la preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio (esto es, ^{2}H) puede disponer ciertas ventajas terapéuticas que tienen por resultado una estabilidad metabólica más grande (por ejemplo, incrementado la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede ser preferido en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tal como ^{15}O,

^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET), para examinar la cantidad ocupada por el substrato receptor. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden, generalmente, ser preparados mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos revelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos aquí más adelante, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado de forma no isotópica.

METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE LA FORMULA **I** o **Ia**

[00171] También cayendo dentro del alcance de esta invención se encuentran los productos metabólicos de los productos de la Fórmula **I** o **Ia** descritos aquí. Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido, a través del metabolismo en el cuerpo, de un compuesto especificado o sal de él. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la desamidación, la esterificación, la desesterificación, la disociación enzimática, y similares, del compuesto administrado. En efecto, la invención incluye los metabolitos de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende la puesta en contacto de un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de él.

[00172] Los metabolitos están identificados, por ejemplo, mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C ó ^{3}H) de un compuesto de la invención, administrándolo de forma parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, más grande que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cerdo de guinea, mono, o el ser humano, permitiendo un tiempo suficiente para que tenga lugar el

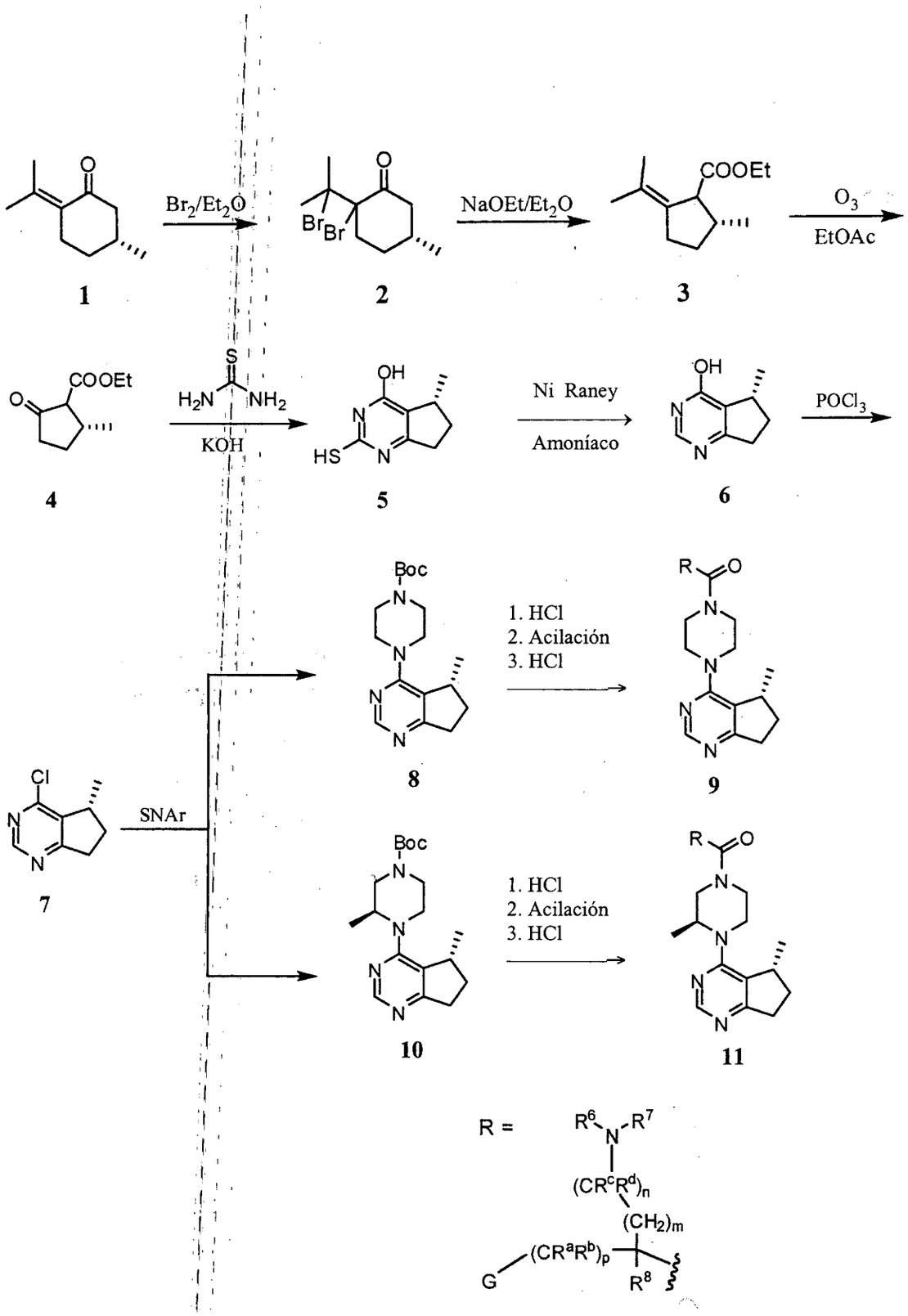
metabolismo (de forma típica, aproximadamente 30 segundos hasta 30 horas), y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son aislados fácilmente puesto que están marcados (otros están aislados por el uso de anticuerpos capaces de enlazar epítopes sobreviviendo en el metabolito). Las estructuras del metabolito son determinadas en una forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS, LC/MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se hace en la misma forma como los estudios de metabolismo de fármaco convencionales, bien conocidos para aquellas personas experimentadas en el arte. Los metabolitos, siempre que ellos no sean encontrados de otra forma *in vivo*, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA FORMULA **I** y **Ia**

[00173] Los compuestos de esta invención pueden ser sintetizados mediante rutas sintéticas que incluyen los procesos análogos a aquellos bien conocidos en la técnica química, particularmente a la vista de la descripción contenida aquí. Los materiales iniciales están, generalmente, disponibles a partir de las fuentes comerciales tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o son preparadas fácilmente usando los métodos bien conocidos por aquellas personas experimentadas en el arte (por ejemplo, preparados mediante los métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis, (Reactivos para Síntesis Orgánica)*, v, 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, (Manual de Beilsteins para la Química Orgánica)*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos).

[00174] Los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** pueden ser preparados individualmente o como librerías de compuestos comprendiendo al menos 2, por ejemplo, de 5 hasta 1.000 compuestos, ó de 10 hasta 100 compuestos. Las librerías de compuestos de la Fórmula **I** y **Ia** pueden ser preparadas mediante un acercamiento combianatorial de 'separación y mezcla' o mediante la síntesis paralela múltiple usando tanto la química de fase de solución o química de fase sólida, mediante los procedimientos conocidos por aquellas personas experimentadas en el arte. Con esto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se ha provisto una librería de compuestos comprendiendo al menos 2 compuestos de formula **I** o **Ia**, o las sales farmacéuticamente aceptables de él.

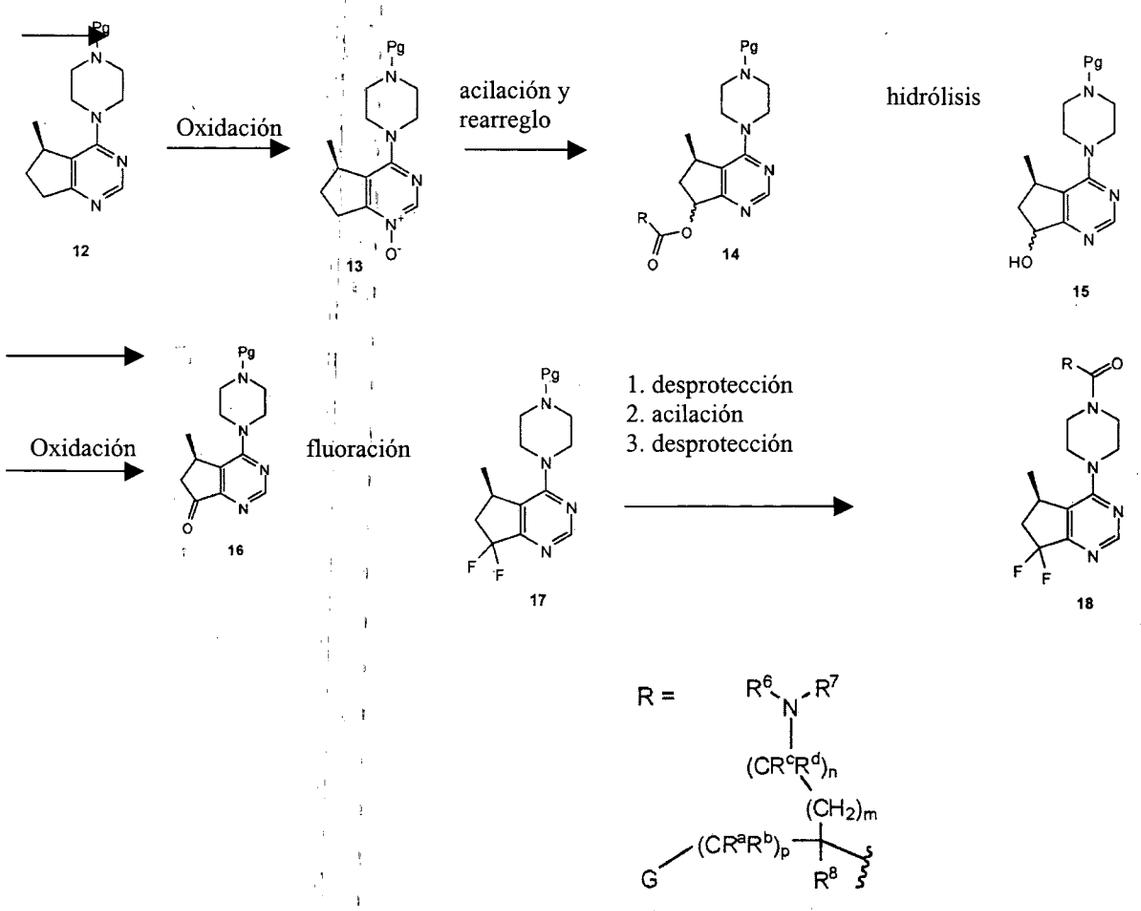
[00175] Para los propósitos ilustrativos, los Esquemas 1 a 5 y los Esquemas A-K, muestran los métodos generales para la preparación de los compuestos de la presente invención, así como los intermediarios claves. Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individual, véase la sección Ejemplos más adelante. Aquellas personas experimentadas en el arte apreciarán que otras rutas sintéticas pueden ser usadas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque los materiales iniciales específicos y los reactivos están representados en los Esquemas y discutidos más adelante, otros materiales iniciales y reactivos pueden fácilmente ser sustituidos para proveer una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. En adición, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante pueden ser, además, modificados a la vista de esta revelación usando la química convencional bien conocida para aquellas personas experimentadas en el arte.



Esquema 1

152

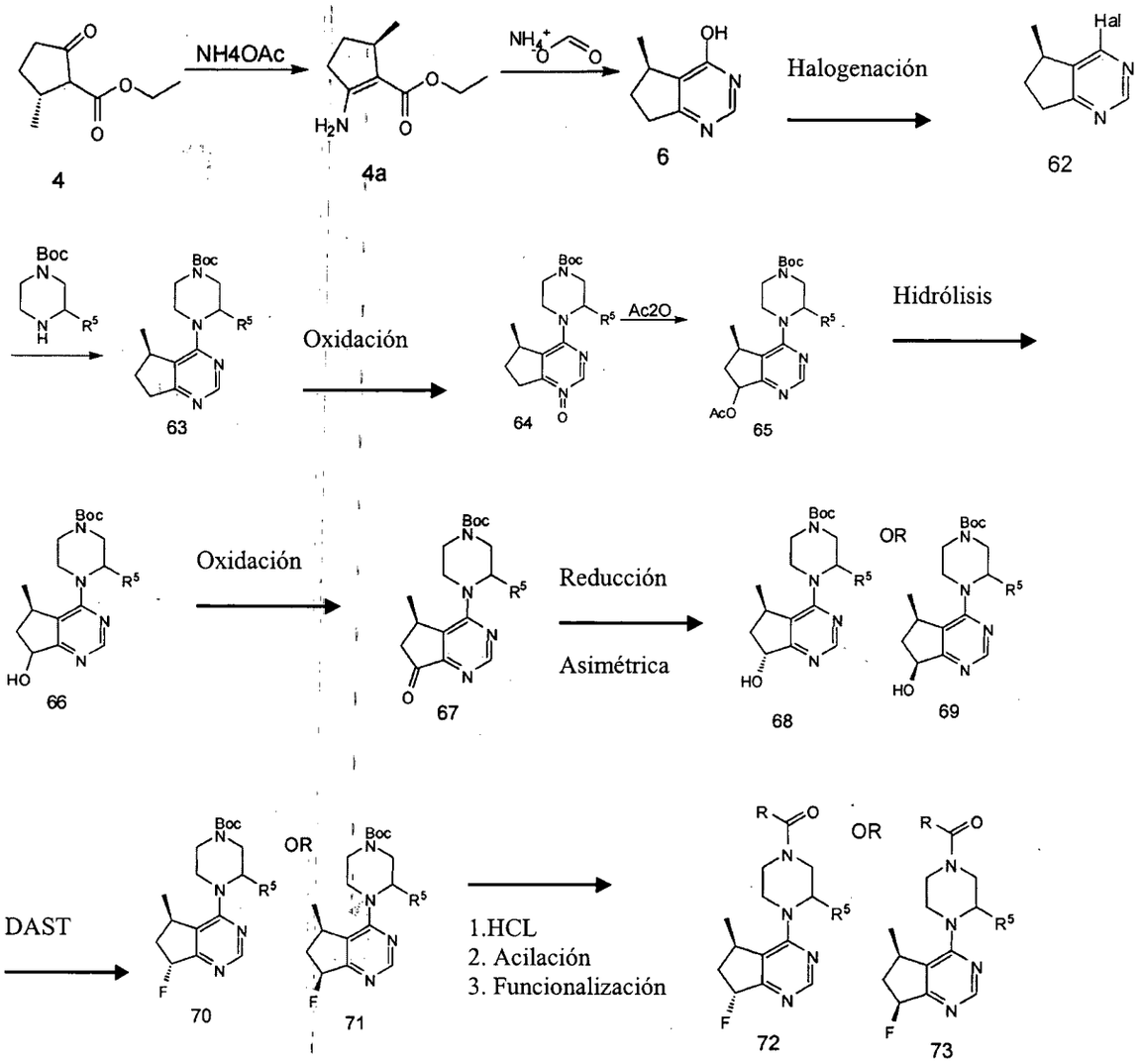
[00176] El Esquema 1 muestra un método para la preparación de los compuestos (9) y (11) de la Fórmula **I** o **Ia** donde R^1 y R^5 son metilo. De acuerdo con el Esquema 1, el intermediario (3) puede ser preparado mediante la bromación de (+)-pulegona (1) para proveer el dibromuro (2), seguido por el tratamiento del dibromuro (2) con una base tal como etóxido de sodio. La ozonólisis del pulegenato (3) produce el cetoéster (4). El anillo pirimidina es construído mediante la puesta en reacción del cetoéster (4) con tiourea en la presencia de una base tal como KOH. El grupo mercapto en la posición 2 del compuesto (5) es eliminado por la reducción con el catalizador tal como el Ni Raney. La cloración de la hidroxipirimidina (6) provee la 4-cloropirimidina (7). La puesta en reacción de S_NAr de la cloropirimidina (7) con la piperazina provee los intermediarios (8) y (10). Después de la desprotección de los intermediarios (8) y (10), la acilación de los derivados de piperazina con un aminoácido apropiado, seguido por un segundo paso de desprotección provee los compuestos (9) y (11) , respectivamente.



Esquema 2

[00177] El Esquema 2 ilustra un método para la preparación del compuesto (18) de la Fórmula **I** o **Ia**, donde R^1 es metilo, R^2 y R^{2a} son F, y R^5 es H. De acuerdo con el Esquema 2, la oxidación del compuesto (12) (preparado de acuerdo con el método del Esquema 1) donde Pg es un grupo protector amina apropiado (véase *Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica)* por Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7, para grupos protectores de amina adecuados) usando un agente oxidante apropiado tal como mCPBA, Oxono, etc., a una temperatura

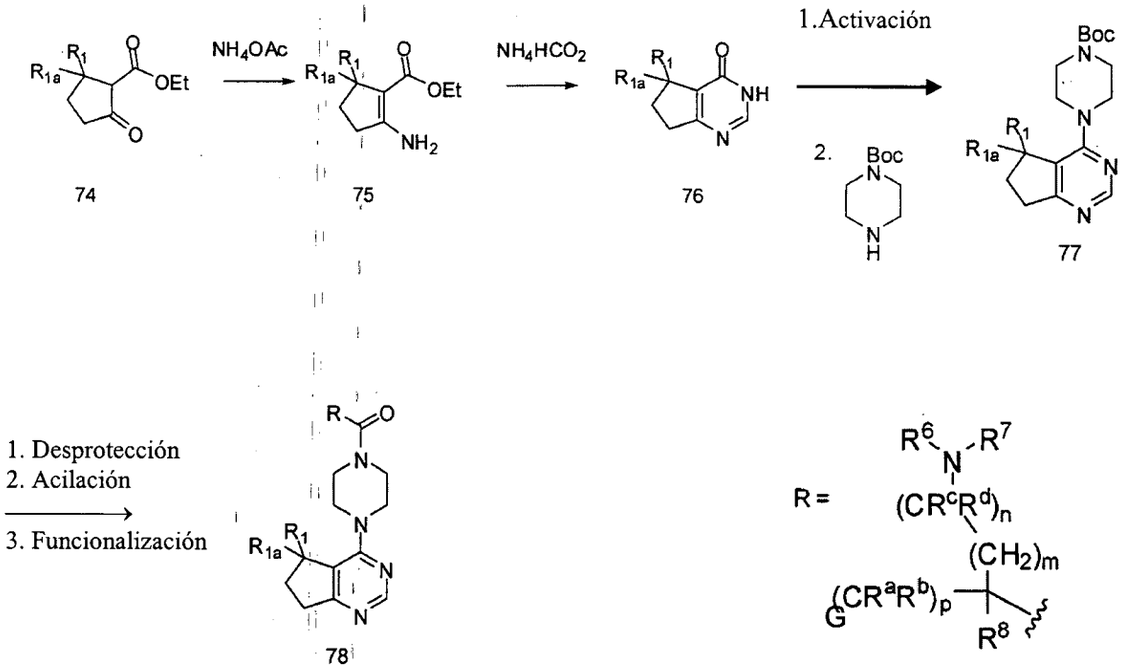
adecuada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura ambiente) en un solvente apropiado tal como DCM o cloroformo producen el N-óxido (13), el cual puede entonces ser acilado con un anhídrido apropiado, tal como anhídrido acético, y calentado para proveer una mezcla de ésteres (14). La hidrólisis de éster usando una base acuosa, tal como NaOH o LiOH, proporciona la mezcla de alcoholes secundarios (15), la cual puede entonces ser oxidada bajo condiciones estándares (véase Larock's *Conprehensive Organic Transformations (Transformaciones Orgánicas Extensas de Larock's)* para ejemplos apropiados de la oxidación de alcoholes a cetonas) para producir la cetona (16). El tratamiento de (16) con un reactivo de fluorinación, tal como DAST o Deoxo-Flúor, en un solvente apropiado, tal como DCM o cloroformo, provee el compuesto gem-difluoruro (17). La remoción del grupo protector de nitrógeno del compuesto (17) bajo condiciones apropiadas (véase *Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica)* por Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7), proporciona la amina desprotegida correspondiente (no se muestra). La acilación de la piperazina desprotegida usando un reactivo de acoplamiento estándar (véase, por ejemplo, *Principles of Peptide Synthesis (Principios de Síntesis de Péptidos)* por Miklos Bodanszky), en la presencia o ausencia de una base de amina terciaria, y en un solvente decuado (por ejemplo, DMF, DCM, cloroformo, THF, etc) con un aminoácido apropiadamente protegido, seguido por la remoción del grupo protector, produce el compuesto (18).


NH4OAc
Halogenación
Hal
4
4a
6
62
Boc
Oxidación
Ac2O
Hidrólisis
63
64
65
Oxidación
Reducción
Asimétrica
OR
66
67
68
69
DAST
1.HCL
2. Acilación
3. Funcionalización
70
71
72
73
R =
R5 = H, Me, Et, CF3

Esquema 3

[00178] El Esquema 3 muestra un método para la preparación de los compuestos 70 y 71. De acuerdo con el Esquema 3, la aminación del compuesto 4 usando un sinton de amoníaco produce el compuesto 4a. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en la presencia de formamida a 50 °C hasta 250 °C y/o una alta presión produce la unidad bicíclica 6. La activación del compuesto 6 usando, por ejemplo, $POCl_3$ o $SOCl_2$ produce la pirimidina 62 activada. El desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada a 0 °C hasta 150 °C produce la piperidina 63. La oxidación, usando, por ejemplo, m-CPBA u Oxono a -20 °C hasta 50 °C produce el N-óxido 64. El tratamiento con un agente de acilación (por ejemplo, anhídrido acético) seguido por calentamiento (40 °C hasta 200 °C) causa la rearreglo para producir el compuesto 65. La hidrólisis, usando, por ejemplo, LiOH o NaOH a 0 °C hasta 50 °C produce el alcohol 66. La oxidación, usando, por ejemplo, las condiciones de Swern, MnO_4 o el complejo piridina-SO_3 en las temperaturas apropiadas produce la cetona 67. La reducción asimétrica usando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en la presencia de hidrógeno, el catalizador CBS o un agente reductor de borohidruro en la presencia de un ligando quiral permite llegar a la estereoquímica (R) o la estereoquímica (S) en el alcohol 68 ó 69. Alternativamente, un agente reductor no quiral podría ser usado (por ejemplo, H_2, Pd/C), permitiendo que el grupo metilo en la unidad ciclopentano provea la selectividad y diastereoselectividad facial. Si la reducción produce una diastereoselectividad más baja, los diastereómeros podrían ser separados mediante, por ejemplo, la cromatografía, la cristalización o la derivatización. El tratamiento de los compuestos 68 ó 69 por un agente fluorinante (por ejemplo, DAST a -20 °C hasta 100 °C) produce los análogos fluorados con estereoquímica invertida 70 ó 71

respectivamente. Finalmente, la desprotección del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido a 0 °C hasta 50 °C, la acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, la remoción de cualquier grupo protector, la alquilación, la aminación o la acilación reductiva para introducir nuesvos sustituyentes) conduce a los compuestos finales 72 y 73.

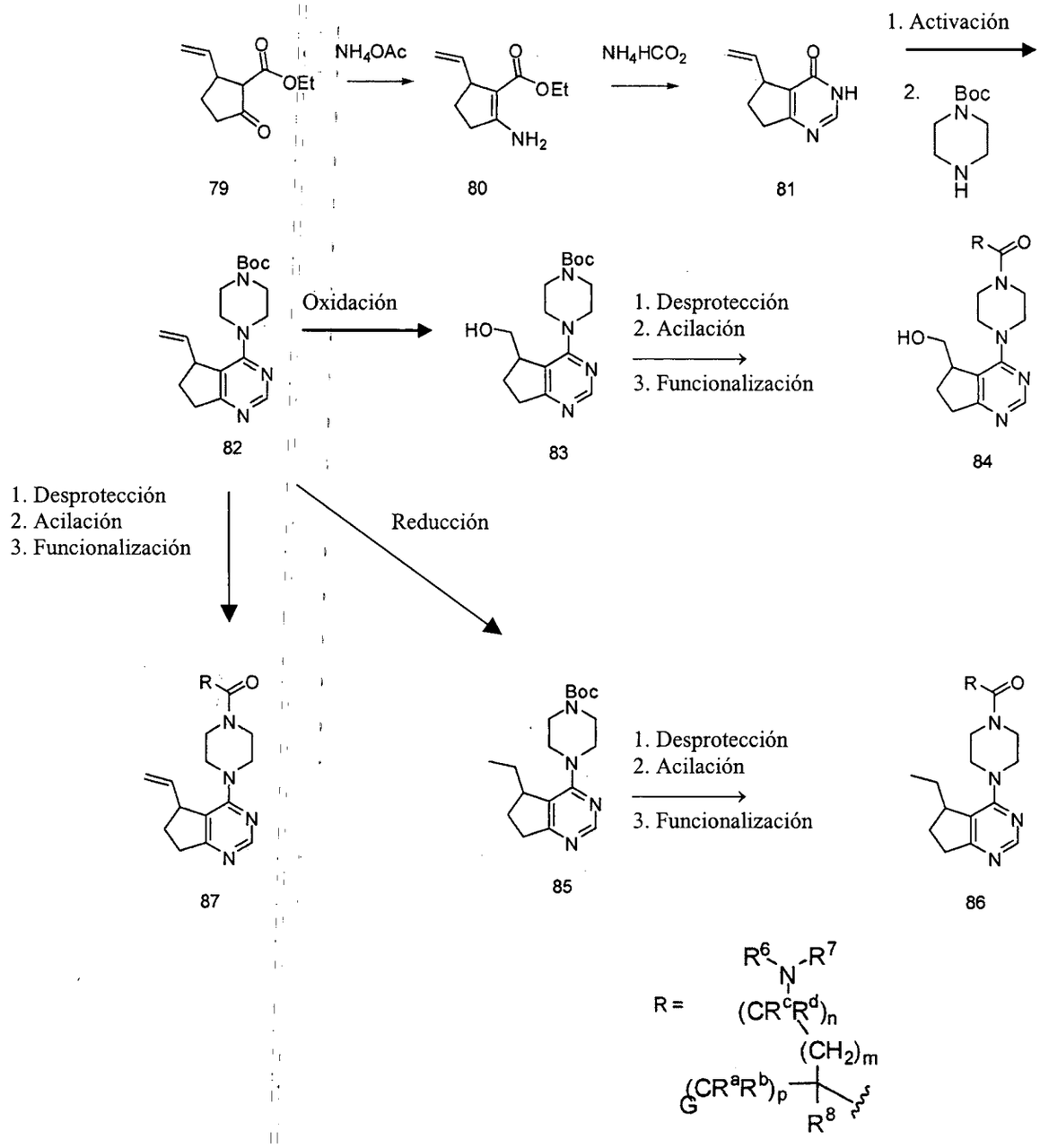


Esquema 4

[00179] El Esquema 4 muestra un método para la preparación del compuesto 78. De acuerdo con el Esquema 4, la aminación del compuesto 74 usando un sinton de amoníaco produce el compuesto 75. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida a 50 °C hasta 250 °C y/o una alta presión produce la unidad bicíclica 76. La activación del compuesto 76 usando, por ejemplo,

158

$POCl_3$ o $SOCl_2$ produce la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada a 0 °C hasta 150 °C produce la piperidina 77. La desprotección del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido a 0 °C hasta 50 °C, la acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, la remoción de cualquier grupo protector, la alquilación, la aminación o la acilación reductiva para introducir nuevos sustituyentes) conduce el compuesto final 78. Estos análogos pueden entonces ser sometidos a las técnicas de separación para produce los enantiómeros individuales.



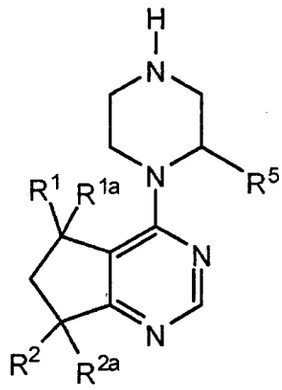
Esquema 5

[00180] El Esquema 5 muestra un método para la preparación de los compuestos 84, 86 y 87, los cuales incluyen una etapa final de funcionalización de R^1. De acuerdo con el Esquema 5, la aminación del compuesto 79 usando un sinton de amoníaco

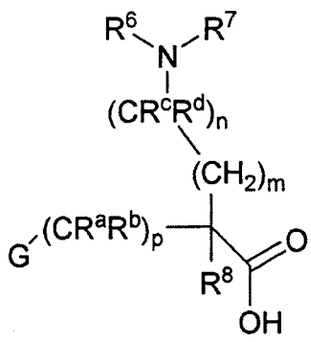
produce el compuesto 80. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida a 50 °C hasta 250 °C y/o a alta presión produce la unidad bicíclica 81. La activación del compuesto 81 usando, por ejemplo, $POCl_3$ o $SOCl_2$ produce la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada a 0 °C hasta 150 °C produce la piperidina 82. La olefina puede ser dejada intacta o funcionalizada de la olefina, usando, por ejemplo, ozono a -100 °C hasta -50 °C, seguido por una extracción reductiva (por ejemplo, $NaBH_4$) puede produce el derivado de hidroximetilo 83. Alternativamente, la reducción de la olefina, usando, por ejemplo, H_2/Pd/C a 0 °C hasta 50 °C a 1 atmósfera hasta 50 atmósferas conduce al derivado de etilo 85. La desprotección subsecuente del grupo protector Boc, usando, por ejemplo, ácido a 0 °C hasta 50 °C, la acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y una funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, la remoción de cualquier grupo protector, la alquilación, la aminación o la acilación reductiva para introducir nuevos sustituyentes) conduce a los compuestos finales 84, 86 y 87. Estos análogos pueden entonces ser sometidos a las técnicas de separación para obtener los enantiómeros individuales.

[00181] En efecto, otro aspecto de la invención provee un método para la preparación de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**, que comprende:

la reacción de un compuesto que tiene la fórmula



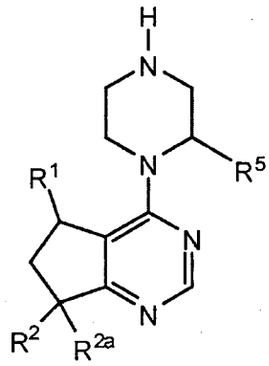
donde R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a} y R^5 son como se han definidos aquí, con un aminoácido que tiene la fórmula



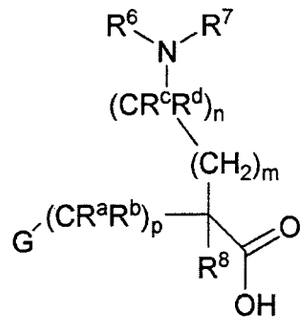
donde G, R^6, R^7, R^8, R^a, R^b, R^c, R^d, m, n y p son como se han definido aquí.

[00182] En otro aspecto de la invención provee un método para la preparación de los compuestos de la Fórmula **Ia**, que comprende:

la reacción de un compuesto que tiene la fórmula

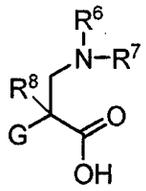


donde R^1, R^2, R^{2a} y R^5 son como se han definido aquí, con un aminoácido que tiene la fórmula

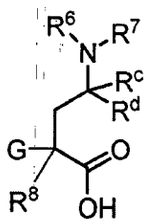


donde G, R^6, R^7, R^8, R^a, R^b, R^c, R^d, m, n y p son como se han definido aquí.

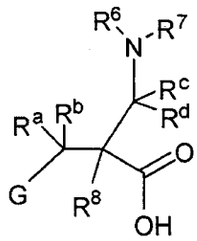
[00183] Los aminoácidos usados en la síntesis de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** como se ilustra en los Esquemas 1 y 2, y en los Ejemplos están tanto comercialmente disponibles o pueden ser preparados de acuerdo con los métodos revelados aquí. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los aminoácidos usados para preparar los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** incluyen aminoácidos β-fenilglicina teniendo la Fórmula **1A**, aminoácidos γ-fenilglicina teniendo la Fórmula **2A**, aminoácidos β-fenilalanina teniendo la Fórmula **3A**, y aminoácidos γ-fenilalanina teniendo la Fórmula **4A**.



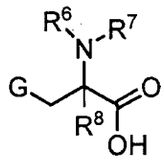
1A



2A

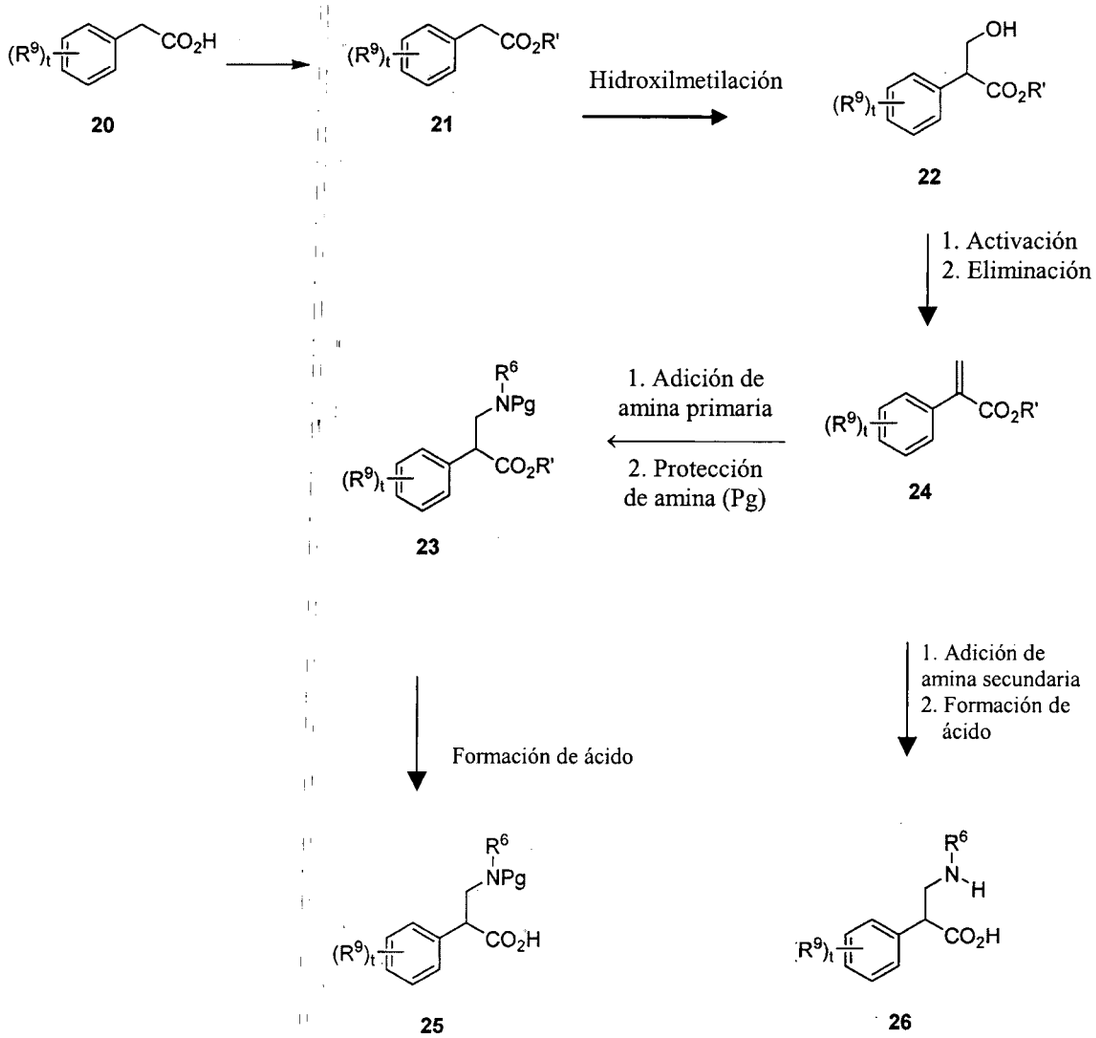


3A



4A

[00184] Los métodos para la preparación de aminoácidos de las Fórmulas **1A - 4A** se muestran en los Esquemas A-K.



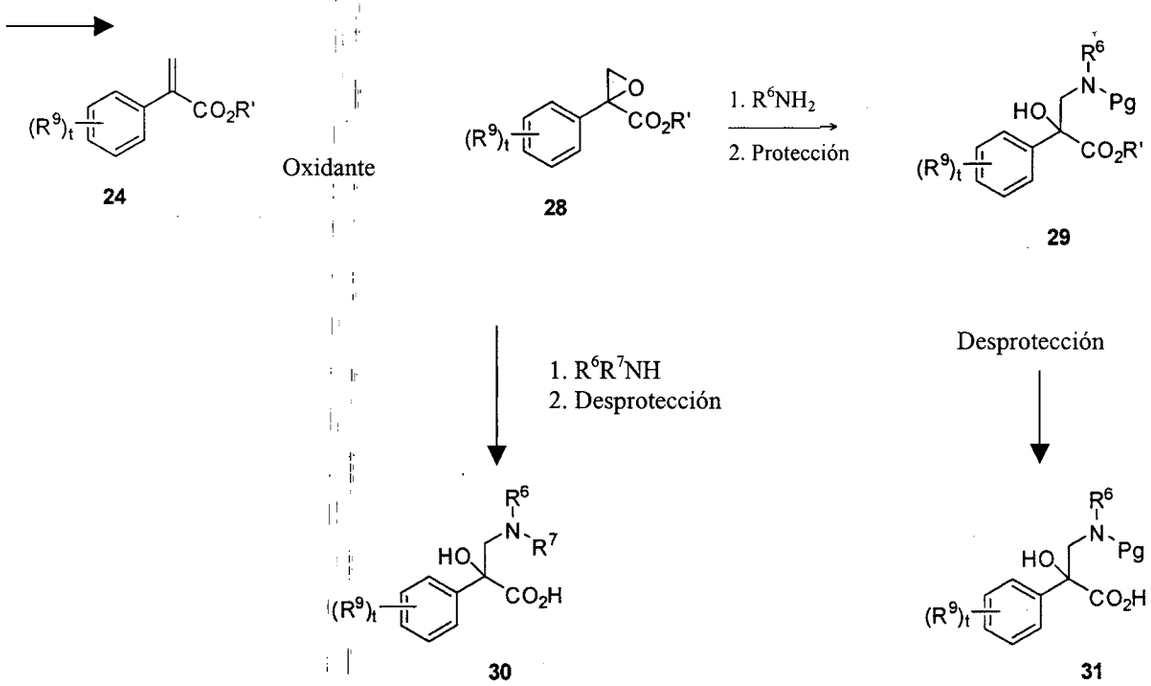
Esquema A

[00185] El Esquema A ilustra un método para la preparación de aminoácidos β-fenilglicina 25 y 26, opcionalmente sustituidos de la Fórmula IA donde R^8 es H, y R^6 y R^9 son como se han definido aquí, t es 0 hasta 4, y R^7 es H o un grupo protector amina. De acuerdo con el Esquema A, el ácido 20 es convertido a un éster 21 cuando R' es alquilo usando condiciones estándar, tal como el tratamiento con un alcohol apropiado (por ejemplo, MeOH) en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido, tal como

H_2SO_4 concentrado o un agente de acoplamiento tal como DCC/DMAP; o alternativamente mediante el tratamiento con un electrófilo apropiado (por ejemplo, MeI, EtBr, BnBr) en la presencia de una base tal como NEt_3/DMAP a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20 °C hasta 100 °C). La elección apropiada del éster es determinada por las condiciones requeridas para reformar el ácido al final de la síntesis, con muchos ejemplos y condiciones apropiadas que están listadas en 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5. La introducción del grupo hidroximetilo para proveer el compuesto 22 puede ser realizada mediante el tratamiento con un aldehído apropiado (por ejemplo, formaldehído) en la presencia de una base tal como NaOEt a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20 °C hasta la temperatura ambiente). La activación del grupo alcohol del compuesto 22 para formar un grupo saliente (por ejemplo, un mesilato, tosilato, haluro) puede ser logrado mediante el tratamiento con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en la presencia de exceso de base tal como NEt_3. DIPEA o DBU a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20 °C hasta la temperatura ambiente). En muchos casos, la olefina 24 puede ser aislada directamente de este procedimiento, en otros casos calentando (30 °C hasta 100 °C), o base adicional (por ejemplo, DBU en el caso de haluro) puede ser requerido para completar la eliminación para proveer el compuesto 24. La olefina 24 activada puede ser tratada con la amina primaria deseada (por ejemplo, etilamina) en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20 °C hasta la temperatura de reflujo) para generar el intermediario de aminoéster. En el caso donde el compuesto 24 tiene un anillo aromático rico en electrones o una amina primaria pobre en electrones/voluminosa, puede

ser requerido el calentamiento (por ejemplo, 30 °C a 240 °C en un tubo sellado) o la química de microondas. La protección de un grupo amina (por ejemplo, como grupo Boc) puede ser lograda utilizando Boc_2O bajo las condiciones estándares para proveer el compuesto 23, donde Pg es un grupo protector. Los grupos protectores alternativos pueden ser usados, y muchos ejemplos apropiados están listados en 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. La saponificación del éster 23 para formar el aminoácido 25 protegido puede ser lograda usando las condiciones apropiadas para el éster (por ejemplo, LiOH acuoso para metilésteres, hidrogenación para bencilésteres, ácido para t-butilésteres).

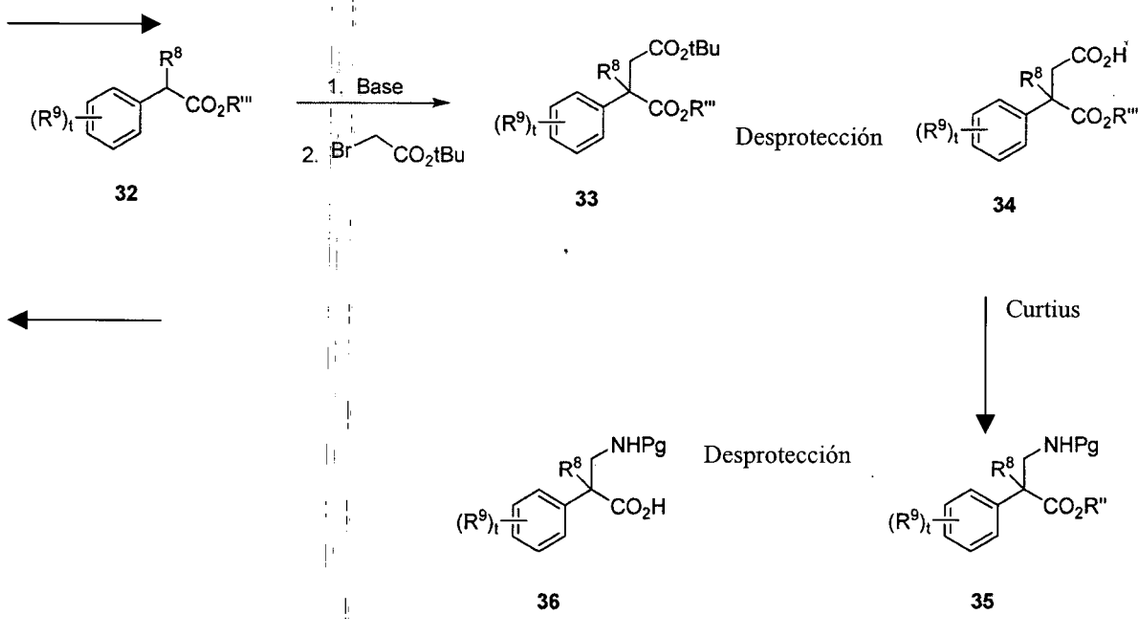
[00186] Alternativamente, la olefina 24 activada puede ser tratada con una amina secundaria (por ejemplo, dietilamina) en un solvente adecuado tal como THF a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20 °C hasta la temperatura de reflujo) para generar el intermediario de aminoéster (no se muestra). En el caso donde el compuesto 24 tiene un anillo aromático rico en electrones o una amina secundaria pobre en electrones/voluminosa, puede ser requerido el calentamiento (por ejemplo, 30 °C a 240 °C en un tubo sellado) o la química de microondas. La saponificación del éster para formar el aminoácido 26 puede ser logrado usando las condiciones apropiadas para el éster (por ejemplo, LiOH acuoso para metilésteres, hidrogenación para bencilésteres, ácido para t-butilésteres, etc.).



Esquema B

[00187] El Esquema B muestra un método para la preparación de aminoácidos β-fenilglicina 30 y 31, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 1A donde R^8 es OH, y R^6 y R^9 son como se han definido aquí, t es 0 hasta 4, y R^7 es como se ha definido aquí o un grupo protector amina. La oxidación del éster 24 insaturado (preparado de acuerdo al Esquema A), donde t es 0-4 y R' es alquilo, usando un agente oxidante estándar tal como MCPBA, a una temperatura apropiada (temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo) provee el intermediario epóxido 28. El intermediario 28 puede ser tratado con una amina apropiada, típicamente a una alta temperatura (por ejemplo, 50 °C a 300 °C) y alta presión (por ejemplo, en un tubo sellado o una bomba) para producir el aminoalcohol 29 ó 30. Si es usada una amina secundaria (tal como en la preparación del compuesto 30), entonces la desprotección del éster usando condiciones listadas en 'Protective Groups in

Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5 puede ser usada (por ejemplo, LiOH para un metiléster, hidrogenación para un benciléster, etc.). Cuando es usada una amina primaria (tal como en la preparación del compuesto 29), la protección de la amina (por ejemplo, como un grupo Boc utilizando anhídrido de Boc) seguido por la desprotección del éster (usando las condiciones anteriores) provee el aminoácido 31 hidroxilado.

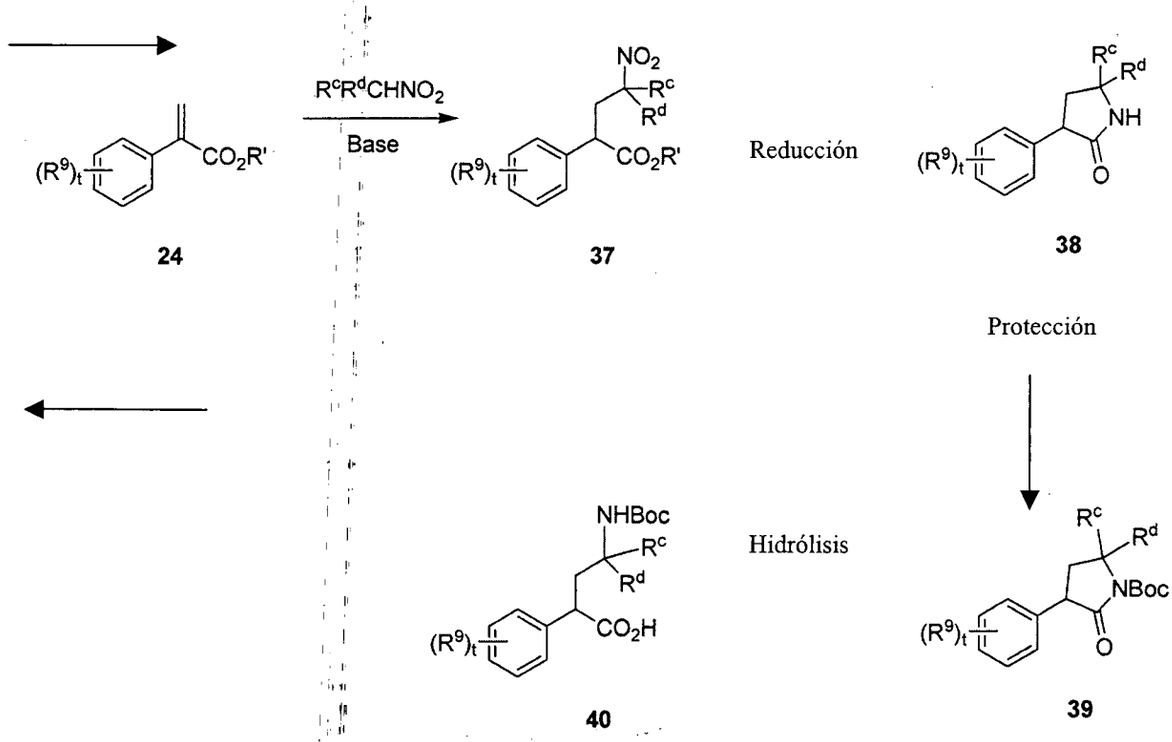


Esquema C

[00188] El Esquema C muesta un método para la preparación de aminoácidos β-fenilglicina 36, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 1A donde R^8 es metilo, R^6 es H, R^7 es un grupo amina protegido, t es 0 hasta 4, y R^9 es como definido aquí. El éster 32, cuando R''' es alquilo, puede ser tratado con una base (por ejemplo, NaOtBu) a una

temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo) para formar el anión, seguido por la adición de un electrófilo (por ejemplo, tert-butil-2-bromoacetato) a una temperatura apropiada (por ejemplo, -78 °C hasta la temperatura ambiente) para producir el éster 33 homologado. La saponificación del t-butiléster del compuesto 33 usando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo) provee el compuesto 34. Un rearreglo de Curtis del compuesto 34 usando, por ejemplo, DPPA en la presencia de una base suave tal como NEt_3 a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo), seguido por el tratamiento de un intermediario reactivo con un alcohol (por ejemplo, tBuOH), opcionalmente en la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $SnCl_2$) a una temperatura más alta (por ejemplo, 40 °C a 200 °C) provee el compuesto 35, donde Pg es un grupo protector amina. La elección del alcohol usado para preparar el compuesto 35 determina el grupo protector amina (por ejemplo, tBuOH provee la Boc-amina). La desprotección del grupo éster del compuesto 35 utilizando las condiciones estándares (por ejemplo, con LiOH cuando el grupo protector es un metiléster, la hidrogenación para un benciléster, etc.) produce el compuesto ácido 36.

[00189] Alternativamente, en el Esquema C, R^8 puede ser hidrógeno.

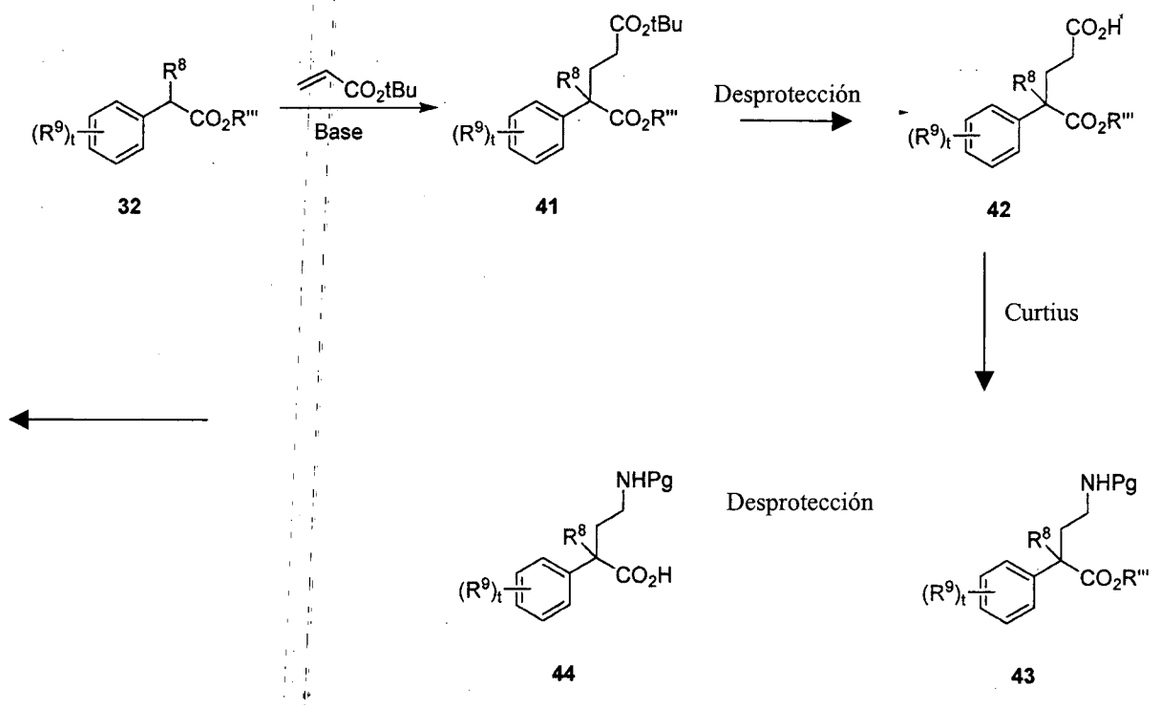


Esquema D

[00190] El Esquema D muestra un método para la preparación de aminoácidos γ-fenilglicina 40, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 2A donde R^c, R^d y R^9 son como se han definidos aquí, t es 0 hasta 4, R^6 es H y R^7 es un grupo protector amina tal como Boc. El éster 24 insaturado inicial preparado de acuerdo con el Esquema A, puede ser tratado con un derivado de nitrometano sustituido (por ejemplo, nitroetano) en la presencia de una base, tal como DBU a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura ambiente), para producir el aducto 37 homologado. El grupo nitro del compuesto 37 puede ser reducido usando las condiciones estándares (por ejemplo, hidrogenación, Zn/ácido, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo), y el intermediario resultante puede ser ciclizado

171

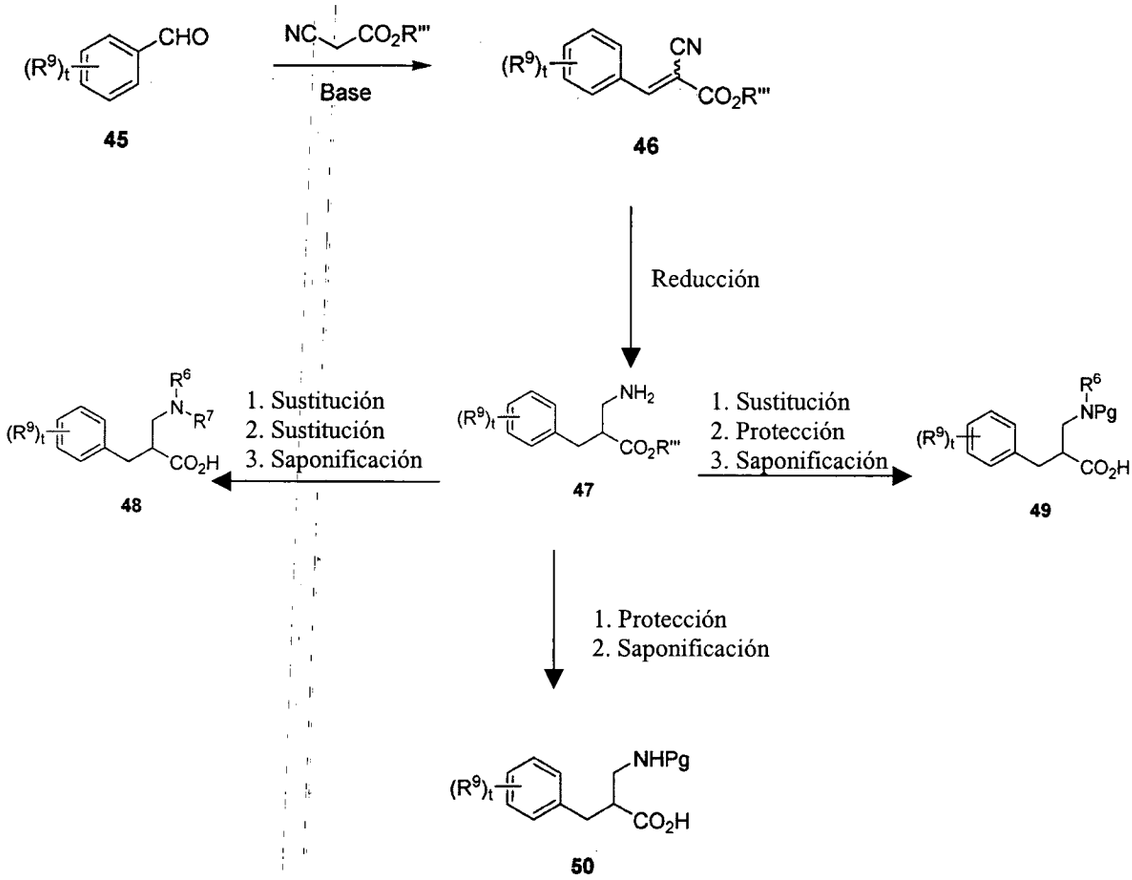
para producir el intermediario lactama 38. La protección de la amina, por ejemplo, con un grupo Boc, para proveer el compuesto 39, puede ser realizada usando Boc_2O bajo las condiciones estándares. Los grupos protectores alterantivos pueden ser usados, y muchos ejemplos apropiados están listados en 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. El tratamiento del compuesto 39 con una base acuosa tal como LiOH o KOH a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta 100 °C) tiene como efecto la abertura del anillo de la lactama para producir el compuesto aminoácido protegido 40, apropiadamente sustituido.



Esquema E

[00191] El Esquema E muestra un método para hacer aminoácidos γ-fenilglicina 44, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 2A donde R^8 es metilo, R^6 es H, R^7 es un grupo protector amina, t es 0 hasta 4, y R^9 es como se ha definido aquí. El éster 32, cuando R''' es alquilo y t es 0-4, puede ser tratado con una base adecuada tal como KOtBu a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo) para formar el anión, seguido por la adición de una unidad acrilato (por ejemplo, t-butilacrilato) a una temperatura en el rango desde -78 °C hasta la temperatura ambiente, para producir el éster 41 homologado. La saponificación del t-butiléster del compuesto 41 mediante el tratamiento con un ácido adecuado tal como TFA o HCl a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo) provee el compuesto 42. Un rearreglo de Curtius del compuesto 42 usando, por ejemplo, DPPA en la presencia de una base suave, tal como NEt_3 a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo), seguido por el tratamiento del intermediario reactivo con un alcohol apropiado (por ejemplo, tBuOH), opcionalmente en la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $SnCl_2$) a elevadas temperaturas (por ejemplo, 40 °C hasta 200 °C) provee el compuesto 43. La elección del alcohol, determina el grupo protector amina del compuesto 43 (por ejemplo, tBuOH provee la Boc-amina). La desprotección del éster del compuesto 43 bajo las condiciones estándares (por ejemplo, LiOH para un metiléster, hidrogenación para un benciléster, etc.) produce el ácido 44.

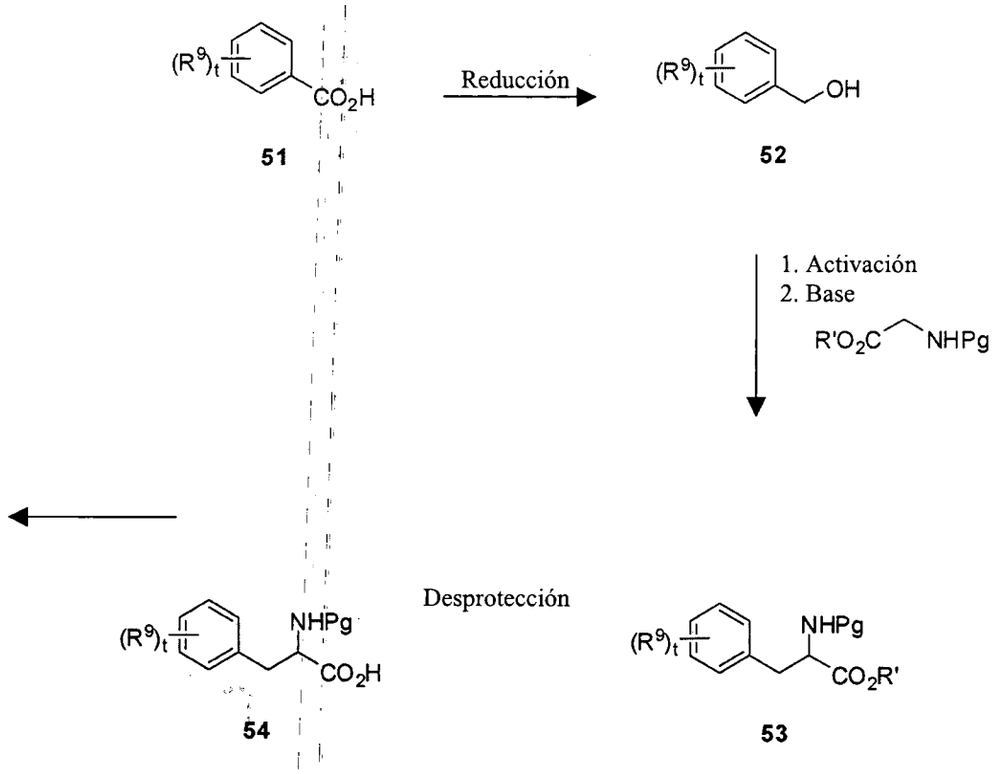
[00192] Alternativamente, en el Esquema E, R^8 puede ser hidrógeno.



Esquema F

[00193] El Esquema F muestra un método para la preparación de aminoácidos β-fenilalanina 48, 49 y 50 opcionalmente sustituidos de la Fórmula 3A donde R^6 es H, R^7 es un grupo protector amina, t es 0 hasta 4, y R^9 es como se ha definido aquí. Un aldehído 45 apropiadamente sustituido puede ser tratado con un cianoacetato de la fórmula CN-CH_2CO_2R''', donde R''' es alquilo (por ejemplo, etil-2-cianoacetato) en la presencia de

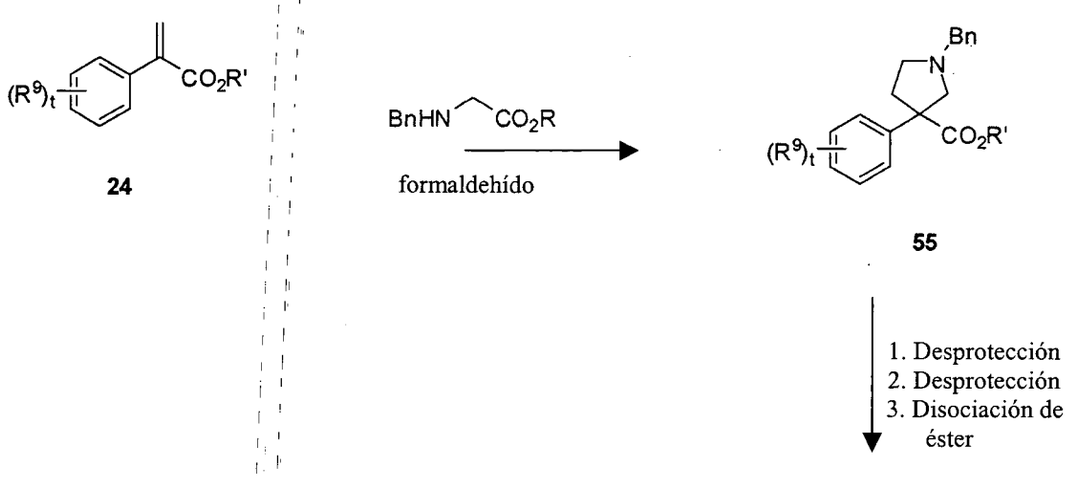
una base adecuada tal como piperidina a una temperatura apropiada (por ejemplo, a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo) para producir el éster 46 insaturado. La reducción de la olefina y los grupos nitrilo del compuesto 46 para proveer el compuesto 47 puede ser realizada en un número de maneras. Por ejemplo, la olefina puede ser reducida con cualquier agente conocido para efectuar 1,4-reducciones, tal como $NaBH_4$. El nitrilo puede ser reducido usando agentes tal como $LiAlH_4$ o $NaBH_4$ en la presencia de un ácido de Lewis tal como BF_3OEt_2 o TFA. Un número de agentes reductores alternativos pueden ser usados, tal como aquellos listados en 'Reductions in Organic Chemistry' (*Reducciones en Química Orgánica)* by Hudlicky, ACS monograph, 2nd edition, Chapter 18. Si es deseado, la amina primaria 47 puede ser monoalquilada o bisalquilada en esta etapa usando las condiciones estándares (por ejemplo, aminación reductiva usando un aldehído apropiado, ácido de Lewis y agente reductor) para proveer los intermediarios (no se muestran) en ruta a los compuestos 48 y 49. Para preparar las aminas primaria y secundaria, la protección puede ser efectuada usando cualquier número de grupos protectores (por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7), por ejemplo, como un grupo Boc usando anhídrido de Boc a 0 °C hasta la temperatura ambiente. La disociación del grupo éster para formar el aminoácido 48, 49 ó 50 puede ser realizada usando unas bases acuosas tal como LiOH o KOH, o cualquiera de los reactivos alternativos listados en el anteriormente mencionado texto 'Protecting Groups' (*Grupos Protectores*) (por ejemplo, hidrogenación para un benciléster).

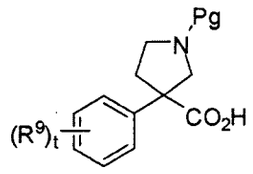


Esquema G

[00194] El Esquema G muestra un método para la preparación de aminoácidos α-fenilalanina 54, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 4A donde R^6 es H, R^7 es un grupo protector amina, t es 0 hasta 4, y R^9 es como se ha definido aquí. Un ácido 51 apropiadamente sustituido puede ser reducido al bencilalcohol 52 usando, por ejemplo, $LiAlH_4$ a una temperatura en el rango desde la temperatura ambiente hasta la temperatura

de reflujo. El grupo alcohol del compuesto 52 puede ser activado como un grupo saliente (por ejemplo, haluro, mesilato, etc.) usando, por ejemplo, PBr_3, $MsCl/NEt_3$, etc. El desplazamiento de este grupo saliente usando un derivado de glicina protegida tal como etil-2-(difenilmetilenamino)acetato en la presencia de una base fuerte tal como LDA, nBuLi provee el intermediario 53 de aminoéster, donde R^1 es alquilo y Pg es un grupo protector. Los grupos protectores apropiados están listados en 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience. El grupo protector amina puede ser cambiado en esta etapa, por ejemplo, para introducir un grupo Boc. La desprotección subsecuente del éster 53 (por ejemplo, usanto 3N de HCl, LiOH, hidrogenación para un benciléster, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C hasta la temperatura de reflujo) provee el aminoácido 54 N-protegido deseado.

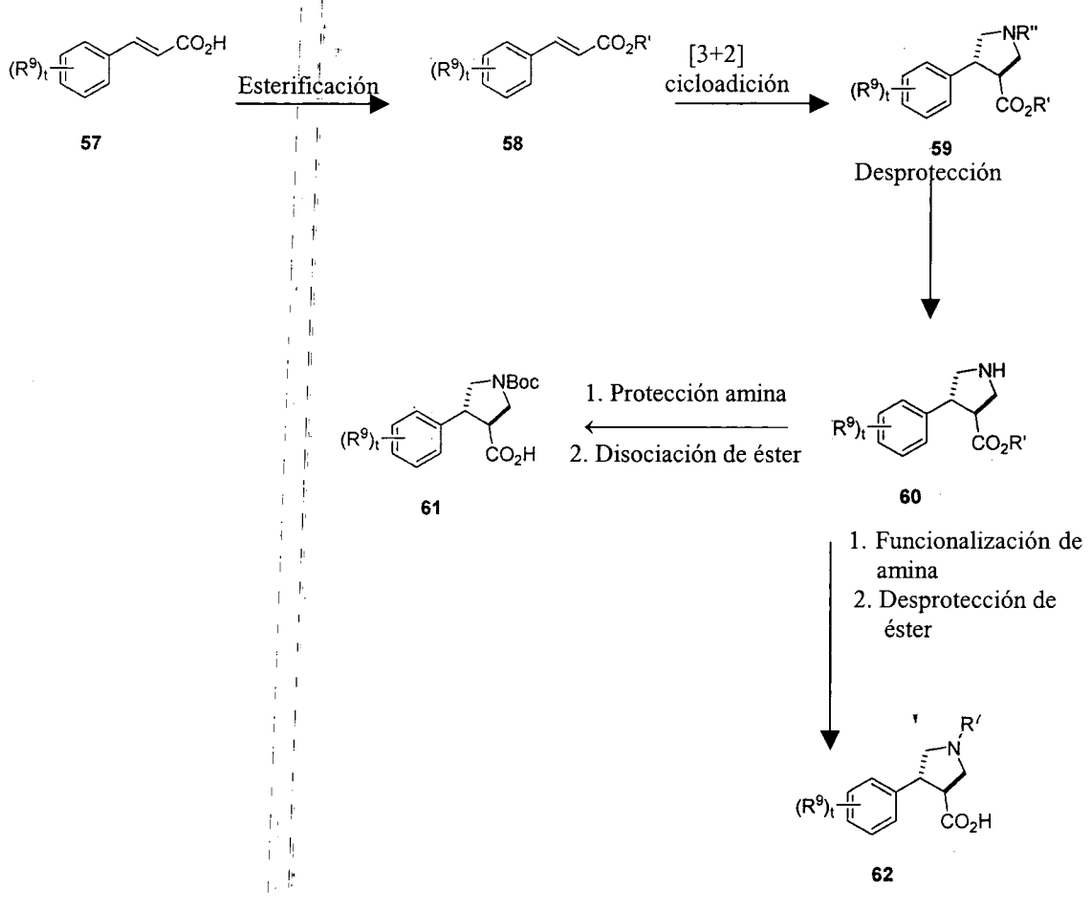




56

Esquema H

[00195] El Esquema H muestra un método para la preparación de aminoácidos γ-fenilglicina 56, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 2A donde R^6 y R^8 junto con los átomos, a los cuales ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico espirocíclico, R^7 es un grupo protector amina, t es 0 hasta 4, y R^9 es como se ha definido aquí. De acuerdo con el Esquema H, el éster 24 insaturado puede ser tratado con un derivado de glicina adecuadamente protegido (por ejemplo, bencilglicina) y formaldehído bajo condiciones secas (por ejemplo, con adición de tamices moleculares) a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo) para generar el compuesto 55. La disociación del grupo bencilo usando las condiciones estándares (por ejemplo, vía hidrogenación, 1-cloroetilformato, etc.) seguido por la adición de un grupo protector amina, tal como un grupo Boc y disociación del éster bajo las condiciones estándares (por ejemplo, LiOH para un metiléster, ácido para un t-butiléster, etc., a 0 °C hasta temperatura de reflujo) provee el aminoácido 56 N-protegido.

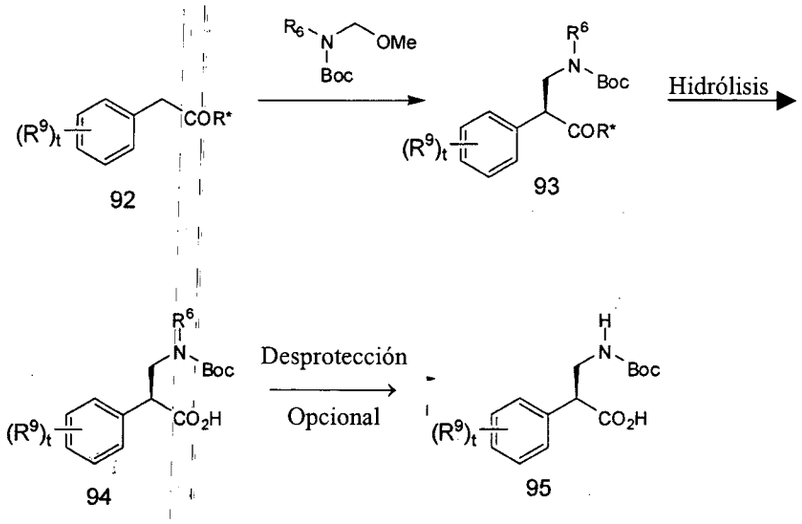

Esterificación
[3+2]
cicloadición
Desprotección
1. Protección amina
2. Disociación de éster
1. Funcionalización de amina
2. Desprotección de éster
57
58
59
60
61
62

Esquema I

[00196] El Esquema I muestra un método para la preparación de aminoácidos β-fenilalanina 61 y 62, opcionalmente sustituidos de la Fórmula 3A donde R^6 y R^b junto con los átomos, a los cuales ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico, y R^7 y R^9 son como se han definido aquí y t es 0 hasta 4. El ácido 57 es convertido a un éster 58 usando las condiciones estándares tal como el tratamiento con un alcohol apropiado (por ejemplo, MeOH) en la presencia de ya sea un ácido catalítico (por ejemplo, H_2SO_4 concentrado o TMSCl) o un agente de acoplamiento (por ejemplo, DCC/DMAP); o alternativamente mediante el tratamiento con un electrófilo apropiado (por ejemplo, MeI, EtBr, BnBr) en la presencia de una base adecuada tal como NEt_3/DMAP a temperaturas apropiadas (por ejemplo, -20 °C hasta 100 °C). La elección apropiada del éster es determinada por las condiciones requeridas para reformar el ácido al final de la síntesis, tal como está descrito en 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5. La ciclización del compuesto 58 para proveer el compuesto 59 puede ser realizada usando, por ejemplo, N-(metoximetil)(fenil)-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en la presencia de TFA. Este juego particular de reactivos genera la bencilamina, la cual puede ser disociada para proveer el compuesto 60 bajo las condiciones estándares, tal como la hidrogenación a -20 °C hasta 50 °C o cualquiera otras de las condiciones estándares tal como aquellas listadas en 'Protective Groups in Organic Synthesis' (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*) by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. La protección de la amina libre del compuesto 60 con un grupo protector alternativo (por ejemplo, Boc) utilizando reactivos listados en el texto anteriormente mencionados, tal como anhídrido de Boc, seguido por la disociación del éster usando las condiciones

180

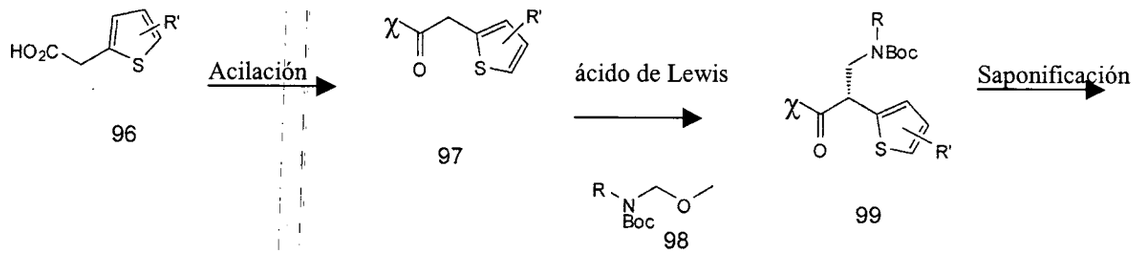
estándares apropiadas para el éster (por ejemplo, LiOH acuoso para metilésteres, hidrogenación para bencilésteres, ácido para t-butilésteres) proveen el compuesto ácido 61. Alternativamente, la amina libre puede ser funcionalizada, además, (por ejemplo, usando alquilación, aminación reductiva o condiciones de acilación). Seguido por la disociación del éster para generar el compuesto 62 aminoácido terciario.



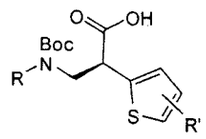
Esquema J

[00197] Cualquier enantiómero de los aminoácidos beta pueden ser preparados usando un procedimiento tal como aquel mostrado en el Esquema J. Un 2-fenilacetato 92 acoplado con un auxiliar quiral apropiado (R*) (por ejemplo, auxiliar de Evans o un Sultam) con la estereoquímica apropiada para generar la química deseada en la posición b del aminoácido puede ser tratado con un sinton de imina un ión iminio (por ejemplo, preparado *in situ* por la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$) y una alcoximetanamina apropiadamente sustituida o N-(alcoximetil)amida/carbamato a -100

°C hasta +50 °C). La adición asimétrica puede requerir la presencia de los ácidos de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$), bases de amina (por ejemplo, base de Hunig) y temperaturas más bajas (por ejemplo, -100 °C hasta 0 °C) para generar los mejores niveles de la inducción estereoquímica. Si la DE es más baja que lo requerido, los diastereómeros separados pueden ser separados en esta etapa por (por ejemplo) cromatografía o cristalización. La disociación del auxiliar quiral, usando los métodos conocidos para disociar el auxiliar elegido (por ejemplo, $LiOH/H_2O_2$ a -50 °C hasta +50 °C para el auxiliar de Evans) que conduce al aminoácido b 94, N-protegido deseado, con la estereoquímica deseada en la posición b. Adicionalmente, si R^6 también es un grupo protector (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo), puede ser removido en la presencia del grupo Boc (por ejemplo, hidrogenación o DDQ, etc.) para producir el aminoácido 95 Boc, el cual después de remover el grupo Boc podría proveer la amina primaria, la cual puede ser, además, funcionalizada mediante alquilación, acilación o la aminación reductiva (tanto antes como después del acoplamiento con la unidad pirimidina-piperazina)



182



100

Esquema K

[00198] La introdrucción de un auxiliar quiral (por ejemplo, oxazolidinona de Evans, etc.) para el compuesto 96 puede ser efectuada mediante los procedimientos de acilación estándares para producir el conjugado 97. Por ejemplo, el tratamiento del ácido con un agente activante (por ejemplo, $COCl_2$) o la formación de anhídrido mixto (por ejemplo, cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo) en la presencia de una base de amina a -20 °C hasta 100 °C, seguido por el tratamiento con un auxiliar quiral apropiado (χ) produce 97. La estereoquímica y la elección del auxiliar quiral puede determinar la estereoquímica del nuevamente creado centro quiral y la DE. El tratamiento de 97 con un ácido de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$) a baja temperatura (por ejemplo, -20 °C hasta -100 °C) y una base de amina (por ejemplo, base de Hunig), seguido por el uso de un precursor 98 de ión de iminio apropiadamente sustituido, a baja temperatura entonces da origen al compuesto 99. Puede esperarse que todos, la temperatura, el ácido de Lewis y el auxiliar quiral influencien la DE del aducto de adición. Finalmente, la saponificación bajo condiciones suaves (por ejemplo, $LiOH/H_2O$ a -10 °C hasta 30 °C) da origen al ácido deseado 100.

[00199] En la preparación de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**, la protección de las funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primaria o secundaria, etc.) de los intermediarios puede ser necesaria. La necesidad para tal protección variará

dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad para tal protección es determinada fácilmente por una persona experimentada en el arte. Para un descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, (*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*), John Wiley & Sons, New York, 1991.

METODOS DE SEPARACION

[00200] En cualquiera de los métodos sintéticos para la preparación de los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**, puede ser ventajoso separar los productos de reacción el uno del otro y/o de los materiales iniciales. Los productos deseados de cada paso o series de pasos es separado y/o purificado al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en el arte. Típicamente, tales separaciones involucran la extracción multifase, la cristalización de un solvente o mezclas de solventes, la destilación, la sublimación o la cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño, intercambio de iones; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; análisis a escala menor; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa delgada o gruesa, así como las técnicas de cromatografía instantánea y de capa delgada a menor escala.

[00201] Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para aglutinar a o dejar de otra forma separable un producto deseado, material inicial no reaccionado, subproductos de

reacción, o similares. Tales reactivos incluyen los absorbentes o adsorbentes tal como el carbón activado, los tamices molecurales, el medio de intercambio de iones, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un máterial ácido, reactivos de enlace tal como los anticuerpos, proteínas de enlace, quelatadores selectivos tal como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX), o similares.

[00202] La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en el medio ácido y básico en la extracción multifase, y similares. Una persona experimentada en el arte aplicará las técnicas más probables para realizar la separación deseada.

[00203] Las mezclas diastereómeras pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas y físicas, mediante los métodos bien conocidos por aquellas personas experimentadas en el arte, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden ser separados mediante la conversión de la mezcla enantiómera en una mezcla diastereómera mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diastereómeros y la conversión (por ejemplo, hidrolización) de los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos

ABS

sustituidos) y están considerados como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden ser separados mediante el uso de una columna HPLC quiral.

[00204] Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede ser obtenido mediante la resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," (*Estereoquímica de los Compuestos Orgánicos*) John Wiley & Sons, Incl., New York, 1994; Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.,* (1975) 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden ser separadas y aisladas mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereómeras iónicas con los compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionaria u otros métodos, (2) formación de los compuestos diastereómeros con reactivos quirales de derivatización, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analitical Methods and Pharmacology" (*Estereoquímica de Fármacos, Métodos Analíticos y Farmacología*), Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[00205] Bajo el método (1), las sales diastereómericas pueden ser formadas mediante la puesta en reacción de las bases quirales enantiómeramente puras tal como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina), y similares con los compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas para

separar mediante cristalización fraccionaria o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, adición de los ácidos carboxílico o sulfónico quirales, tal como el ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico pueden tener como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

[00206] Alternativamente, mediante el método (2), el substrato a ser resuelto es puesto en reacción con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds" (*Estereoquímica de Compuestos Orgánicos*), John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereomericos pueden ser formados mediante la puesta en reacción de los compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantiómericamente puros, tal como los derivados de metilo, seguido por la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para la determinación de la pureza óptica involucra hacer los ésteres quirales, tal como éster de metilo, por ejemplo, (-)metilcloroformiato en la presencia de una base, o éster de Mosher, α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacetato (Jacob III, *J. Org. Chem.,* (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro ^{1}H NMR respecto a la presencia de dos enantiómeros o diastereómeros atropisomericos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisómericos pueden ser separados y aislados mediante cromatografía de fase normal y fase inversa siguiendo los métodos para la separación de los naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede ser separada mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (*Cromatografía Líquida Quiral*) (1989), W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, *J. of*

Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros purificados o enriquecidos pueden ser distinguidos mediante los métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con los átomos de carbono asimétricos, tal como el dicroísmo circular y rotación óptica.

METODOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE LA FORMULA **I** O **Ia**

[00207] Los compuestos de la presente invención pueden ser usados como profilácticos o agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos, mediados por modulación o regulación de la proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual. La proteína quinasa AKT mediada por condiciones que pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades y trastornos inflamatorios, cardiovascular hiperproliferantivo, neurodegenerativo, ginecológico y dermatológico.

[00208] En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de los trastornos hiperproliferativos, incluyendo los cánceres de las siguientes categorías:

(1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mioxoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmonar: carcinoma bronquiogénico (célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, célula grande indiferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmonar de célula no pequeña, pulmonar de célula pequeña; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de celula 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 Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma,

neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma villoso, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto Génitourinario; riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, embrional carcinoma, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hepático: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Oseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de celula reticular), mieloma múltiple, cordoma de tumor celular gigante maligno, osteocronfroma (exostoses osteocartilaginoso), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma ostoide y tumores de célula gigante; (7) Sistema Nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependinoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwanoma, retinoblastoma, tumores congenitales), médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumor), ovarios (carcinoma ovárico) [cistadenocarcinoma seroso. Cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores celulares tecal granulosos, tumores celulares de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma,

melanoma), vagina (carcinoma de celula 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 mieloproliferantes, mieloma múltiple, síndrome de mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Karposi, lunares nevo displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, keloides, psoriasis; (11) Glándulas adrenales: neuroblastoma; (12) De mamas: mamas metastáticos, adenocarcinoma de mamas; (13) Colon; (14) Cavidad oral; (15) Leucemia de célula capilar; (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 trastornos hiperproliferentes.

[00209] Los compuestos y métodos de esta invención tambien pueden ser usados para tratar enfermedades y condiciones tal como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Chron, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, restenosis, enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto en vena, estenosis de injerto prostético peri-anastomático, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición del daño neurológico debido a la reparación de tejido, formación de tejido con cicatriz (y puede ayudar en el sanamiento de heridas), esclerosis múltiple,

enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones, particularmente bacterial, viral, retroviral o infecciones parásitas (mediante incremento de la apóptosis), enfermedad pulmonar, neoplasma, enfermedad de Parkinson, rechazo a transplante (como un inmunosupresor), shock séptico, etc.

[00210] En efecto, otro aspecto de esta invención provee un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediado por las proteína quinasas AKT, comprendiendo la administración a dicho mamífero de uno o más compuestos de la Fórmula **I** o **Ia,** o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de él, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno.

[00211] La frase "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto que, cuando es administrada a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno particular mediado por la actividad de una o más proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual, (ii) atenuar, aminorar, o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de una enfermedad, condición o trastorno particular descrito aquí. En el caso de cáncer, una cantidad efectiva de un fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (por ejemplo, retardar en alguna medida y preferiblemente detener) la infiltración celular cancerígena en los orgános periféricos; inhibir (por ejemplo, retardar en alguna medida y preferiblemente detener) la metástasis de tumor; inhibir, en alguna medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas más asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o el exterminio de

células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede ser evaluada, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo para la progresión de la enfermedad (TTP) y/o la determinación de la tasa de reacción (RR).

[00212] La cantidad de un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia** que puede corresponder a tal cantidad variará dependiendo de los factores tal como el compuesto particular, la condición de enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero en necesidad del tratamiento, pero puede no obstante, ser determinada de forma rutinaria por una persona experimentada en el arte.

[00213] "Tratamiento" está previsto para significar al menos la mitigación de una enfermedad, condición de un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad dual. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a ambas medidas de tratamiento terapéutico, profiláctico o preventivo, donde el objetivo es prevenir o retardar (rebajar), un cambio o trastorno fisiológico indeseado. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no están limitados a, el alivio de los síntomas, la disminución de la medida de la enfermedad, el estado de estabilización (por ejemplo, no empeoramiento) de la enfermedad, el retardo o la lentitud de la progresión de la enfermedad, la mejoria o paliación del estado de la enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia comparado con la supervivencia esperada si no se está recibiendo tratamiento. Aquellos en necesidad del tratamiento incluyen aquellos que

ya tienen la condición o el trastorno, así como aquellos que se encuentran predispuestos para tener esta enfermedad, o condición pero que aún no ha sido diagnosticado que la tienen; la modulación y/o la inhibición de esta condición. Los términos "tratando", "tratar" o " tratamiento" abarca ambas, el tratamiento preventivo, por ejemplo, profiláctico, y el paliativo.

[00214] Como es usado 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 incluyen, pero no están limitados a, los cerdos de guinea, los perros, los gatos, las ratas, los ratones, los hamsters y los primates, incluyendo los seres humanos.

[00215] Esta invención también provee los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** para usar en el tratamiento de las condiciones mediadas por la proteína quinasas AKT.

[00216] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia** en la preparación de un medicamento para la terapia, tal como para el tratamiento o prevención de las condiciones mediadas por la proteína quinasas AKT.

TERAPIA DE COMBINACION

[00217] Los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con uno o más fármacos adicionales tal como lo descrito más adelante. La dosis del segundo fármaco puede ser apropiadamente seleccionada basada en la dosis empleada clínicamente. La proporción de los compuestos de la presente invención y el segundo fármaco pueden ser determinadas apropiadamente de acuerdo con el sujeto a ser administrado, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la condición clínica, la combinación y otros factores. En casos donde el sujeto a ser administrado es un ser

humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede ser usado en una cantidad de 0,01 hasta 100 partes por peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

[00218] El segundo compuesto de la combinación farmacéutica del régimen de formulación o dosificación, preferiblemente, tiene actividades complementarias respecto al compuesto de esta invención, tal como que ellos no son adversamente afectados el uno frente al otro. Tales fármacos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son efectivas para los propósitos previstos. En efecto, otro aspecto de la presente invención provee una composición que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un segundo fármaco, tal como descrito aquí.

[00219] Un compuesto de esta invención y los fármacos farmacéuticamente activos adicionales pueden ser administrados juntos en una composición farmacéutica unitaria o de forma separada y, cuando es administrada de forma separada puede ocurrir esto de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Tal administración secuencial puede ser en el momento o en un tiempo distante. Las cantidades de los compuestos de esta invención y el segundo fármaco y la sincronización relativa de la administración será elegida con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

[00220] La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y probar "sinergismo", por ejemplo, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados en conjunto es más grande que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos de forma separada. Un efecto sinergético puede ser obtenido cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulado y administrado o liberado simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) suministrado mediante alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algunos otros regímenes. Cuando es

suministrado en terapia de alternación, un efecto sinergético puede ser obtenido cuando los compuestos son administrados o liberados de forma secuencial, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, una dosificación efectiva de cada ingrediente activo es administrada de forma secuencial, esto es, en serie, miestras que en terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos son administradas juntas

[00221] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, a pesar de los mecanismos de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen los compuestos usados en "terapia objetiva" y la quimioterapia convencional.

[00222] Los ejemplos de los agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI, Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU 11248, Pfizer), Letrozole (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorín, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs.), Irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU5271; Sugen), los agentes de alquilación tal como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; alquilsulfonatos tal como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tal como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente, bullatacina y bullatacinona); una

camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; callistatina, 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; un sarcodictína; espongistatina; mostaza nitrogenada tal como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitroureas tal como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tal como los antibióticos enidiínicos (por ejemplo, calicheamicina, especialmente, calicheamicina gama 1I y calicheamicina omega I1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromoforo de neocarzinostatina y los cromoforos antibióticos de enedina relacionados con cromoproteína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azáserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, daxtinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, cinostatina, zorubicina; antimetabolitos tal como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tal como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de

purina tal como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tal como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tal como calusterona, propionato de dromoestanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tal como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenadores de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato eliptinio; un epotilona; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tal como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentoestatina; fenamet; pirarubicina, losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Product, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecanes (especialmente, toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa, taxoides por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremofor), formulaciones nanopartícular diseñadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois), y TAXOTERE® (doxotaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucil; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tal como cisplatino y carboplatino; binblastina; etoposida (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina;

198

aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tal como ácido retinoico; y las sales, los ácidos y los derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[00223] También incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico" son: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormona sobre tumores tal como los anti-estrógenos y los moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifen (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifen), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, los cuales regulan la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tal como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tal como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de nucleótido de citosina de 1,3-dioxalano); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhibien la expresión de los genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación aberrante de células, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tal como inhibidores de la expresión VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) y los inhibidores de la expresión HER2; (viii) vacunas tal como vacunas de terapia de genes, por ejemplo,

ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) las sales, los ácidos y los derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[00224] También incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico" son los anticuerpos terapéuticos tal como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y el fármaco conjugado de anticuerpo, ozogamicina de gemtuzumab (MYLOTARG®, Wyeth).

[00225] Los amticuerpos monoclonales humanizados con el potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab, mertansina, cedelizumab, pegol de certolizumab, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, ozogamicina de gemtuzumab, ozogamicina de inotuzumab, ipilimumab, latetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, nataalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab, tetraxetano, tadocizumab,

talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, celmoleuquina de tucotuzumab, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

VIAS DE ADMINISTRACION

[00226] Los compuestos de la invención pueden ser administrados mediante cualquier ruta apropiada a la condición a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradermal, intratecal y epidural), transdermal, rectal, nasal, local (incluyendo bucal y subligual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Será apreciado que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Donde el compuesto es administrado de forma oral, este puede ser formulado como una píldora, tableta, cápsula, etc., con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Donde el compuesto es administrado de forma parenteral, este puede ser formulado con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable unitaria de dosificación, como es detallado más adelante.

FORMULACIONES FARMACEUTICAS

[00227] Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profilático) de los mamíferos, incluyendo los seres humanos, es formulado 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 la Fórmula **I** o **Ia** en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[00228] Las composiciones farmacéuticas de la invención son formuladas, dosificadas y administradas en una forma, esto es, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y vías de administración, consistentes con las buenas prácticas médicas. Los factores para la consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que está siendo tratado, el mamífero particular que está siendo tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de la administración del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los practicantes médicos. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto a ser administrado será regulada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención está formulado típicamente dentro de las formas de dosificación farmacéutica para proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir la complacencia del paciente con el régimen prescrito.

[00229] La composición para usar aquí es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones para ser usadas para la administración *in vivo* deben ser estériles. Tal esterilización es realizada fácilmente, por ejemplo, por el filtrado a través de membranas de filtración estériles. El compuesto puede ser almacenado comúnmente como una composición sólida una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

[00230] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden ser preparadas por varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de esta invención que tiene el grado deseado de pureza puede, opcionalmente, ser mezclado con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington Pharmaceutical Sciences (*Ciencias*

Farmacéuticas de Remington) (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, un polvo molido, o una solución acuosa. La formulación puede ser conducida por el mezclado a temperatura ambiente en un pH apropiado, y en el grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, esto es, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente en el uso particular y en la concentración del compuesto, pero puede estar en el rango desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato con pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones pueden ser preparadas utilizando los procedimientos de disolución y de mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia de fármaco a granel (esto es, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, el complejo con un derivado de ciclodextrina u otros agentes de conocido acomplejamiento) es disuelto en un solvente adecuado en la presencia de uno o más excipientes.

[00231] El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y los propósitos para los cuales el compuesto de la presente invención está siendo aplicado. Los solventes son generalmente seleccionados basados en solventes reconocidos por personas experimentadas en el arte como seguras (GRAS) a ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tal como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y las mezclas entre sí. Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizadores aceptables son no tóxicos para los receptores en las

dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tal como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; los antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; preservantes (tal como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalkonio, cloruro de benzetonio, fenol, butilo o alcohol de bencilo; alquilparabenos tal como metilparabeno o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos que aproximadamente 10 residuos); proteínas, tal como albúmina serica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tal como polivinilpirrolidona; aminoácidos tal como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes de quelación tal como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa, o sorbitol; contraiones formadores de sales tal como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o surfactantes no iónicos tal como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). La formulaciones también pueden incluir uno o más agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes emulsificantes, agentes de suspension, preservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, agentes deslizantes, ayudas de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proveer una presentación elegante del fármaco (Esto es, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de él) o ayuda en la producción de un producto farmacéutico (esto es, medicamento). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden ser emcapsulados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante las técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de

hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de liberación de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas están reveladas en Remington Pharmaceutical Sciences (*Ciencias Farmacéuticas de Remington*) 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o surfactantes los cuales son útiles para el suministro de un fármaco (tal como un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia** y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional) a un mamífero. Los componentes del liposoma son dispuestos comúnmente en una formación bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas.

[00232] Las preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de esta invención pueden ser preparados. Los ejemplos adecuados para las preparaciones de liberación sostenidas incluyen las matrices semipermeables de los polímeros hidrofóbos sólidos que contienen un compuesto de la Fórmula **I** o **Ia**, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de las matrices de liberación sostenida incluyen los poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), polilácticos (Patente de U.S. Nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gama-etil-L-glutamato, etilen-vinilacetato no degradable, copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico degradable tal como el LUPRON DEPOT™ (microesfereas inyectables compuestas de copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico y acetato leuprólido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[00233] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable esteril. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con el arte conocido usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión los cuales han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónico. En adición, los aceites fijos estériles pueden ser empleados convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo incípido puede ser empleado incluyendo los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. En adición, los ácidos grasos tal como el ácido oleico puede ser de igual modo usado en las preparaciones de los inyectables.

[00234] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen las soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos las cuales proporcionan la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y las suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir los agentes de suspensión y los agentes espesantes.

[00235] Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma adecuada para el uso oral (por ejemplo, como tabletas, grajeas, cápsulas duras y blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables,

jarabes o elixires), para el uso local (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido).

[00236] Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tal como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y desintegración tal como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tal como almidón; agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tal como etil-p-hidroxibenzoato o propil-p-hidroxibenzoato, y antioxidantes, tal como el ácido ascórbico. Las formulaciones de tableta pueden ser recubiertas o no recubiertas ya sea para modificar su desintegración y la subsecuente absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cada caso, usando los agentes de recubrimiento convencional y los procedimientos bien conocidos en el arte.

[00237] Las composiciones para el uso oral pueden ser en la forma de cápsulas de gelatina dura en la cual el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, como cápsulas de gelatina blandas en las cuales el ingrediente activo es meclado con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[00238] Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en la forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de

sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes de dispersión o agentes humectantes tal como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grados y un hexitol tal como monooleato de sorbita de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grados y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitan de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservantes (tal como etil-p-hidroxibenzoato o propil-p-hidroxibenzoato, antioxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tal como sacarosa, sacarina o aspartame).

[00239] Las suspensiones aceitosas pueden ser formuladas mediante la puesta en suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tal como aquellos indicados anteriormente, y los agentes saborizantes pueden ser agregados para proveer una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

[00240] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, generalmente contiene el ingrediente

activo junto con un agentes dispersante o agente humectante, un agente de suspensión y uno o más preservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión están ejemplificados por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales tal como los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

[00241] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se presentan de forma natural tal como la goma de acacia o la goma de tragacanto, los fosfatidos que se presentan de forma natural tal como el frijol de soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooletato de sorbitan) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooletato de sorbitan de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y preservantes.

[00242] Los jarabes y los elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes tal como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, preservante, saborizante y/o colorante.

[00243] Las formulaciones de supositorio pueden ser preparadas mediante la mezcla del ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por eso, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo,

matequilla de cacao y polietilenglicoles. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de nebulización que contienen en adición al ingrediente activo, portadores tales como los que son conocidos en el arte como apropiados.

[00244] Las formulaciones locales, tal como las cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas pueden, generalmente, ser obtenidas por la formulación de un ingrediente activo con un vehículo o diluyentes convencionales, localmente aceptables, utilizando los procedimientos convencionales bien conocidos en el arte.

[00245] Las composiciones para la administración transdermal pueden estar en la forma de aquellos parches de piel transdermal que son bien conocidos por aquellas personas comúnmente experimentadas en el arte.

[00246] Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en un rango de 0,1 hasta 500 micrones (incluyendo los tamaños de partículas en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones tal como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), el cual es administrado mediante inhalación rápida a través de la vía nasal o mediante inhalación a través de la boca, así como para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen las soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco puede ser preparada de acuerdo con los métodos convencionales y puede ser suministrada con otros agentes terapéuticos, tal como los compuestos anteriores usados en el tratamiento o la profilílaxis de trastornos como los descritos más adelante.

[00247] Las composiciones farmacéuticas (o formulaciones) para la aplicación pueden ser embasadas en una variedad de formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Por ejemplo, un artículo para la distribución puede incluir un contenedor que tiene depositado en sí la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos por aquellas personas experimentadas en el arte e incluyen materiales tal como botellas (de plástico o vidrio), saquitos, ampollas, sacos plásticos, cilindros metálicos y similares. El contenedor también puede incluir un ensamblaje a prueba de violación para prevenier el accceso indiscreto de los contenidos del paquete. En adición, el contenedor tiene depositado en sí una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas. Las formulaciones también pueden estar envasadas en contenedores de dosis específicas o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenadas en una condición liofilizada requiriendo solamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua, para la inyección inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas son preparadas de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo anteriormente descrito. Las formulaciones de dosificación específica preferidas son aquellas que contenienen una dosis diaria o una subdosis diaria específica, como indicado anteriormente aquí, o una fracción apropiada de él, del ingrediente activo.

[00248] La invención provee, además, composiciones veterinarias comprendiendo al menos un ingrediente activo como definido anteriormente, junto con un portador veterinario de él. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de la administración de la composición y pueden ser materiales sólidos,

líquidos o gaseosos los cuales son de otra forma inertes o aceptables en el arte de la veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas por la vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

[00249] La cantidad de un compuesto de esta invención que es combinada con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual, necesariamente variará dependiendo del sujeto tratado, la severidad del trastorno o la condición, la tasa de administración, la disposición del compuesto y de la discreción del médico que prescribe. En una realización, una cantidad adecuada de un compuesto de esta invención es administrada a un mamífero en necesidad de ello. La administración en una realización ocurre en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corpóreo hasta aproximadamente 60 mg/kg de peso corpóreo por día. En otra realización, la administración ocurre en una cantidad entre 0,5 mg/kg de peso corpóreo hasta aproximadamente 40 mg/kg de peso corpóreo por día. En algunos ejemplos, los niveles de dosificación por debajo del nivel inferior del rango anteriormente dicho pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos una dosis aún más grande puede ser empleada sin causar cualquier efecto secundario dañino, con la condición que las dosis más grandes son primero divididas en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día. En otra información sobre rutas de administración y regímenes de dosificación, véase capítulo 25,3 en el Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry (Química Médica Comprensiva)* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, la cual es incorporada específicamente aquí como referencia.

ARTICULOS DE PRODUCCION

[00250] En otra realización de la invención, se provee un artículo de producción, o "kit", conteniendo los materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En otra realización, el kit comprende un contenedor que comprende un compuesto de esta invención. Los contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envase de burbuja, etc. El contenedor puede ser formado de una variedad de materiales tal como vidrio o plástico. El contenedor puede tener un compuesto de esta invención o una formulación de él, la cual es efectiva para el tratamiento de la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de solución intravenosa o una vial que tiene una tapa perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

[00251] El kit puede comprender, además, un rótulo o folleto informativo para el paciente insertado o asociado con el contenedor. El término "folleto informativo para el paciente" es usado para referir las intrucciones normalmente incluidas en los envases comerciales de los productos terapéuticos, que contienen la información sobre las indicaciones, el uso, dosificación, administración, contra-indicaciones y/o advertencias concerniendo el uso de tales productos terapéuticos. En una realización, el rótulo o el folleto informativo para el paciente indica que la composición que comprende un compuesto de esta invención, puede ser usada para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por quinasa AKT. El rótulo o folleto informativo para el paciente también puede indicar que la composición puede ser usada para tratar otros trastornos.

[00252] En ciertas realizaciones, los kit son adecuados para la suministración de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tal como tabletas o cápsulas.

Tal kit preferiblemente incluye un número de dosificaciones específicas. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de tal un kit es un "envase de burbujas". Los envases de burbujas son bien conocidos en la industria de embalaje y son ampliamente usados para el embalaje de formas de dosificación específica farmacéuticas. Si es deseado, puede ser provista una ayuda para la memoria, por ejemplo, en la forma de números, letras, u otras marcas o con un inserto de calendario, designando los días del programa de tratamiento en los cuales se puede administrar las dosificaciones.

[00253] De acuerdo con otra realización, un kit puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de esta invención contenido dentro de él; y (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida dentro de él, donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para el tratamiento de un trastorno mediado por quinasa AKT. Alternativamente, o de forma adicional, el kit puede comprender, además, un tercer contenedor que comprende un tampón farmacéuticamene aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución tampón salina de fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además, también puede incluir otros materiales deasbles desde un punto de vista del usuario o comercial, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

[00254] El kit puede comprender, además, las indicaciones para la administración del compuesto de esta invención y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de esta invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender, además, las indicaciones para la administración simultánea,

secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad de ello.

[00255] En otras ciertas realizaciones donde el kit comprende una composición de esta invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un contenedor para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un envase de lámina dividido, sim embargo, las composiciones separadas también pueden ser contenidas dentro de un contenedor no dividido individual. En ciertas realizaciones, el kit comprende las indicaciones para la administración de los componentes separados. Las formas del kit son particularmente ventajosas cuando los componentes separados son preferiblemente administrados en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), son administradas en diferentes intervalos de dosificación, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es deseada por el médico que prescribe.

[00256] En efecto, un otro aspecto de esta invención provee un kit para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por quinasa AKT, donde dicho kit comprende, a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable de él; y b) las instrucciones para su uso.

[00257] En ciertas realizaciones, el kit comprende, además, (c) una segunda composición farmacéutica, donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por quinasa AKT. En cierta realización que comprendeuna segunda composición farmacéutica, el kit comprende, además, las instrucciones para la administración

simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad de ello. En ciertas realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en contenedores separados. En otras realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo contenedor.

[00258] Aún que los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** son primariamente de valor como agentes terapéuticos para usar en mamíferos, ellos también son útiles cuando es requerido para controlar la proteína quinasas AKT, las tirosina quinasas, las serina/treonina quinasas adicionales, y/o las quinasas de especificidad dual. Por eso, ellos son útiles como estándares farmacológicos para usar en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

[00259] La actividad de los compuestos de esta invención pueden ser ensayados respecto a proteína quinasas AKT, las tirosina quinasas, las serina/treonina quinasas adicionales, y/o las quinasas de especificidad dual *in vitro, in vivo,* o en la línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen los ensayos que determinan la inhibición de la activadad de quinasa. Los ensayos alternos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para enlazar las quinasas y puede ser medido ya sea mediante radiomarcado del inhibidor antes del enlace, aislamiento del complejo inhibidor/quinasa y la determinación de la cantidad del radiomarca de unión, o mediante la marcha de un experimento de competición donde los nuevos inhibidores son incubados con radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos de cultivo celular e *in vitro* son bien conocidos por aquellas personas experimentadas en el arte.

[00260] Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada con un cierto grado de particuralidad, debe quedar entendido que la presente revelación ha sido hecha solamente por la vía del ejemplo, y que numerosos cambios en las combinaciones y disposiciones de las partes pueden ser recurridas por aquellas personas experimentadas en el arte sin salir del espíritu y el alcance de la invención, como es reivindicado más adelante.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Ensayo de Quinasa AKT-1

[00261] La actividad de los compuestos descritos en la presente invención pueden ser determinada mediante los siguientes ensayos de quinasa, los cuales miden la fosforilación de un péptido fluorescentemente marcado por AKT-1 activo recombinante humano de longitud completa mediante la polarización fluorescente usando un kit IMAP comercialmente disponible.

[00262] Los materiales de ensayo son obtenidos de un IMAP AKT Assay Bulk Kit, producto #R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un Buffer de reacción IMAP (5x). El Buffer de reacción IMAP diluido 1x conteniendo 10 mM de Tris-HCl, pH al 7,2, 10 mM de $MgCl_2$, BSA al 0,1%, NaN_3 al 0,05%. DTT es rutinariamente agregado a la concentración final de 1 mM inmediantamente antes de usar. También se incluye el Buffer de unión IMAP (5 x), y el reactivo de unión IMAP. La solución de unión es preparada como una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP en 1 x Buffer de unión IMAP.

[00263] El Substrato AKT marcado por fluororeceina (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Una solución de partida de 20 µM es hecha de 1 x Buffer de reacción IMAP.

[00264] Las placas usadas incluyen una Costar 3657 (382 pozos hechos de polipropileno y que tienen un fondo en v blanco) que es usado para la dilución del compuesto y para la preparación de la mezcla del compuesto ATP. La placa de ensayo es una Packard ProxyPlate™-384 F.

[00265] El AKT-1 usado está hecho de AKT-1 recombinante humano, de longitud completa que está activado con PDK1 y MAP quinasa 2.

[00266] Para realizar el ensayo, las soluciones de partida de los compuestos son preparadas en 10 mM en DMSO. Las soluciones de partida y los compuestos de control son diluidos serialmente 1:2 nueve veces en DMSO (10 µL del compuesto + 10 µL de DMSO) para entregar series de dilución 50 x sobre el rango de dosificación deseado. A continuación, las alicuotas de 2,1-µl de los compuestos en DMSO son transferidas a una placa Costar 3657 conteniendo 50 µl de 10,4 µM de ATP en 1x Buffer de reacción IMAP que contiene 1 mM de DTT. Después de una mezcla riguroza, alicuotas de 2,5-µl son transferidas a una placa ProxiPlate™-384 F.

[00267] El ensayo es iniciado mediante la adición de alicuotas 2,5-µl de una solución conteniendo 200 mM de substrato péptido fluorescentemente marcado y 4 nM de AKT-1. La placa es centrifugada durante 1 minuto a 1000 g e incubada durante 60 minutos a la temperatura ambiente. La reacción es entonces extinguida mediante la adición de 15 µl de solución de unión, centrifugada nuevamente e incubada por 30

minutos adicionales a la temperatura ambiente, antes de la lectura en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización fluorescente.

[00268] Los compuestos de los Ejemplos 1-168 fueron analizados en el ensayo anterior y se encontró que tienen un IC_{50} de menos que 10μM.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

[00269] Con el fin ilustrar la invención, los siguientes ejemplos están incluidos. Sin embargo, debe quedar entendido que estos ejemplos no limitan la invención y son solamente significantes para sugerir un método de practicar la invención. Las personas experimentadas en el arte reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden ser adaptadas fácilmente para preparar un número de otros compuestos de la invención, y métodos alternantes para la preparación de los compuestos de esta invención están considerados dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede ser realizada de forma exitosa mediante las modificaciones aparentes por aquellas personas experimentadas en el arte, por ejemplo, por grupos interferentes apropiadamente protegidos, mediante la utilización de reactivos adecuados conocidos en el arte diferentes que aquellos descritos, y/o por hacer modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones reveladas aquí o conocidas en el arte, serán reconocidas como teniendo aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.

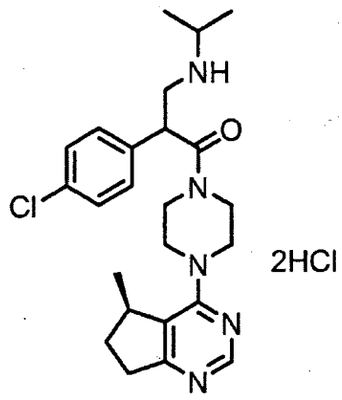
[00270] En los ejemplos descritos más adelante, a menos que esté indicado de otra forma, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius. Los reactivos fueron adquiridos de suministradores comerciales tal como Aldrich Chemical Company,

Lancaster, TCI o Maybrigde, y usados sin otra purificación a menos que esté indicado de otra forma. Botellas selladas seguras de Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, y dioxano fueron adquiridos de Aldrich y su utilizaron tal como fueron recibidas.

[00271] Las reacciones indicadas más adelante fueron hechas generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que esté determinado de otra forma) en solventes anhidros, y los frascos de reacción fueron típicamente sellados con taones de cuacho para la introducción de substratos y reactivos a través de jeringa. El material de vidrio fue secado en horno y/o secado por calor.

[00272] El espectro de ^{1}H RMN fue registrado en un instrumento Varian operando a 400 MHz. El espectro de ^{1}H RMN fue obtenido como soluciones de $CDCl_3$, CD_3OD, D_2O o d_6-DMSO (reportado 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; d_6-DMSO: 2,50 ppm) como estándar de referencia. Cuando son reportadas multiplicidades de pico, se usaron las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (extendido), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando están dadas, están reportadas en Hertz (Hz).

Ejemplo 1



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

[00273] Paso 1: A un frasco de fondo redondo de 1L se agregó (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), $NaHCO_3$ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml). La mezcla de reacción fue refrigerada con un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó a gotas bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) durante 30 minutos. La mezcla fue filtrada y se agregó cuidadosamente a NaOEt (21%, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño frío helado. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche y después se agregó 1 L de HCl al 5% y 300 ml de éter. La fase acuosa fue extraída con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada fue lavada con agua, secada y concentrada. El residuo se agregó a una solución calentada de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml), y después se agregó etanol en ebullición (300 ml) para obtener una solución clara. La mezcla fue sometida a reflujo durante 2,5 horas y después agitada a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue tratada con 1 L de agua y 300 ml

221

de éter. La fase acuosa fue extraída con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada fue lavada con agua, secada y concentrada. El residuo fue purificado mediante destilación al vacío (73 °C a 76 °C a 0,8 mm Hg) para obtener (2R)-etil-2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato (63 g, 64%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

[00274] Paso 2: el (2R)-etil-2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato (24 g, 0,122 mmol) en etilacetato (100 ml) fue refrigerado a -68 °C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeo oxígeno ozonizado (5-7 ft^3h^{-1} de O_2) a través de la solución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción fue enjuagada con nitrógeno a la temperatura ambiente hasta que desaparació el color. El etilacetato fue removido bajo vacío y el residuo fue disuelto en 150 ml de ácido acético y enfriado con agua helada. Después se agregó 45 g de polvo de zinc. La solución fue agitada durante 30 minutos y después filtrada. El filtrado fue neutralizado con NaOH 2 N (1,3 L) y $NaHCO_3$. La fase acuosa fue extraída con éter (3 x 200 ml). La fase orgánica fue combinada, lavada con agua, secada y concentrada para obtener (2R)-etil-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (20 g, 96%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

[00275] Paso 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 agregó KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 ml). La mezcla fue sometida a reflujo durante 10 horas. Después de la refrigeración, el solvente fue removido y el

residuo fue neutralizado con HCl concentrado (12 ml) a 0 °C y después extraído con DCM (3 x 150 ml). El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con Hexano/etilacetato (2:1) para obtener (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 183.

[00276] Paso 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 agregó níquel Raney (15 g) y NH_4OH (20 ml). La mezcla fue sometida a reflujo durante 3 horas, después filtrada, y el filtrado fue concentrado para obtener (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 151.

[00277] Paso 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) fue sometida a reflujo durante 5 minutos. El exceso de $POCl_3$ fue removido al vacío y el residuo fue disuelto en DCM (50 ml). La mezcla fue entonces agregada a $NaHCO_3$ saturado (200 ml). La fase acuosa fue extraída con DCM (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con etilacetato para obtener (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

[00278] Paso 6: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) en NMP (10 ml) se agregó 1-Boc-piperazina (1,2 g, 2,17 mmol). La mezcla fue agitada a 110 °C durante la noche. Después de refrigerada, la mezcla fue diluida con etilacetato (200 ml) y lavada con agua (6 x 100 ml).

La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con etilacetato para obtener (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,806 g, 86%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 7H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,49 (m, 9H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 319.

[00279] Paso 7: Se trató (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato con HCl (4 M en dioxano, 6 ml) en DCM (20 ml) durante 6 horas para proveer diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,55 g, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 219.

[00280] Paso 8: Ae agregó metil-2-(4-clorofenil)acrilato (1,00 g, 5,09 mmol) como una solución en THF (2,5 ml) a una solución en agitación de i-$PrNH_2$ (650 µl, 7,63 mmol) en THF (10 ml). Se permitió la agitación de la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante la noche hasta terminación por análisis LCMS. El solvente fue removido bajo presión reducida para obtener metil-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propanoato (LCMS ($APCI^+$) $[M\text{-}Boc\text{-}+H]^+$ 256,1, Rt: 1,97 minutos), el cual fue disuelto nuevamente en DCM (15 ml) a la temperatura ambiente. El Boc2O (1,29 ml, 5,59 mmol) se agregó a la amina en agitación a través de una pipeta seguido por una cantidad catalítica de DMAP (1 mg). Se permitió la agitación de la reacción durante la noche hasta ser completada por el análisis LCMS y TLC de la mezcla. La solución fue concentrada al vacío para obtener metil-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato como un residuo aceitoso (LCMS ($APCI^+$) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 256,1, Rt: 4,13 minutos) el cual fue disuelto nuevamente en THF

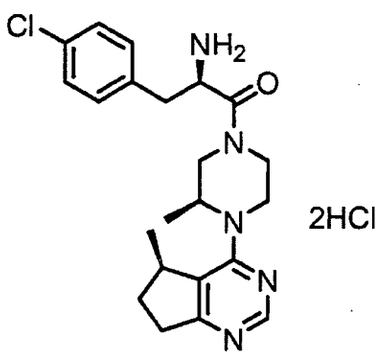
(12,0 ml) y agua (4,0 ml). La solución opaca fue tratada con LiOH-H_2O (1,07 g, 25,4 mmol) y se permitió la agitación durante 4 horas hasta ser completada mediante análisis LCMS. La solución fue diluida con agua y lavada con éter dietílico (desechado). La porción acuosa fue tratada con solución de HCl 1 M hasta un pH de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3 y extraída con etilacetato varias veces. Las sustancias orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, separadas, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas al vacío para obtener el ácido 3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino-2-(4-clorofenil)propanoico como un aceite incoloro (1,04 g, 60%). LCMS ($APCI^+$) $[M-Boc+H]^+$ 242,0.

[00281] Paso 9: A una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30 mg, 0,1 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (1 ml) se agregó ácido 3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino-2-(4-clorofenil)propanoico (35 mg, 0,1 mmol) y HBTU (39 mg, 0,1 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con etilacetato para obtener tert-butil-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil (isopropil) carbamato (25 mg, 44%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 4H), 3,90-3,18 (m, 9H), 3,18-2,70 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (m, 3H), 0,98 (m, 3H), 0,68 (m, 3H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 542.

[00282] Paso 10: Se trató tert-butil-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (10 ml) durante 6 horas para proveer

diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (24 mg, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 442.

Ejemplo 2



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

[00283] Paso 1: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) en NMP (5 ml) se agregó (S)-tert-butil-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,59 g, 3 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml). La mezcla fue calentada a 100ºC durante 6 horas. La mezcla fue enfriada y diluida con etilacetato (200 ml) y lavada con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con Hexano/etilacetato (1:1) para obtener (S)-tert-butil-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,186 g, 19%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,66 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20

(m, 1H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,17 (m, 3H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 333.

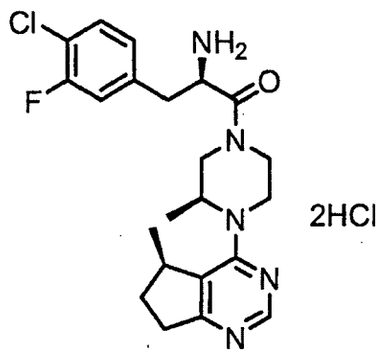
[00284] Paso 2: Se trató (S)-tert-butil-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato con HCl (4 M en dioxano, 4 ml) en DCM (20 ml) durante 6 horas para proveer el diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,18 g, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 233.

[00285] Paso 3: A una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (32 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se agregó trietilamina (1 ml), ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (41 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con etilacetato para obtener tert-butil-(R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (60 mg, 88%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 4H), 5,40-5,15 (m, 1H), 4,85-4,60 (m, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,82-3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30-0,98 (m, 6H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 514.

[00286] Paso 4: Se trató tert-butil-(R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para proveer diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-

5H-cilcopent[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (58 mg, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 414.

Ejemplo 3



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

[00287] Paso 1: Se agregó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,11 ml, 16,8 mmol) a una solución a 0 °C de metil-2-(tert-butoxicarbonil)-2-(dimetoxifosforil)-acetato (5,00 g, 16,8 mmol) en DCM (70 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 30 minutos, después se agregó una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (2,67 g, 16,8 mmol) en DCM (10 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos y después calentada a la temperatura ambiente con agitación continuada durante 1 hora. Después se agregó H_2O, y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. Los sólidos resultantes fueron recristalizados de IPA para obtener (Z)-metil-2-(tert-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-

fluorofenil)acrilato (3,76 g, 67,8% de rendimiento) como un polvo de color blanco (2 cosechas). LCMS (APCI$^-$) m/z 328 [M-H]$^-$.

[00288] Paso 2: (Z)-metil-2-(tert-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato (200 mg) y Rh-(R,R)-[Et-DuFos(COD)]Otf (aproximadamente 4 mg) en 1:1 MeOH:EtOAc (3 ml; fue desgasificado 1 hora con nitrógeno antes para usar) fue disuelto en cada uno de 8 tubos de reacción Argonaut Endeavor™. Las mezclas de reacción fueron puestas en en el Endeavor™ bajo 40 psi (28,12 kg/cm^2) y agitadas durante 12 horas a la temperatura ambiente. Todos las mezclas de reacción fueron entonces combinadas y concentradas para obtener (R)-metil-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato (1,52 g, 94,4% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido, el cual fue usado sin otra purificación en el siguiente paso.

[00289] Paso 3: Se agregó LiOH-H_2O (0,6246 g, 14,88 mmol) a una solución de (R)-metil-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato (1,646 g, 4,961 mmol) en 1:1 THF:H_2O (26 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual fue diluida con H_2O y lavada con EtOAc. La capa acuosa fue entonces acificada con $KHSO_4$ sólido y extraída con DCM. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, concentrados y después concentrados nuevamente de DCM/hexanos para obtener el ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (1,31 g, 83,10% de rendimiento) como un polvo de color blanco. LCMS (APCI$^-$) m/z 316 [M-H]$^-$.

[00290] Paso 4: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) en NMP (5 ml) se agregó (S)-tert-butil-3-

metilpiperazin-1-carboxilato (0,59 g, 3 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml). La mezcla fue calentada a 100 °C durante 6 horas. La mezcla fue enfriada y diludia con etilacetato (200 ml) y lavada con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con Hexano/etilacetato (1:1) para obtener (S)-tert-butil-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,186 g, 19%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,17 (m, 3H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 333.

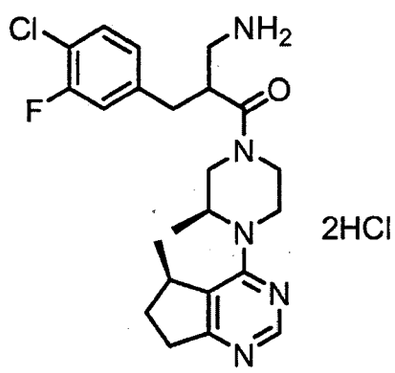
[00291] Paso 5: Se trató (S)-tert-butil-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato con HCl (4 M en dioxano, 4 ml) en DCM (20 ml) durante 6 horas para proveer diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,18 g, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 233.

[00292] Paso 6: A una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (32 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se agregó trietilamina (1 ml), ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (44 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con etilacetato para obtener tert-butil-(R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (55 mg, 82%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,31-6,85 (m,

3H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,90-4,60 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20-2,70 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,30-0,98 (m, 6H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 532.

[00293] Paso 7: Se trató tert-butil-(R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para proveer diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (54 mg, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 432.

Ejemplo 4



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

[00294] Paso 1: Se agregó 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (1,0 g, 6,3 mmol) a una solución de etil-2-cianoacetato (0,71 g, 6,3 mmol) y piperidina (0,081 ml, 0,82

mmol) en tolueno (10 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 100 °C durante 7 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada al vacío y enjuagada con hexano para obtener etil-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianoacrilato (1,4 g, 88%). LCMS ($APCI^+$) $[M+H]^+$ 253,1.

[00295] Paso 2: Una solución de $NaBH_4$ (15 mg, 0,39 mmol) en EtOH (4 ml) fue canulada en una mezcla de etil-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianoacrilato (200 mg, 0,79 mmol) en EtOH (2 ml) a la temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la mezcla fue extinguida con HCl 0,1 N, concentrada al vacío, diluida con H_2O, extraída con DCM, secada sobre $MgSO_4$, concentrada y sometida a cromatografía flash (SiO_2 con DCM) para obtener etil-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianopropanoato (0,20 g, 58%). LCMS ($APCI^+$) $[M+H]^+$ 254,3.

[00296] Paso 3: Se canuló TFA (1,6 ml, 21 mmol) en THF (50 ml) lentamente en una solución de $NaBH_4$ (0,78 g, 21 mmol) en THF (6 ml). El etil-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianopropanoato (4,4 g, 17 mmol) en THF (2 ml) fue entonces canulado en la solución y agitado durante la noche. La mezcla fue extinguida con HCl 0,1 N, concentrada al vacío, diluida con H_2O y extraída con DCM (desechado). La capa acuosa fue sometida a basificación con $NaHCO_3$ (s) y extraída con DCM. Los extractos de DCM fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío. El etil-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoato crudo no fue purificado pero fue usado directamente en el paso siguiente.

[00297] Paso 4: Una solución de Boc2O (1,3 g, 6,1 mmol) y etil-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoato (1,6 g, 6,1 mmol) en DCM (10 ml) fue agitada durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío y sometida a cromatografía (SiO_2)

usando DCM como eluente para obtener etil-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoato. Se agregó LiOH-H_2O (0,26 g, 6,1 mmol) en H_2O (7 ml) a una solución de etil-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoato (0,55 g, 1,5 mmol) en THF/MeOH (7/7 ml) y agitada durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío, acidificada hasta un pH de 1 con HCl 1,0 N y extraida con DCM, Los extractos de de DCM fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío. El material crudo fue sometido a cromatografía (SiO_2) usando MeOH al 10%/DCM como eluente para obtener el ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoico (0,5 g). LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 232.0; Rf: 2,09 minutos.

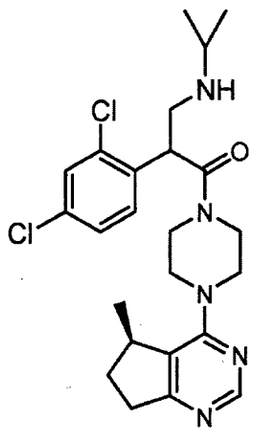
[00298] Paso 5: A una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (preparado de acuerdo al Ejemplo 3, Pasos 1 y 2; 32 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se agregó trietilamina (1 ml), ácido 3-((tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoico (46 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, sometido a elución con etilacetato para obtener tert-butil-2-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (50 mg, 72%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05-6,80 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,70-4,30 (m, 1H), 4,10-3,70 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25-0,70 (m, 6H). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 546.

[00299] Paso 6: Se trató tert-butil-2-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimdin-4-il)piperazin-1-il)-3-

oxopropilcarbamato con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para proveer diclorhidrato de 2-(aminometil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (50 mg, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 446.

[00300] Los siguientes compuestos fueron también preparados de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Ejemplo 5



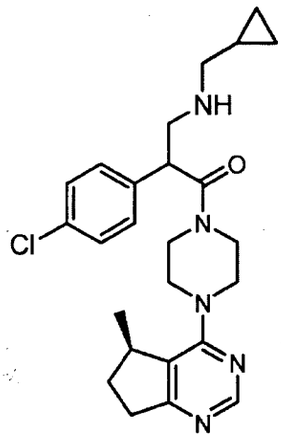
2 HCl

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

[00301] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, app. D, J 3,1 Hz), 7,68-7,66 (1H, m), 7,43-7,41 (1H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 4,30-3,44 (12H, m), 3,23-3,09 (3H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,49-2,39 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,39 (6H, d, J 6,6 Hz), 1,21-1,13 (3H, m).

LCMS: 476,1.

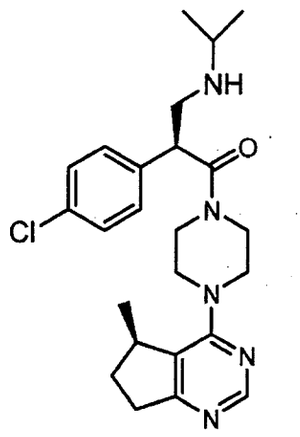
Ejemplo 6



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

[00302] LCMS: 426,1

Ejemplo 7



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

[00303] Paso 1: Se disolvieron/suspendieron metil-2-(4-clorofenil)acetato (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). Se permitió la agitación de la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas hasta ser completada mediante análisis TLC del crudo. La reacción fue vertida en agua fría helada (700 ml; emulsión de color blanco) y neutralizada con la adición de una solución HCl 1 M. La porción acuosa fue extraída con etilacetato (3 x) y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con agua dos veces, una vez con salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color amarillo. El residuo fue cargado en un filtro de frita grande de sílice y sometido a elución con 9:1 hexanos:etilacetato hasta que fue recolectado el material inicial/olefina. El tapón fue entonces sometido a elución con 1:1 hexanos:etilacetato hasta que el producto puro deseado se eluyó completamente. Las fracciones puras concentradas produjeron metil-2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato como un aceite incoloro (39,4 g, 92%).

[00304] Paso 2: Se disolvió metil-2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 ml) y se trató con TEA (64,0 ml, 459 mmol). La solución fue refrigerada a 0 °C y tratada lentamente con MsCl (15,6 ml, 202 mmol) y después agitada durante 30 minutos hasta ser completada mediante análisis TLC. . La

solución fue particionada con solución de HCl 1 N, y la porción acuosa fue extraída una vez con DCM. Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas una vez más con solución de HCl 1 N, separadas, lavadas con solución de $NaHCO_3$ diluida, y separadas. La porción orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío para obtener un aceite de color naranja. El residuo fue cargado en un filtro de frita grande con un tapón de gel de sílice y sometido a elución con 9:1 hexanos:etilacetato disponiendo el producto deseado puro mediante análisis de TLC. Las fracciones puras concentradas produjeron el metil-2-(4-clorofenil)acrilato como un aceite incoloro (30,8 g, 85%). Este metil-2-(4-clorofenil)acrilato (500 mg, 2,54 mmol) se agregó 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. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante la noche hasta ser completada mediante análisis LCMS. El Boc2O (584 µl, 2,54 mmol) se agregó a la amina en agitación a través de una pipeta. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante la noche hasta ser completada mediante análisis LCMS y TLC de la mezcla. La solución fue concentrada al vacío para obtener metil-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato como un aceite incoloro (854 mg, 94%). LC/MS (APCI+) m/z 256,1 $[M\text{-}Boc]^+$.

[00305] Paso 3: Se disolvió metil-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil) propanoato (133 g, 374 mmol) en THF (1,0 L) y se trató con KOTMS (56,0 g, 392 mmol) a la temperatura ambiente. Se permitió la agitación de la mezcla durante la noche hasta ser completada mediante análisis LCMS del crudo. La mezcla fue concentrada al vacío para obtener una espuma húmeda, la cual fue permitida de secar al vacío durante la noche para obtener 3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-

clorofenil)propanoato de potasio como un sólido de color blanco (148,7 g, 105%). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 $[M\text{-}Boc\text{-}K]^+$.

[00306] Paso 4: Se disolvió 3-(tert-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 la temperatura ambiente. Se permitió la agitación de la mezcla durante 3 horas para formar un anhídrido mezclado. Se disolvió (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (46,1 g, 260 mmol) en THF (600 ml) y se refrigeró a -78 °C en un frasco separado. La solución fue tratada con n-BuLi (102 ml, de una solución de 2,50 M en hexanos, 254 mmol) y se permitió la agitación durante una hora. La solución de anhídrido preparada se agregó a la oxazolidinona de Li agitada a través de una cánula, y la mezcla fue permitida de calentar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue extinguida con la adición de una solución de cloruro de amonio saturado, después separada entre más agua y etilacetato. La capa acuosa fue extraída varias veces, y las sustancias orgánicas fueron combinadas. La capa acuosa fue lavada con agua, después salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado/separado (diastereómeros) a través de cromatografía (gel de sílice, sometido a elución con 4:1 hexanos:etilacetato) para obtener los diastereómeros separados completamente como aceites viscosos: tert-butil-(R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (12,16 g, 24%) basado en ½ de racemato ácido) y tert-butil-(S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (39,14 g, 77% basado en ½ de racemato ácido). LC/MS (APCI+) m/z 401,2 $[M\text{-}Boc]^+$.

[00307] Paso 5: Se agregó $LiOH-H_2O$ (168 mg, 4,00 mmol) a una solución agitada de THF (30 ml) y agua (15 ml) a la temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla fue tratada con peróxido de hidrógeno (658 µl de una solución al 35% en peso en agua, 8,00 mmol) y se permitió la agitación a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue refrigerada a 0 °C en un baño de hielo, y se agregó a gotas tert-butil-(S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (1,00 g, 2,00 mmol) a través de un embudo de adición como una solución en THF (15 ml) durante un período de 10 minutos. Se permitió la agitación de la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente hasta ser completada mediante análisis LCMS del crudo. La mezcla de reacción fue refrigerada a 0 °C, después tratada con una solución de Na_2SO_3 1 M (9,00 ml) a través de un embudo de adición durante un período de 10 minutos. Después de que la adición fue completada, la mezcla fue permitida de calentar a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla fue concentrada para remover el THF, después diluida con agua. La porción acuosa fue lavada dos veces con etilacetato (desechado). La porción acuosa fue separada con etilacetato, después tratada a gotas mientras se agitaba con HCl 1 M hasta que fue logrado un pH de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3. La porción acuosa fue extraída dos veces con etilacetato, y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío. El producto aceitoso incoloro fue secado bajo alto vacío durante una hora para obtener el ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico como un aceite viscoso/espuma (685 mg, 100%). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 $[M-Boc]^+$.

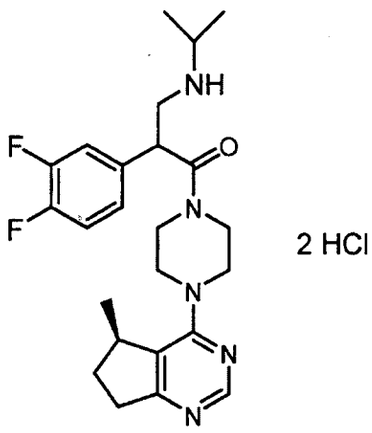
[00308] Paso 6: Se agregó HBTU (0,469 g, 1,24 mmol) a una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,360 g, 1,24 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,423 g, 1,24 mmol) y DIEA (0,646 ml, 3,71 mmol) en DCM (8 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual, se agregó Na_2CO_3 2 M. La mezcla de reacción fue extraída con DCM, y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue sometido a cromatografía flash sobre un Biotage 40S (aproximadamente 175 ml 4:1 DCM:EA enjuagado para eluir DIEA, después un gradiente con 1:4 DCM:EA) para obtener tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (0,679 g, 101% de rendimiento) como un jarabe de color amarillo pálido. LC/MS (APCI+) m/z 542,1 $[M+H]^+$.

[00309] Paso 7: Se agregó HCl 4 M/dioxano (7,83 ml, 31,3 mmol) a una solución ligeramente turbia de tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (0,679 g, 1,25 mmol) en dioxano (8 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno (16 horas). La mezcla de reacción fue concentrada hasta la sequedad y secada sobre una línea de alto vacío. El residuo resultante fue disuelto en el mínimo de MeOH, y la solución se agregó a gotas a una solución agitada de éter, lo cual causó la formación de un precipitado blanco. El precipitado resultante fue aislado mediante filtrado a través de un embudo de frita de grado medio con presión de nitrógeno, enjuagado con éter, secado con presión de nitrógeno, secado al vacío y

entonces adicionalmente en un horno de alto vacío a 55 °C durante 2 días para obtener diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (0,610 g, 94,6% de rendimiento) como un polvo de color blanco.

[00310] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, s), 7,47-7,38 (4H, m), 4,58-4,55 (1H, m), 4,24-4,11 (1H, m), 3,99-3,54 (11H, m), 3,48-3,37 (2H, m), 3,19-3,09 (2H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,47-2,38 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,37 (6H, d J 3,7 Hz), 1,16 (3H, d, J 6,3 Hz). LCMS: 442,2.

Ejemplo 8

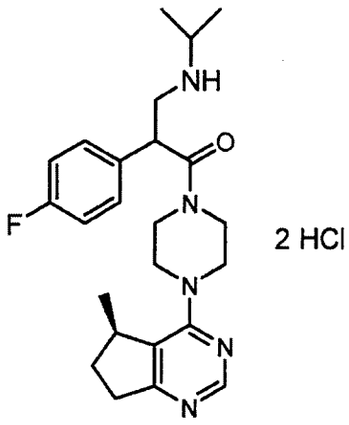


Diclorhidrato de (R,S)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[00311] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, app. d, J 2,5 Hz), 7,43-7,31 (2H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 4,65-4,60 (1H, m), 4,22-4,08 (1H, m), 4,00-3,57 (11H, m), 3,46-3,40

(2H. m), 3,20-3,09 (2H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,49-2,36 (1H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 1,37 (6H, d J 6,5 Hz), 1,21-1,16 (3H, m). LCMS: 444,2.

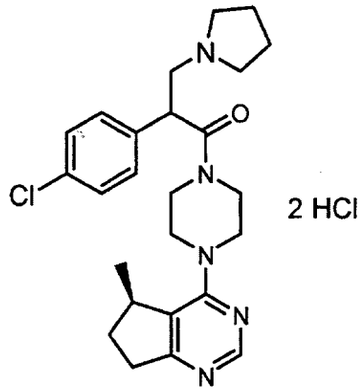
Ejemplo 9



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

[00312] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, app. d J 2,8 Hz), 7,43-7,40 (2H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 4,52-4,88 (1H, m), 4,29,3,53 (12H, m), 3,48-3,38 (2H, m), 3,19-3,08 (2H, m), 3,00-2,90 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,93-1,83 (1H, m), 1,36 (6H, d J 6,7 Hz), 1,20-1,14 (3H, m). LCMS: 426,2.

Ejemplo 10



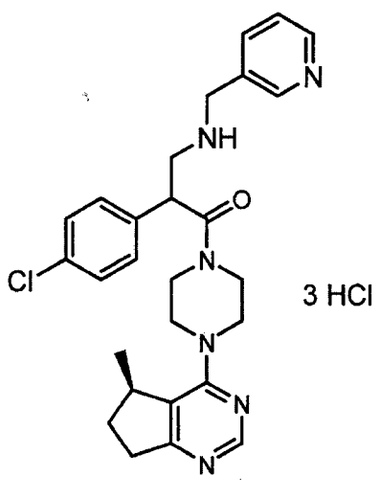
Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

[00313] Paso 1: Se diluyó metil-2-(4-clorofenil)acrilato (500 mg, 2,54 mmol) en THF (6,0 ml) y se trató con pirrolidona (233 µl, 2,80 mmol) a 0 °C. Después de 1 hora, el LCMS crudo indicó que la reacción estaba completada (LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 268,1; Rf: 2,13 min). La solución fue tratada con agua (2,0 ml) y LiOH-H_2O (320 mg, 7,63 mmol), respectivamente, y se permitió la agitación de la reacción durante la noche hasta ser completada mediante análisis LCMS. La mezcla fue particionada entre agua y etilacetato. La porción acuosa fue lavada nuevamente con etilacetato, y las porciones orgánicas fueron descartadas. La porción acuosa fue tratada con exceso de solución de HCl 3 N (3,82 ml) y lavada con etilacetato. La porción acuosa separada fue concentrada al vacío para obtener la sal del ácido-HCl-3LiCl 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico como un sólido de color blanco (1,15 g). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 254,1; Rf: 1,30 minutos.

[00314] Se agregó DIPEA (44,4 mg, 0,343 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,60 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico (59,8 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante 5 días, diluida con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante un cartucho de sílice (5,0 g) y sometido a elución por una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 (3:97 hasta 5:95) para obtener diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (6 mg, 17%) como un sólido de color blanco opaco.

[00315] ^1H RMN (CD_3OD): 8,54 (1H, s), 7,47-7,40 (4H, m), 4,66-4,63 (1H, m), 4,18-3,35 (13H, m), 3,24-3,07 (2H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 2,19-1,97 (4H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,39-1,36 (1H, m), 1,20-1,15 (3H, m). LCMS: 454,1.

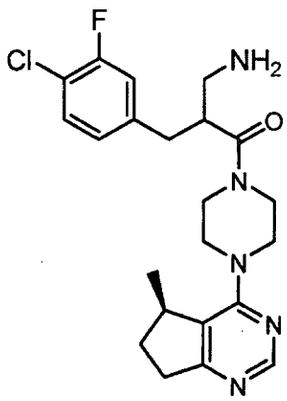
Ejemplo 11



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

[00316] ^{1}H RMN (CD_3OD): 9,19 (1H, s); 8,96 (1H, d J 5,4 Hz), 8,91 (1H, d, J 8,6 Hz), 8,55 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,20-8,17 (1H, m), 7,46-7,39 (4H, m), 4,82-4,75 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,20-4,12 (1H, m), 4,0-3,57 (11H, m), 3,39-3,34 (2H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,91-1,85 (1H, m), 1,38 (1H, t, J 5,9 Hz), 1,17 (3H, app, dd, J 15,7 y 5,6 Hz). LCMS: 491,2.

Ejemplo 12

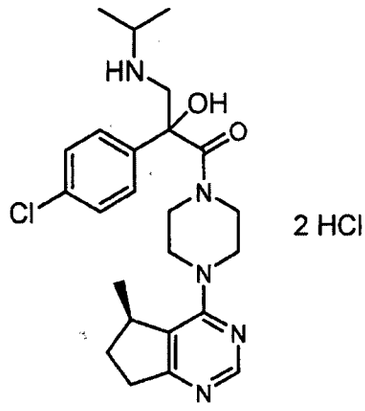


Diclorhidrato de (R,S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorobencil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[00317] LCMS: 432,2

245

Ejemplo 13



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

[00318] Paso 1: Se agregó MCPBA (35 g, 77%, 156 mmol) a una solución de metil-2-(4-clorofenil)acrilato (20 g, 102 mmol) en $CHCl_3$ (200 ml). La mezcla fue sometida a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente, diluida con cloroformo (200 ml) y lavada con $Na_2S_2O_3$ al 10%, $NaHCO_3$ al 10% y agua. La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante hexano/etilacetato (9:1) para obtener metil-2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato. Fueron agregados metil-2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato (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 fue calentadaa 90 °C durante 12 horas en la bomba. Después de la refrigeración, el solvente fue removido, y el residuo fue disuelto en DCM (20 ml) y TEA (2 ml). Se agregó (Boc)2O (4 g, 23,0 mmol)

a la mezcla. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente fue removido, y el residuo fue disuelto en THF (20 ml). Se agregó LiOH (3 M, 14 ml) a la mezcla. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas y sometida a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración, la mezcla fue extinguida con HCL 2 M (21 ml). El solvente fue removido, y el residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante hexano/etilacetato (1:1) para obtener el ácido 3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxipropanoico. LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 258,1; Rf: 3,66 minutos.

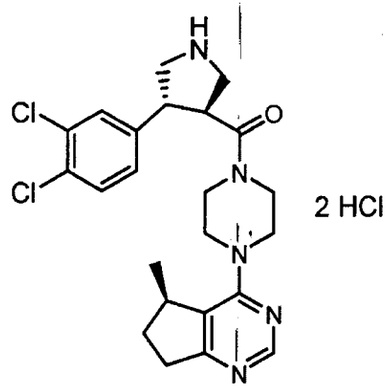
[00319] Paso 2: Se agregó DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,69 mmol), ácido 3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxipropanoico (29,5 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante la noche, diluida con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante un cartucho de sílice (5,0 g) y sometido a elución mediante una mezcla de EtOAc y hexano (60:40) para obtener tert-butil-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato como un aceite claro (27 mg, 70%). LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 558,1; Rf: 4,41 minutos.

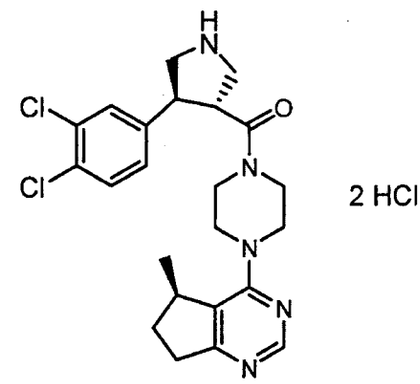
[00320] Paso 3: Una solución de tert-butil-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (26 mg, 0,0466 mmol) en DCM (2,5 ml) se agregó a una

solución de HCl 4,0 M en dioxano (0,8 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Los solventes fueron removidos al vacío para obtener la sal de di-HCl de tert-butil-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (28 mg).

[00321] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,53 (1H, app. D, J 2,7 Hz), 7,56-7,49 (4H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 4,01-3,38 (13H, m), 3,16-3,07 (1H, m), 2,98-2,92 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,34 (6H, app d, J 4,7 Hz), 1,16 (3H, dd, J 6,6 y 19,5 Hz). LCMS: 458,1.

Ejemplo 14





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

[00322] Paso 1: Se agregó TFA (0,2 ml, 2,63 mmol) a una solución de E-metil-3-(3,4-diclorofenil)acrilato (2,6 g, 11,7 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla fue

refrigerada a 0 °C. Después se agregó a gotas bencilmetoxitrimetilsilanilmetilamina (6,0 ml, 23,5 mmol), mientras se mantenía la temperatura entre -5 °C y 5 °C. Después de que la adición fue completada, la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue removido, y el residuo fue disuelto en éter y tratado con HCl 1 N. La mezcla fue sacudida con agitación y se formó una solución de tres capas. Las dos capas inferiores fueron recolectadas y sometidas a basificación con NaOH 2 N hasta un pH de aproximadamente 14. Fueron extraídas con $CHCl_3$ (3 x 100 ml). La fase orgánica fue secada, filtrada y concentrada. El residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante hexano/etilacetato (4:1) para obtener (3S,4R)-metil-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato (4,2 g, 99%). (LCMS (APCI+) $[M + H]^+$ 364,2; Rf: 2,63 minutos).

[00323] Paso 2: Se agregó 1-cloroetilcloroformato (1,5 ml, 13,9 mmol) a una solución de (3S,4R)-metil-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato (4,20 g, 11,5 mmol) en DCE (50 ml) a 0 °C. La mezcla fue sometida a reflujo durante 1 hora. Después de la refrigeración, el solvente fue removido bajo vacío a 65 °C durante 1 hora. Se agregó MeOH (50 ml) al residuo y se sometió a reflujo durante 1 hora. El MeOH fue removido. El sólido fue disuelto nuevamente en $CHCl_3$ y tratado con Na_2CO_3 saturado. La porción acuosa fue separada y extraída con $CHCl_3$ (2 x 30 ml). La fase orgánica fue combinada y secada. El solvente fue removido para obtener (3S,4R)-metil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato (3,1 g, 98%). (LCMS (APCI+) $[M + H]^+$ 274,1; Rf: 2,25 minutos).

[00324] Paso 3: Se agregó anhídrido de Boc (3,0 g, 13,7 mmol) a una solución de (3S,4R)-metil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxilato (3,10 g, 11,3

mmol) en THF (100 ml) y se agregó TEA (4 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue removido y el residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante hexano/etilacetato (8:1) para obtener (3S,4R)-1-tert-butil-3-metil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 274,1; Rf: 4,17 minutos). El (3S,4R)-1-tert-butil-3-metil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato fue disuelto nuevamente en MeOH (50 ml) y se agregó LiOH (3 M, 10 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó a la mezcla HCl 2 N (15 ml). El solvente fue removido, y el residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante DCM/MeOH (40:1 – 10:1) para obtener el ácido (3S,4R)-1-tert-butoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (1,95 g). LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 260,1; Rf: 3,67 minutos.

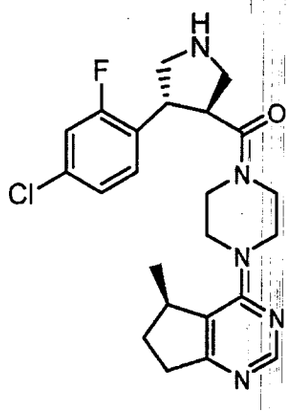
[00325] Paso 4: Se agregó DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,069 mmol), ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (29,7 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante 2 horas, diluida con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante un cartucho de sílice (5,0 g), sometido a elución mediante una mezcla de EtOAc y hexanos (60:40) para obtener el tert-butil-3-(3,4-diclorofenil)-4-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

il)piperazin-4-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato como una mezcla de distereómeros (34 mg, 88%). LCMS (APCI+) $[M-Boc+H]^+$ 560,0; Rf: 3,59 minutos.

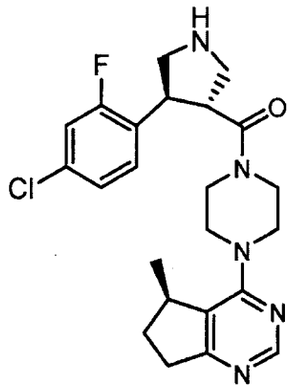
[00326] Paso 5: Una solución de la mezcla de diastereómeros de tert-butil-3-(3,4-diclorofenil)-4-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-4-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato (34 mg, 0,061 mmol) en DCM (3,1 ml) se agregó a una solución de HCl 4 M en dioxano (1,1 ml, 4,25 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Los solventes fueron removidos al vacío para obtener diclorhidrato de ((3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona y diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-il)metanona como una mezcla de diastereómeros (32 mg, 99%).

[00327] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,58 (1H, s), 7,70-7,63 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 4,25-3,40 (18H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 1,93-1,87 (1H, m), 1,21-1,15 (3H, m). LCMS: 460,2.

Ejemplo 15



2 HCl



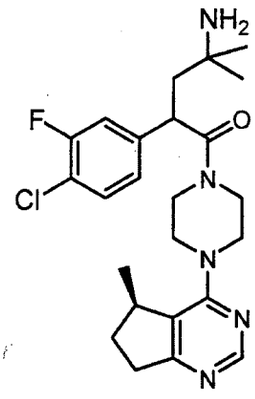
2 HCl

Diclorhidrato de ((3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona y diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-il)metanona

[00328] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, s), 7,53-7,45 (1H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,20-3,57 (13H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,75 (1H, m), 2,50-2,36 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,24-1,15 (3H, m). LCMS: 460,1.

202

Ejemplo 16

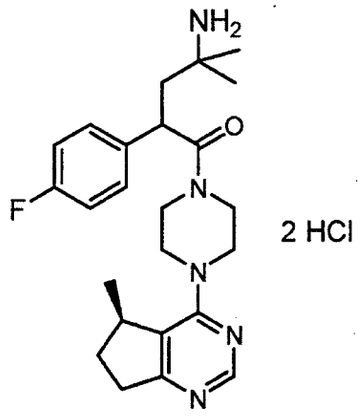


2 HCl

Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-il)pentan-1-ona

[00329] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, s), 7,53-7,45 (1H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,20-3,57 (13H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,75 (1H, m), 2,50-2,36 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,24-1,15 (3H, m). LCMS: 460,1.

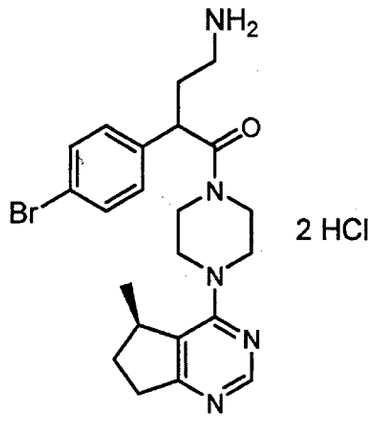
Ejemplo 17



Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-il)pentan-1-ona

[00330] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, s), 7,45-7,38 (2H, m), 7,17-7,05 (2H, m), 4,40-4,33 (1H, m), 4,27-3,25 (13H, m), 3,20-3,06 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,72 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 1,95-1,78 (2H, m), 1,42-1,29 (6H, m), 1,24-1,10 (3H, m). LCMS: 426,1.

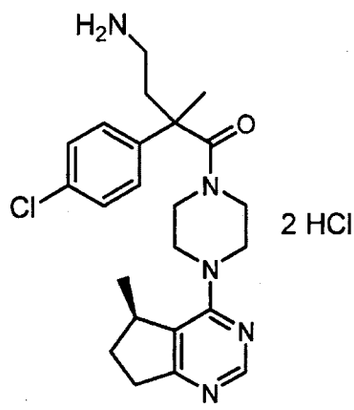
Ejemplo 18



Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

[00331] ^{1}H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, app d, J 3,5 Hz), 7,55 (2H, dd, J 8,3 y 3,6 Hz), 4,27-3,43 (14H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 3,00-2,81 (3H, m), 2,44-2,30 (2H, m), 2,03-1,97 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,20-1,14 (3H, m). LCMS: 460,1.

Ejemplo 19



Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

[00332] Paso 1: Se disolvió metil-2-(4-clorofenil)propanoato (1,50 g, 7,55 mmol) en THF (14 ml) y se refrigeró a 0 °C. La solución fue tratada con KOtBu (85 mg, 0,755 mmol) y se permitió la agitación durante 15 minutos. La solución fue refrigerada a -78 °C y después tratada con el acrilato (1,22 ml, 8,31 mmol). Se permitió la agitación de la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente hasta ser completada mediante análisis TLC. La mezcla fue entonces extinguida con NH_4Cl saturado. El THF fue removido al vacío para obtener un aceite de color amarillo. El residuo fue particionado entre etilacetato y agua. La porción acuosa fue extraída con etilacetato, y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con agua, después salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío para obtener el material crudo como un aceite de color amarillo. El material fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, sometido a elución con 90:10 de hexanos:etilacetato, Rf = 0,35) para obtener 5-tert-butil-1-metil-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanodioato como un aceite incoloro (1,69 g, 69%). Este 5-tert-butil-1-metil-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanodioato (1,69 g, 5,17 mmol) fue disuelto en TFA (15,9 ml; 207 mmol) a la temperatura ambiente y permitido de agitar durante 2 horas hasta ser completado mediante análisis LCMS (neg). La solución fue concentrada al vacío para obtener el ácido 4-(4-clorofenil)-5-metoxi-4-metil-5-oxopentanoico como un aceite incoloro (1,42 g, 100%).

[00333] Paso 2: Se disolvió el ácido 4-(4-clorofenil)-5-metoxi-4-metil-5-oxopentanoico (1,42 g, 5,25 mmol) en tolueno (17,5 ml) a 0 °C y se trató con Net_3 (1,46 ml, 10,5 mmol) y DPPA (1,19 ml, 5,51 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción fue removida de un baño de hielo y permitida de calentar lentamente a la temperatura ambiente durante 3 horas (ningún material inicial permaneció por TLC). La solución fue concentrada cuidadosamente (<30 °C) al vacío, y el residuo fue particionado entre etilacetato y solución de ácido cítrico al 1% p/p. La porción acuosa fue extraída una vez y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto nuevamente en tert-BuOH (17,5 ml), tratado con SnCl (262 µl de una solución 1,0 M en DCM, 262 µmol), y calentado a 80 °C durante 5 horas (disminuyó la liberación de nitrógeno). La mezcla de reacción fue completada mediante análisis de TLC y fue concentrada al vacío para obtener un aceite. El aceite fue particionado entre etilacetato y una solución de $NaHCO_3$ diluida. La porción acuosa fue extraída varias veces, y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con solución de HCl 0,5 M, después salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacio para obtener un aceite de color marrón. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, sometido a elución con 4:1 de hexanos:etilacetato, Rf = 0,25) para obtener el metil-4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoato puro como un aceite incoloro (790 mg, 44%).

[00334] Paso 3: Se disolvió metil-4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoato (720 mg, 2,11 mmol) en THF (4,2 ml) y agua (1,9 ml). La mezcla fue tratada con $LiOH-H_2O$ (265 mg, 6,32 mmol) y se permitió la agitación

durante la noche hasta ser completada mediante análisis LCMS. La mezcla fue diluida con agua y lavada dos veces con éter dietílico (desechado). La porción acuosa fue tratada con solución de HCl 3 M hasta un pH de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3 (ppt blanco) y extraída con etilacetato varias veces. Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, después salmuera, separadas, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas al vacío para obtener el ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoico como un aceite incoloro (684 mg, 99%). LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 326,0; Rt: 2,26 minutos.

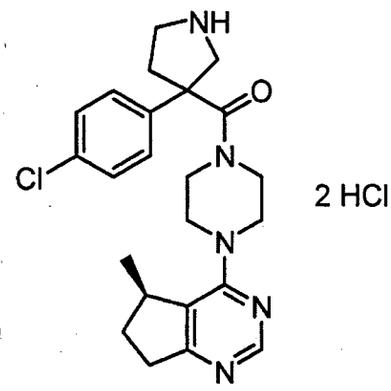
[00335] Paso 4: Sse agregó DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,69 mmol), ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoico (27,0 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante la noche, diluida con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante un cartucho de sílice (5,0 g), sometido a elución mediante una mezcla de EtOAc y hexano (60:40) para obtener tert-butil-3-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutilcarbamato como un aceite claro (27 mg, 74%). LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 528,1; Rt: 3,38 minutos.

[00336] Paso 5: Una solución de tert-butil-3-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutilcarbamato (26 mg, 0,049 mmol) en DCM (2,5 ml) se agregó a una solución de

HCl 4 M en dioxano (0,8 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambientge durante la noche. Los solventes fueron removidos al vacío para obtener diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (18,4 mg, 70%) LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 428,1; Rt: 2,22 minutos.

[00337] LCMS: 428,1

Ejemplo 20



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

[00338] Paso 1: Se agregó TFA (0,34 ml, 4,41 mmol) a una solución de N-(metoximetil)(fenil)-N-(trimetilsilil)metil)metanamina (3,9 g, 19,8 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla fue refrigerada a 0 °C. Se agregó a gotas bencilmetoxitrimetilsilanilmetilamina (10,5 ml, 41 mmol) a 0 °C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue removido, y el residuo fue

disuelto en éter y tratado con HCl 1 N. La mezcla fue agitada, y la capa acuosa fue separada y sometida a basificación con NaOH 2 N hasta un pH de 14. Fue entonces extraída con $CHCl_3$ (3 x 100 ml). La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante hexano/EtOAc (10:1) para obtener metil-1-bencil-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato. (LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 330,2; Rt: 2,46 minutos).

[00339] Paso 2: Se agregó 1-cloroetilformato (1,0 ml, 9,27 mmol) a una solución de metil-1-bencil-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato (3,05 g, 9,25 mmol) en tolueno (40 ml) a 0 °C. La mezcla fue sometida a reflujo durante 10 horas. Después de la refrigeración, el solvente fue removido al vacío. El residuo fue tratado con MeOH (20 ml) y sometido a reflujo durante 1 hora. El solvente fue removido, y el residuo fue disuelto en etilacetato (200 ml) y lavado con NaOH 1 N (50 ml) y después agua. La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante EtOAc-DCM/MeOH (10:1). El metil-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato resultante (LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 240,1; Rt: 2,06 minutos) fue disuelto en DCM (20 ml) y TEA (1 ml), y después tratado con anhídrido de Boc (1 g, 4,58 mmol). Después de agitar durante 2 horas, el solvente fue removido, y el 1-tert-butil-3-metil-3-(4-clorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 240,1; Rt: 3,78 minutos) fue disuelto en THF (50 ml). Se agregó a la mezcla LiOH (3 M, 6 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche y después extinguida con HCl 2 N (9 ml). El solvente fue removido, y el residuo fue sometido a cromatografía de columna, sometido a elución mediante hexano/EtOAc (4:1)-DCM/MeOH (20:1) para obtener el ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(4-

clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico. LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 224,1; Rt: 2,90 minutos.

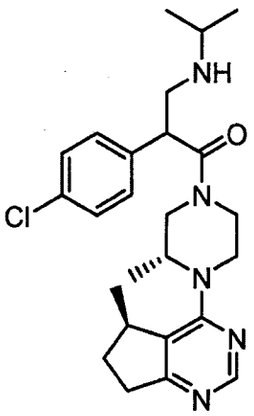
[00340] Paso 3: Se agregó DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,69 mmol), ácido 1-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (26,9 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante la noche, diluida con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante un cartucho de sílice (5,0 g), sometido a elución mediante una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 (1,5:98,5) para obtener tert-butil-3-(4-clorofenil)-3-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato como un aceite claro (25 mg, 69%). LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 526,1; Rt: 3,49.

[00341] Paso 4: Una solución de tert-butil-3-(4-clorofenil)-3-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin)-4-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato (25 mg, 0,048 mmol) en DCM (2,5 ml) se agregó a una solución de HCl 4,0 M en dioxano (0,8 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Los solventes fueron removidos al vacío para obtener diclorhidrato de (3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona (24 mg, 100%). LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 426,1; Rt: 2,09.

[00342] ^1H RMN (CD_3OD): 8,54 (1H, s), 7,51-4,49 (2H, m), 7,41 (2H, d, J 7,2 Hz), 4,26 (1H, d, J 11,0 Hz), 4,10-3,37 (12H,) 3,16-3,08 (2H, m), 2,98-2,85 (2H, m),

2,71-2,64 (1H, m), 2,45-2,36 (1H, m), 1,87 (1H, t, J 10,4 Hz), 1,16 (2H, app dd, J 12,5 y 7,0 Hz). LCMS: 426,2.

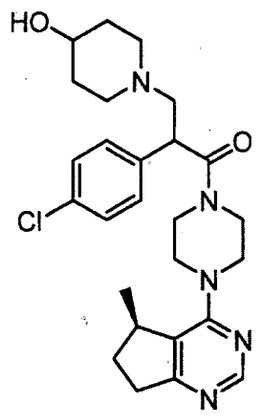
Ejemplo 21



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

[00343] LCMS: 456,2.

Ejemplo 22

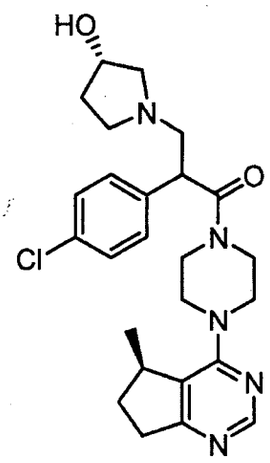


2 HCl

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

[00344] LCMS: 484,2.

Ejemplo 23

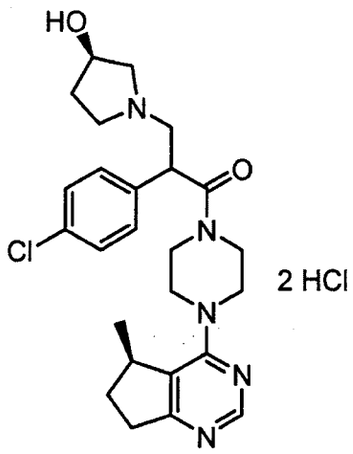


2 HCl

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

[00345] LCMS: 470,2.

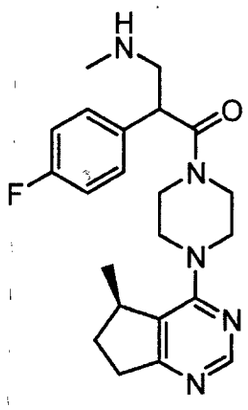
Ejemplo 24



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

[00346] LCMS: 470,2.

Ejemplo 25

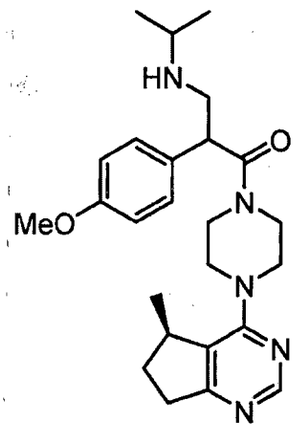


2 HCl

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

[00347] LCMS: 398,2.

Ejemplo 26

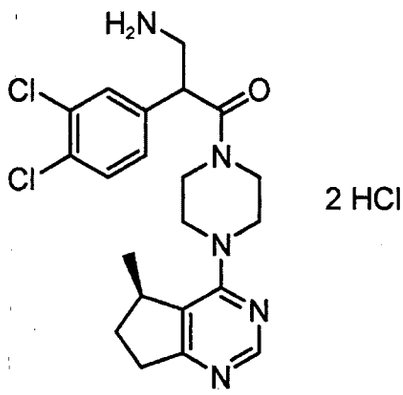


2 HCl

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

[00348] ^{1}H RMN (D_2O): 8,30 (1H, app d, J 9,3 Hz), 7,20-7,16 (2H, m), 6,94-6,91 (2H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 4,16-4,08 (1H, m), 3,99-3,83 (2H, m), 3,78-3,70 (4H, m), 3,60-3,30 (7H, m), 3,25-2,89 (3H, m), 2,84-2,74 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 1,72 (1H, t, J 10,8 Hz), 1,21-1,18 (6H, m), 0,99-0,91 (3H, dos d, J 7,1 y 6,7 Hz). LCMS: 438,2.

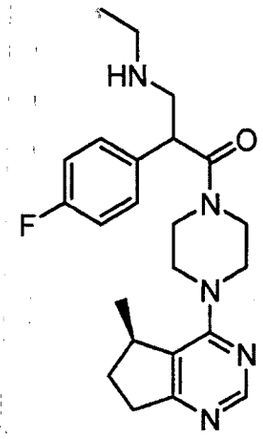
Ejemplo 27



Diclorhidrato de (R,S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[00349] LCMS: 434,2.

Ejemplo 28



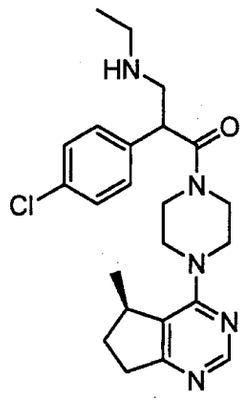
2 HCl

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

[00350] ^{1}H RMN (D_2O): 8,31 (1H, app d, J 7,9 Hz), 7,28-7,24 (2H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 4,37-4,33 (1H, m), 4,15-4,08 (1H, m), 3,99-3,37 (9H, m), 3,31-3,22 (1H, m), 3,10-2,92 (4H, m), 2,85-2,75 (1H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 1,76-1,70 (1H, m), 1,15 (3H, t, J 7,2 Hz), 0,99-0,93 (3H, dos d, J 6,9 y 6,5 Hz).

LCMS: 412,2.

Ejemplo 29

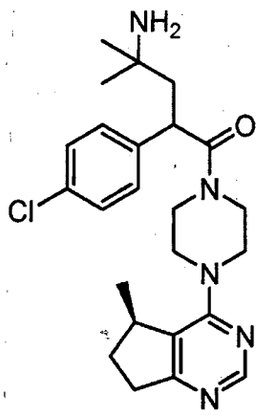


2 HCl

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

[00351] LCMS: 428,2.

Ejemplo 30



2 HCl

Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona

[00352] Paso 1: Se agregó 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 una atomósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiente y agitada durante la noche. La solución fue concentrada al vacío y sometida a cromatografía de columna (EtOAc al 20%/hexanos) para obtener metil-2-(4-clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato (52,9 g, 98,66% de rendimiento) como un aceite incoloro. Se agregó a gotas HCl concentrado (10 ml) durante 2 minutos a una suspensión de metil-2-(4-

clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato (10 g, 35,0 mmol) y zinc (6,41 ml, 700 mmol) en EtOH (250 ml) a 40 °C. La mezcla fue agitada a 40 °C durante la noche. El LCMS mostró el producto deseado y reducido (pero no ciclizado). La temperatura fue incrementada hasta 50 °C durante 8 horas. No hubo cambio mediante LCMS, así la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (200 ml) y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío, llevado a EtOAc/EtOH (500 ml, 9:1), lavado con solución de bicarbonato, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado al vacío. El producto crudo contenía 2-3 compuestos, sin embargo, la 3-(4-clorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (6,7 g, 85,6% de rendimiento) fue el mayor, el cual fue usado tal cual en el paso siguiente. LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 224,1; Rt: 2,90 minutos.

[00353] Paso 2: Se agregó litio-bis(trimetilsilil)amida (36 ml, 36 mmol) a una solución agitada de 3-(4-clorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (6,7 g, 30 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución fue agitada a -78 °C durante 30 minutos, y después se agregó una solución de di-tert-butildicarbonato (7,6 ml, 33 mmol) en THF (30 ml) en una porción individual. La solución fue calentada a la temperatura ambiente y se permitió la agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en solución de HCl 0,5 M y extraída con etilacetato dos veces. Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, separadas, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas al vacío para obtener el producto casi puro (exceso Boc2O) como un aceite incoloro. La cromatografía de columna (EtOAc al 20%/hexanos) para obtener tert-butil-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato puro. LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 224,1; Rt: 3,68 minutos.

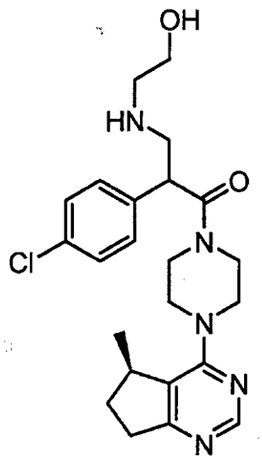
[00354] Paso 3: Se agregó hidrato de hidróxido de litio (6,44 ml, 232 mmol) a una solución agitada de tert-butil-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (7,5 g, 23,2 mmol) en THF/MeOH/H_2O (30 ml/30 ml/30 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche y concentrada al vacío. El residuo llevado a agua (200 ml), lavado con EtOAc (100 ml), acidificado con HCl concentrado y extraído en EtOAc (2 x 200 ml). El producto fue secado sobre Na_2SO_4 y concentrado al vacío. El HCl residual fue removido mediante evaporación de tolueno para obtener el ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (5,0 g, 63,2% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (APCI+) $[M\text{-}Boc+H]^+$ 242,0; Rt: 2,8 minutos.

[00355] Paso 4: Se agregó HBTU (0,033 g, 0,086 mmol) a una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,025 g, 0,086 mmol), ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (0,029 g, 0,086 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,26 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche (16 horas), después de lo cual fue diluida con Na_2CO_3 2 M y extraída con DCM. Los extractos fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados. El crudo fue sometido a cromatografía instantánea en Biotage 12S (aproximadamente 100 ml 3:1 DCM:EA enjuagado para eluir DIEA, después 1:3 DCM:EA producto eluido) para obtener (R)-tert-butil-4-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentan-2-ilcarbamato (0,044 g, 95% de rendimiento) como un residuo. LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 542,2; Rt: 2,94 minutos.

[00356] Paso 5: Se agreró HCl 4M/dioxano (0,609 ml, 2,43 mmol) a una solución de (R)-tert-butil-4-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentan-2-ilcarbamato (0,044 g, 0,0812 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 días, después de lo cual, fue concentrada hasta sequedad. El residuo resultante fue disuelto en el mínimo de MeOH y el producto fue triturado mediante la adición de éter. Los sólidos fueron aislados mediante filtrado a través de papel filtro de membrana cuantitativa con presión de nitrógeno, enjuagados con éter, y secados al vacío para obtener diclorhidrato de (R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona (0,035 g, 83,7% de rendimiento) como un polvo de color blanco. LCMS (APCI+) m/z 442 $[M+H]^+$. 1:1 mezcla de diastereómeros.

[00357] ^{1}H RMN (D_2O): 8,31 (1H, app d, J 9,1 Hz), 7,31-7,18 (4H, m), 4,12-3,36 (10H, m), 3,23-3,16 (1H, m), 3,02-2,92 (1H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J 14,9 y 8,6 Hz), 2,27-2,20 (1H, m), 1,88-1,83 (1H, m), 1,73 (1H, t, J 10,5 Hz), 1,23 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,05 (1H, t, J 7,1 Hz), 0,99-0,93 (3H, dos d, J 7,1 y 7,1 Hz). LCMS: 442,2.

Ejemplo 31

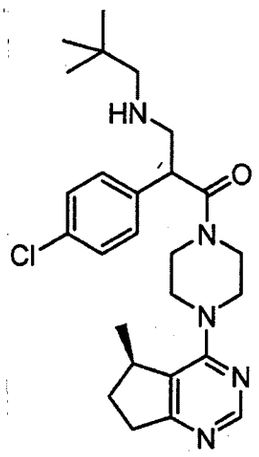


2 HCl

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

[00358] LCMS: 444,2.

Ejemplo 32

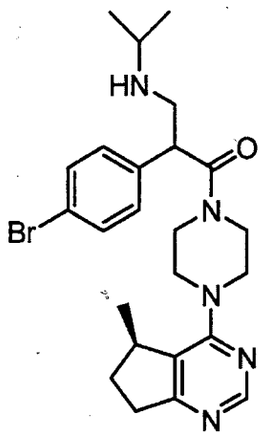


2 HCl

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

[00359] LCMS: 470,2.

Ejemplo 33

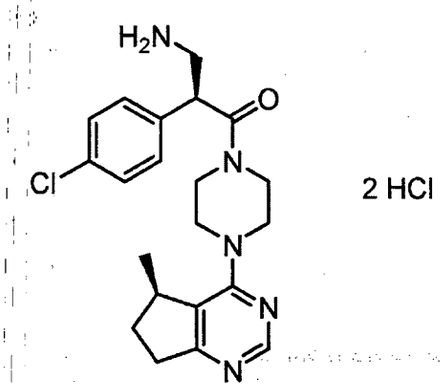


2 HCl

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

[00360] ^{1}H RMN (D_2O): 8,31 (1H, app d, J 10,4 Hz), 7,52-7,49 (2H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 4,31-4,27 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 4,00-3,07 (12H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 1,73 (1H, t, J 10,1 Hz), 1,21-1,15 (6H, m), 0,99-0,93 (3H, dos d, J 6,5 y 6,9 Hz). LCMS: 486,2.

Ejemplo 34



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

[00361] Paso 1: Se disolvió tert-butil-2,4-dimetoxibencilcarbamato (3,96 g, 14,8 mmol) en THF (74 ml) y se refrigeró a -78 °C. Se agregó a gotas butil litio (7,44 ml, 16,3 mmol) a la solución durante un período de cinco minutos para obtener una solución de color amarillo pálido. Se permitió la agitación de la solución fue durante 15 minutos antes de agregar a gotas cloro(metoxi)metano (1,35 ml, 17,8 mmol) (puro). La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C durante 10 minutos y permitida de calentar lentamente a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío para obtener un gel de color amarillo, el cual fue particionado entre una solución de NH_4Cl semi-saturada y éter. La porción acuosa fue extraída una vez y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción acuosa fue lavada con agua, después salmuera, separada, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada al vacío. ^1H RMN soporta el, casi puro deseado (>90%) tert-butil-2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato (4.81 g, 104% rendimiento como un aceite de color amarillo pálido el cual fue usado sin purificación.

[00362] Paso 2: 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 refrigeró a -78 °C. Se agregó una solución de $TiCl_4$ 1 M en tolueno (11,4 ml, 11,4 mmol) a la solución siguido por DIEA (1,66 ml, 9,55 mmol) para obtener una reacción de color púrpura oscura. Esta fue agitada durante 15 minutos, y después se agregó a gotas tert-butil-2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato (3,40 g, 10,9 mmol) como una solución en DCM (10 ml). Se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante 15 minutos a -78 °C y después permitida de calentar a -18 °C en una baño de salmuera helada durante una hora. Esta reacción fue permitida de calentar lentamente a 0 °C durante un período de 2,5 horas y después extinguida con la adición de una solución de NH_4Cl saturada (100 ml). Las capas fueron separadas, y la porción orgánica fue extraída una vez con DCM. Las porciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas al vacío para obtener un aceite de color amarillo. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, sometido a elución con 4:1 de hexanos:etilacetato) para obtener el material puro como un aceite incoloro, tert-butil-(S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(2,4-dimetoxibencil)carbamato (4,07 g, 73,5% de rendimiento). Se disolvió el tert-butil-(S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(2,4-dimetoxibencil)carbamato (680 mg, 1,12 mmol) en DCM (10,6 ml) y agua (560 µl; 19:1 DCM:agua) a la temperatura ambiente. La solución fue tratada con DDQ (380 mg, 1,67 mmol) y se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante un día para obtener la reacción completada mediante análisis de TLC y LCMS. La reacción fue diluida con DCM y lavada dos veces con una solución de $NaHCO_3$ semi-saturada. La porción orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y

concentrada al vacío para obtener un aceite de color amarillo naranja. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, sometido a elución con 9:1 de hexanos:etilacetato) para obtener una mezcla del subproducto de aldehído y tert-butil-(S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato (no separable) como un aceite de color amarillo pálido (729 mg de masa combinada). LCMS (APCI+) m/z 359,1 $[M\text{-}BOC+H]^+$.

[00363] Paso 3: Se agregó H_2O_2 al 35% (0,240 ml, 2,91 mmol) a una solución de $LiOH\text{-}H_2O$ (0,0978 g, 2,33 mmol) en 2:1 de $THF:H_2O$ (33 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 35 minutos y después refrigerada a 0 °C. Una solución conteniendo una mezcla de tert-butil-(S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolizin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato (0,535 g, 1,17 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,194 g, 1,17 mmol) en THF (7 ml) se agregó a gotas mediante embudo de adición. La mezcla de reacción fue colocada en un baño de hielo para calentar lentamente la mezcla de reacción y fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces refrigerada a 0 °C y se agregó a la mezcla Na_2SO_3 1 M (7 ml). La mezcla fue agitada durante 5 minutos y después fue calentada a la temperatura ambiente mientras fue agitada durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue entonces transferida a un embudo separador y lavada con éter (3 x). La capa acuosa fue acidificada con $KHSO_4$ (s), y la mezcla fue extraída con DCM (2 x). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para obtener el ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 94,2% de rendimiento) como un residuo de color blanco. LCMS (APCI+) m/z 200 $[M\text{-}BOC+H]^+$.

[00364] Paso 4: Se agregó HCl 4 M/dioxano (5,49 ml, 22,0 mmol) a una solución de ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 1,10 mmol) en 2:1 de dioxano:DCM (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche (16 horas), después de lo cual fue concentrada hasta 1/3 de volumen. La mezcla turbia resultante fue diluida con éter, y la mezcla fue concentrada nuevamente hasta 1/3 de volumen. La mezcla fue diluida nuevamente con éter (20 ml) y los sólidos fueron aislados mediante filtrado a través de un embudo de frita de grado medio con presión de nitrógeno. Los sólidos fueron enjuagados con éter (5 x 10 ml), secados bajo presión de nitrógeno, y secados al vacío para obtener el clorhidrato del ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 76,8% de rendimiento) como un polvo de color blanco. HPLC >99 % área pura. LC/MS (APCI+) m/z 200.

[00365] Paso 5: Se agregó Boc2O (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 10:1 de MeCN:H_2O (7,7 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente (12 horas), después de lo cual el MeCN fue removido en un evaporador rotatorio. La mezcla fue diluida con agua y lavada con éter (2 veces). La capa acuosa fue acidificada con $KHSO_4$(s). La mezcla fue extraída con DCM, y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para obtener el ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,229 g, 90,6% de rendimiento) como una espuma. HPLC >99 % área pura. LCMS (APCI+) m/z 200 $[M\text{-}BOC+H]^+$.

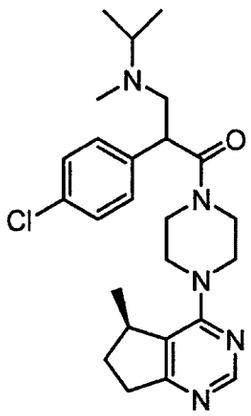
[00366] Paso 6: Se agregó HBTU (0,033 g, 0,086 mmol) a una solución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

(0,025 g, 0,086 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,026 g, 0,086 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,26 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 90 minutos. Se agregó Na_2CO_3 2 M, y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue sometido a cromatografía instantánea Biotage 12S (aproximadamente 100 ml; 4:1 DCM:EA enjuagado para eluir DIEA, después 1:9 DCM:EA producto eluido) para obtener tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (0,043 g, 100% de rendimiento) como un residuo de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 500,1 $[M+H]^+$; Rf: 2,68.

[00367] Paso 7: Se agregó HCl 4 M/dioxano (0,860 ml, 3,44 mmol) a una solución de tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (0,043 g, 0,0860 mmol) en dioxano (1,2 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche (16 horas), después de lo cual fue concentrada y secada sobre línea de alto vacío. El residuo resultante fue disuelto en el mínimo de MeOH, y el producto fue triturado mediante la adición de éter. Los sólidos resultantes fueron aislados mediante filtrado a través de un papel filtro de membrana cuantitativa de filtro Varian con presión de nitrógeno, enjuagados con éter, secados con presión de nitrógeno, y además secados al vacío para obtener diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (0,032 g, 78,7% de rendimiento) como un polvo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 400 $[M+H]^+$.

[00368] ^{1}H RMN (D_2O): 8,30 (1H, s), 7,37 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,23 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,30 (1H, t, J 6,2 Hz), 4,12-4,05 (1H, m), 3,90-3,60 (3H, m), 3,55-3,23 (9H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,86-2,79 (1H, m), 2,28-2,18 (1H, m), 1,73 (1H, t, J 10,7 Hz), 0,94 (3H, d, J 6,5 Hz). LCMS: 400,2.

Ejemplo 35

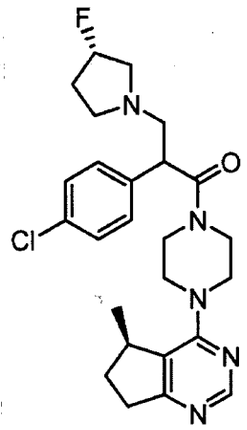


2 HCl

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

[00369] LCMS: 456,2

Ejemplo 36

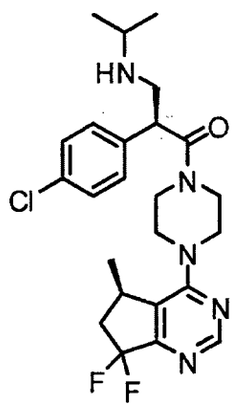


2 HCl

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

[00370] LCMS: 472,2

Ejemplo 37



2HCl

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

[00371] Paso 1: A una solución a 0 °C de (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,0 g, 3,14 mmol) en 20 ml de $CHCl_3$ bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron varias porciones sólidas de mCPBA al 77% máximo (1,27 g, 5,65 mmol). La mezcla de reacciòn fue agitada durante 10 minutos, calentada a la temperatura ambiente, y agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C, y se agregó en porciones más mCPBA al 77% máximo (0,4 equivalente). La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiente y agitada durante otras 15 horas, después de lo cual fue refrigerada a 0 °C. Una solución de $Na_2S_2O_3$ (0,999 g, 9,42 mmol) en 8 ml de H_2O se agregó lentamente mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos, después fue extraída con $CHCl_3$ (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados a través de Celite y después concentrados al vacío para obtener (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il-1-óxido)piperazin-1-carboxilato como una espuma de color marrón, la cual fue usada inmediantamente sin purificación. Se disolvió el (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il-1-óxido)piperazin-1-carboxilato en anhídrido acético (5,92 ml, 62,8 mmol) y la solución fue calentada a 90 °C y agitada durante 2 horas. La mezcla de reacción fue entonces enfriada a la temperatura ambiente, el exceso de anhídrido acético fue removido al vacío y el aceite resultante fue disuelto en DCM y vertido lentamente en una solución agitada de Na_2CO_3 helado saturado. La mezcla fue extraída con DCM (2 x 100 ml) y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío para obtener (R)-tert-butil-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

carboxilato (1,11 g, 93,9% de rendimiento) como una espuma de color marrón. MS (APCI+) m/z 377 $[M+H]^+$, el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación.

[00372] Paso 2: A una solución de (R)-tert-butil-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,16 g, 3,08 mmol) en 12 ml de THF se agregó LiOH 3 M (2,57 ml, 7,70 mmol) y 3 ml de H_2O. La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 15 horas, después de lo cual se agregó H_2O, y la mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados al vacío. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (Biotage 40S) primero con un gradiente de 1:1 hasta 1:6 de DCM:EtOAc, seguido por 20:1 de DCM:MeOH para obtener (R)-tert-butil-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,556 g, 54,0% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereómeros como una espuma de color marrón. MS (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$.

[00373] Paso 3: A una solución a -78 °C de cloruro de oxalilo (0,203 ml, 2,33 mmol) en 10 ml de DCM, se agregó a gotas mediante un jeringa una solución de DMSO (0,330 ml, 4,66 mmol) en 3 ml de DCM. La mezcla de reacción fue agitada durante 35 minutos, después una solución de (R)-tert-butil-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,556 g, 1,66 mmol) en 5 ml de DCM se agregó lentamente mediante una jeringa. La mezcla de reacción fue agitada durante otra hora a -78 °C, después de lo cual se agregó TEA puro (1,09 ml, 7,81 mmol). La mezcla de reacción fue entonces permitida de calentar a la temperatura ambiente, fue agitada durante 30 minutos, y se agregó H_2O. La mezcla fue extraída con DCM (3 x 75 ml) y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y

concentrados al vacío. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (Biotage 40M): la columna fue enjuagada con aproximadamente 300 ml de 4:1 de DCM:EtOAc, después un gradiente de 1:4 de DCM:EtOAc para obtener (R)-tert-butil-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,440 g, 79,6% de rendimiento) como una espuma de color marrón. MS (APCI+) m/z 333 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,74-3,48 (m, 7H), 2,96 (dd, J = 19,6, 7,3 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 19,6, 1,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00374] Paso 4: (La reacción se puso en marcha en un botella plástica de 20 ml): A una solución de (R)-tert-butil-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,250 g, 0,752 mmol) en 5 ml de DCM se agregó DAST (0,795 ml, 6,02 mmol). La mezcla de reacción fue tapada y agitada a la temperatura ambiente durante 45 horas, después de lo cual fue vertida en $NaHCO_3$ helado saturado. La mezcla fue extraída con DCM (2 x 40 ml), y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (Biotage 40S) sometido a elución con 6:1 hasta 3:1 de hexanos:EtOAc para obtener (R)-tert-butil-4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,092 g, 34,5% de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS (APCI+) m/z 355 $[M+H]^+$.

[00375] Paso 5: A una solución de (R)-tert-butil-4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,092 g, 0,260 mmol) en 2 ml de dioxano, se agregó HCl 4 M/dioxano (2,27 ml, 9,09 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual

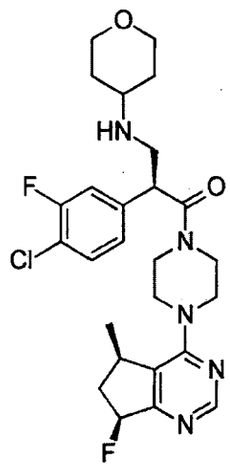
fue concentrada hasta sequedad y secada al vacío para obtener diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,079 g, 93,0% de rendimiento) como un polvo de color amarillo pálido. MS (APCI+) m/z 255 [M +H]$^+$.

[00376] Paso 6: A una solución de diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,015 g, 0,046 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,016 g, 0,046 mmol) y DIEA (0,024 ml, 0,14 mmol) en 1,7 ml de DCM, se agregó HBTU (0,017 g, 0,046 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 horas, después de lo cual se agregó Na_2CO_3 2 M. La mezcla fue extraída con DCM, y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (Biotage 12S) mediante un primer enjuague con aproximadamente 120 ml de 5:1 de DCM:EA, después un gradiente 1:1 de DCM:EA para obtener tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (0,018 g, 68% de rendimiento) como una espuma de color blanco. MS (APCI+) m/z 578 [M +H]$^+$.

[00377] Paso 7: A una solución de tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato (0,018 g, 0,0311 mmol) en 0,8 ml de dioxano, se agregó HCl 4 M/dioxano (0,545 ml, 2,18 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual fue concentrada hasta sequedad. Los sólidos resultantes fueron disueltos en el mínimo de MeOH, y el producto fue triturado mediante la adición de éter. Los sólidos resultantes fueron aislados mediante

filtrado a través de un papel filtro de nylon de 0,2 µm con presión de nitrógeno, enjuagados con éter y secados al vacío para obtener diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (0,011 g, 64,1% de rendimiento) como un polvo de color blanco. MS (APCI+) m/z 478 $[M+H]^+$. ^1H RMN (D_2O) δ 8,28 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,58-3,28 (m, 8H), 3,19 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,18 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 6H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 38



(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-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

[00378] Paso 1: Se refirgeró etilpulegenato (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) a -78 °C usando un baño de isopropanol - hielo seco. Esta mezcla fue sometida a

285

ozonólisis hasta que la reacción se tornó de un color púrpura. En este punto, la generación de ozono cesó, y la mezcla de reacción fue removida del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la reacción hasta que la reacción se tornó de color amarillo. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, y el residuo resultante fue disuelto en ácido acético glacial (400 ml). La solución fue refrigerada a 0 °C y se agregó en porciones de polvo de Zn (65 g, 993 mmol) durante 30 minutos. Se permitió la agitación de la reacción durante 2 horas, en cuyo punto, la mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de celite para remover el polvo de zinc. El ácido acético fue neutralizado hasta un pH de 7 con NaOH acuoso y $NaHCO_3$ y extraído con éter (3 x 800 ml). Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas para obtener (2R)-etil-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato como un líquido de color marrón (107 g, 95%).

[00379] Paso 2: Se agregó acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) a una solución de (R)-etil-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2 L). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después de lo cual fue completada como se apreció mediante TLC y HPLC. La mezcla de reacción fue concentrada para remover el MeOH. El residuo resultante fue disuelto en DCM, lavado dos veces con H_2O, una vez con salmuera, secado (Na_2SO_4), filtrado, y concentrado para obtener (R)-etil-2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato (102 g, 97% de rendimiento) como un aceite de color naranja. LC/MS (APCI+) m/z 170 $[M+H]^+$.

[00380] Paso 3: Una solución que contiene (R)-etil-2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato (161,61 g, 955,024 mmol) y formato de amonio

(90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) fue calentada a una temperatura interna de 150 °C y agitada durante 17 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y transferida a un frasco extraído de 2 L individual. El exceso de formamidina fue removido mediante destilación en alto vacío. Una vez que la formamidina se terminó de remover, se disolvió el aceite remanente en elmismo recipiente en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). Las porciones acuosas combinadas fueron extraídas con DCM (1 x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados. El aceite de color marrón resultante fue disuelto en un mínimo de DCM, y esta solución fue agregada usando un embudo separador a una solución agitada de éter (aproximadamente 5 volúmenes de éter vs. solución de DCM). Esto causó la formación de algún precipitado de color marrón. Este precipitado de color marrón fue removido mediante filtrado a través de un embudo de frita de grado medio, el cual fue enjuagado con éter y descartado. El filtrado fue concentrado. La trituración de éter fue repetida dos veces más y después se secó en linea de alto vacío para obtener (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, 65,00% de rendimiento) como un sólido pastoso de color amarillo marrón. LC/MS (APCI+) m/z 149,2.

[00381] Paso 4: Se agregó $POCl_3$ puro (463,9 ml, 5067 mmol) lentamente mediante un embudo de adición a 0 °C a una solución de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmol) en DCE (1,2 L). Después que la adición fue completada, la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiente y después calentada a reflujo mientras fue agitada sometida a reflujo durante 70 minutos, después de lo cual, la reacción fue completada mediante HPLC. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y el exceso de $POCl_3$ fue extinguido en 4

porciones. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo separador y vertida en un vaso de laboratorio conteniendo hielo y solución de $NaHCO_3$ saturado refrigerado en un baño de hielo. Una vez que la adición de cada porción de la mezcla de reacción fue completada, la mezcla extinguida es agitada durante 30 minutos para asegurar la destrucción completa de $POCl_3$ antes de transferirlo a un embudo separador. La mezcla fue transferida a un embudo separador y extraída con DCM (2 x). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (1 kg de gel de sílice en suspensión en 9:1 hexano:etilacetato en un embudo de frita de 3 L, la sílice se asentó bajo vacío). El crudo fue cargado con una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto fue sometido a elución usando frascos de brazo lateral de 1L con vacío. Se sometieron primero a elución los subproductos Rf, después (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, 61,09% de rendimiento) como un aceite de color marrón. Se agregaron trietilamina (93,0 ml, 534 mmol) y tert-butil-piperazin-1-carboxilato (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 fue calentada a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno y agitada durante la noche (17 horas). La mezcla de reacción fue concentrada en un evaporador rotativo. El aceite resultante fue disuelto en DCM, depurado con H_2O, secado (Na_2SO_4), filtrado y concentrado. El aceite de color marrón resultante fue purificado sobre gel de sílice, sometido a elución primero con 2:1 de hexanos:etilacetato hasta que el producto se eluyó limpiamente, después un gradiente 1:1 hasta 1:5 de DCM:etilacetato para obtener (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

il)piperazin-1-carboxilato (42,0 g, 74,1% de rendimiento) como un polvo de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 319,1 $[M+H]^+$.

[00382] Paso 5: Se agregó MCPBA sólido al 77% máximo (23,9 g, 107 mmol) en porciones a 0 °C a una solución de (R)-tert-butil-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (20,0 g, 62,8 mmol) en $CHCl_3$ (310 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos y después calentada a la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 90 minutos. El HPLC se vio similar después de 7,5 horas. La mezcla de reacción fue refrigerada a 0 °C. Se agregó $NaHCO_3$ (13,2 g, 157 mmol) y m-CPBA (0,5 equivalentes) a la mezcla de reacción, y fue agitada durante la noche (14 horas). La mezcla de reacción fue refrigerada a 0 °C y se agregó a gotas una solución de $Na_2S_2O_3$ (29,8 g, 188 mmol) en H_2O (50 ml) mediante un embudo de adición. Se agregó una solución de Na_2CO_3 (24,6 g, 232 mmol) en H_2O (70 ml) a gotas mediante un embudo de adición (la mezcla se tornó homogenea). La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos, y la mezcla fue extraída con $CHCl_3$ (3 x 150 ml). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados para obtener el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 $[M+H]^+$.

[00383] Paso 6: Se agregó Ac2O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido del Paso 5 (21,0 g, 62,8 mmol). La mezcla de reacción fue calentada bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de arena a 90 °C y agitada durante 100 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético fue removido mediante evaporación rotatoria. El aceite resultante fue disuelto en DCM, el cual fue entonces vertido cuidadosamente en Na_2CO_3 saturado helado. La mezcla fue extraída con DCM, y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para

obtener (5R)-tert-butil-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (23,6 g, 100%) como una espuma de color marrón. LC/MS (APCI+) m/z 377,1 $[M+H]^+$.

[00384] Paso 7: Se agregó $LiOH-H_2O$ (6,577 g, 156,7 mmol) a 0 °C a una solución de (5R)-tert-butil-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (23,6 g, 62,69 mmol) en 2:1 de THF:H_2O (320 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos y después calentada a la temperatura ambiente. El LC/MS se vio similar a las 3 horas y 4,5 horas. La mezcla de reacción fue refrigerada a 0 °C y se agregó NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos, y la mayor parte del THF fue removido mediante evaporación rotaroria. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 250 ml) y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue sometido a cromatografía flash en Biotage 65M: 4:1 de DCM:etilacetato, después un gradiente 1:1 hasta 1:4 DCM:etilacetato. Una vez que el producto se sometió a elución, entonces el etilacetato se enjuagó a través de columna, después DCM:MeOH 30:1 eluyó el resto del producto (8,83 g), las fracciones mezcladas se sometieron a nueva cromatografía flash con Biotage 40M usando las mismas condiciones para obtener otros 2,99 g, el cual entregó un rendimiento combinado de (5R)-tert-butil-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-hidroxi-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (11,82 g, 56,38% de rendimiento) como una espuma de color marrón. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 $[M+H]^+$.

[00385] Paso 8: Una solución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 ml) fue agregada a gotas mediante un embudo de adición a -78 °C, a una solución de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción fue

agitada durante 35 minutos. Una solución de (5R)-tert-butil-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-hidroxi-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (80 ml) se agregó lentamente mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción fue agitada durante otra hora a -78 °C, después de lo cual se agregó Net_3 puro (18,0 ml, 129 mmol). La mezcla de reacción fue entonces permitida de calentar a la temperatura ambiente, fue agitada durante 30 minutos y después se agregó H_2O. La mezcla fue extraída con DCM (3 x 200 ml) y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (Biotage 65M): la columna fue enjuagada con aproximadamente 800 ml 4:1 DCM:EtOAc, después con gradiente 1:1 DCM:etilacetato hasta la elución del producto, después 1:4 DCM:EtOAc producto eluido para obtener (R)-tert-butil-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (7,5 g, 82,3% de rendimiento) como una espuma de color marrón. La espuma fue concentrada (3 x) de DCM:hexanos, el cual entregó una espuma de color marrón muy claro. HPLC >95% área. LC/MS (APCI+) m/z 333 $[M+H]^+$.

[00386] Paso 9: Se agregaron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol) (desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de usar) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmol) (desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de usar) a una solución de (R)-tert-butil-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de usar). La mezcla de reacción fue gitada durante 5 minutos y después se agregó un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La mezcla de reacción fue agitada bajo presión de nitrógeno positiva durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción fue

concentrada hasta sequedad y secada sobre alto vacío. ^{1}H RMN del crudo se vio similar a 85% de diastereoselectividad. El crudo fue sometido a cromatografía flash en Biotage 65M (cargado con DCM:etilacetato 1:1, 500 mL enjuagado, después DCM:etilacetato 1:4 hasta que el producto (segunda proyección), después gradiente a etilacetato puro, después DCM:MeOH 25:1 eluyó el resto del producto. Las fracciones fueron combinadas y concentradas en un evaporador rotatorio. El residuo fue concentrado nuevamente de DCM/hexanos para obtener una mezcla de tert-butil-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (mayor) y tert-butil-4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin 1-carboxilato (menor) (0,35 g, 95,3% de rendimiento) como una espuma de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) mostró 88% de diastereoselectividad mediante la integración de carbinolmetino.

[00387] Paso 10: Se agregó cloruro de 4-nitrobenzoilo (4,27 g, 23,0 mmol) a 0 °C a una solución de tert-butil-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (7,0 g, 20,9 mmol) y trietiamina (4,38 ml, 31,4 mmol) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se agregó $NaHCO_3$ saturado. La mezcla fue agitada durante 10 minutos y después extraída con DCM. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue sometido a cromatografía instantánea en Biotage 65M (hexanos:metilacetato 3:1 se cargó crudo, después hexanos:etilacetato 2:1 eluyó tert-butil-4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato y unas pocas fracciones mezcladas. Después se sometió el tert-butil-4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-

nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-cilcopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato a elución usando hexanos:etilacetato 1:2. Las fracciones con el producto fueron concentradas mediante evaporación rotatoria para obtener tert-butil-4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-cilcopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (8,55 g, 84,5% de rendimiento) como una espuma de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 484 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$) mostró un diastereómero individual). Las fracciones con otros diastereómeros fueron concentradas mediante evaporación rotatoria para obtener tert-butil-4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-cilcopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,356 g, 3,52% de rendimiento) como una espuma de color marrón. LC/MS (APCI+) m/z 484 $[M+H]^+$.

[00388] Paso 11: Se agregó $LiOH-H_2O$ (0,499 g, 11,9 mmol) a una solución a 0 °C de tert-butil-4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-cilcopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,30 g, 4,76 mmol) en 2:1 THF:H_2O (40 ml). La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiente y agitada durante 1 hora. El THF fue removido mediante evaporación rotatoria, y se agregó $NaHCO_3$ saturado. La mezcla fue extraída con etilacetato. Los extractos combinados fueron lavados con $NaHCO_3$ saturado (1 x), secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados para obtener tert-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,59 g, 100,0% de rendimiento) como una espuma de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$. El tert-butil 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato fue preparado usando un método análogo.

[00389] Paso 12: Se disolvió el tert-butil 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,190 g, 3,558 mmol) en cloruro de metileno (55 ml) y se refrigeró a -20 °C. La solución fue tratada con DAST (1,410 ml, 10,68 mmol) y agitada a -20 °C durante 1 hora. La mezcla de reaccion fue extinguida con hielo y después calentada a la temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con NH_4Cl saturado y separada. La fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno (2 x), y las sustancias orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas con un aceite oscuro. Este aceite fue sometido a cromatografía sobre SiO_2 (Biotage 40S, cargado con cloruro de metileno) después sometido a elución con MeOH al 2,5%/DCM, después MeOH al 3,5%/DCM. Las fracciones mezcladas fueron concentradas, y el material fue sometido a cromatografía nuevamente sobre SiO_2 (Biotage 40S, cargado con DCM) y sometido a elución con 2 hexano/EtOAc. El producto fue recolectado como un aceite oscuro para obtener tert-butil 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,725 g, 61%). LC/MS (APCI+) m/z 337,0 $[M+H]^+$; Rf: 3,13 minutos.

[00390] Paso 13: Se disolvió tert-butil 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,725 g, 2,155 mmol) en dioxano (5 ml) y se refrigeró a 0 °C. Una solución de HCl en dioxano (13,47 ml, 53,88 mmol; 4 M) se agregó a gotas. La mezcla de reacción fue permitida de calentar a la temperatura ambiente y fue agitada durante 16 horas. Un precipitado de color blanco se formó después de aproximadamente 8 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, sometida a suspensión nuevamente en MeOH, y concentrada nuevamente (3 x). El

residuo fue disuelto en MeOH (aproximadamente 2 a 3 ml) y se agregó a gotas a un frasco agitado rápidamente conteniendo éter (80 ml). El sólido de color blanco fue filtrado a través de una capa de gas de nitrógeno y secada bajo gas de nitrógeno para obtener diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina como un sólido de color blanco (555 mg, 83%). LC/MS (ESI+) m/z 237,2 $[M+H]^+$; Rf: 1,70 minutos.

[00391] Paso 14: Se agregó HBTU (0,153 g, 0,404 mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,125 g, 0,404 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (0,128 g, 0,404 mmol) y DIEA (0,225 ml, 1,29 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, después de lo cual se agregó Na_2CO_3 2 M. La mezcla fue extraída con DCM, y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue purificado sobre gel de sílice (Biotage 40S, 200 ml, 5:1 DCM:EA enjuagado para eluir DIEA, después con gradiente 1:4 DCM:EA producto eluido) para obtener tert-butil-(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (0,210 g, 0,392 mmol, 96,9% de rendimiento) como un residuo ceroso de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 536 $[M+H]^+$.

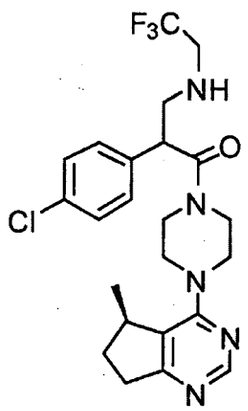
[00392] Paso 15: Se agregó HCl 4 M/dioxano (2,46 ml, 9,85 mmol) a una solución de tert-butil-(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (0,263 g, 0,492 mmol) en dioxano (3 ml) y DCM (2 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la

temperatura ambiente durante 13 horas y después concentrada hasta sequedad. El residuo fue disuelto en el mínimo de MeOH y la solución se agregó gora a gota a éter, bajo agitación vigorosa (40 ml), el cual causó que se formara un precipitado fino. Los sólidos fueron aislados mediante filtrado a través de un embudo de frita de grado medio con presión de nitrógeno, enjuagado con éter, secado bajo presión de nitrógeno, y además secado al vacío para obtener diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (0,224 g, 0,442 mmol, 89,7% de rendimiento) como un polvo de color amarillo pálido. LC/MS (APCI+) m/z 434 $[M+H]^+$.

[00393] Paso 16: Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,03764 g, 0,1776 mmol) a una solución ligeramente turbia de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (0,060 g, 0,1184 mmol), dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,1093 ml, 1,184 mmol) y DIEA (0,06186 ml, 0,3551 mmol) en DCE (1 ml) y DMF (0,4 ml). Después de 1 hora, se agregaron otros 3 equivalentes de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona y 2 equivalentes de $NaBH(OAc)_3$. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Se agregó otro equivalente de $Na(OAc)_3BH$, y la mezcla de reacción fue agitada durante otras 3 horas. Se agregó $NaHCO_3$ saturado y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue sometido a cromatografía flash sobre sílice (Biotage 12M, 20:1 DCM:MeOH compuesto cargado y 150 ml de lavado para eluir el DIEA; entonces 9:1 DCM:MeOH producto eluido). Las fracciones con el producto fueron concentradas, y el residuo fue disuelto en 1:1 de DCM:éter (1,5 ml). Ee agregó un exceso de HCl 2 M/éter, el cual originó la

precipitación. La mezcla fue agitada durante 5 minutos, después fue concentrada y secada en una línea de alto vacío. Los sólidos fueron puestos en suspensión en éter y aislados mediante filtrado a través de un disco filtrante de nylon de 20 µm con presión de nitrógeno, enjuagados con éter, secados con presión de nitrógeno y secados al vacío para obtener diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-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 (0,035 g, 0,05923 mmol, 50,03% de rendimiento) como un polvo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 518.

Ejemplo 39



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

[00394] Paso 1: Una solución de ácido 2-(4-clorofenil)acético (20,0 g, 117 mmol) en metanol seco (235 ml) fue tratada con 5 gotas de H_2SO_4 concentrado (cat.) a la

temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante la noche hasta ser completada y fue concentrada al vacío hasta aproximadamente 40 ml. El concentrado fue particionado entre éter y una solución de $NaHCO_3$ semi saturada. La porción acuosa fue retroextraída una vez con éter, y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con agua, después salmuera, secada sobre $MgSO_4$, y concentrada al vacío. El material fue colocado bajo alto vacío durante una hora para obtener el metil-2-(4-clorofenil)acetato puro como un aceite de color amarillo pálido (19,8 g, 92%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

[00395] Paso 2: Se agregó n-BuLi (1,60 M 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 fue agitada a 0 °C durante 30 minutos y después refrigerada a -78 °C. Se agregó una solución de metil-2-(4-clorofenil)acetato (10,0 g, 54,2 mmol) en THF (10 ml) a la solución a -78 °C de LDA mediante una jeringa, la cual fue entonces agitada durante 45 minutos. El tert-butilbromoacetato puro (9,60 ml, 65,0 mmol) se agregó mediante una jeringa, y la reacción fue agitada durante 15 minutos a -78 °C. El baño fue removido y la reacción fue permitida de calentar a la temperatura ambiente. Despues de un agitado adicional durante 5 horas, la mezcla de reacción fue extinguida con solución de NH_4Cl saturada y los solventes fueron removidos al vacío. La mezcla aceitosa fue extraída con etilacetato, y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío. El aceite crudo fue purificado sobre gel de sílice (95:5 hexanos:EtOAc) para obtener 4-tert-butil-1-metil-2-(4-clorofenil)succinato como un aceite de color amarillo pálido (14,3 g, 88%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

[00396] Paso 3: Una solución de 4-tert-butil-1-metil-2-(4-clorofenil)succinato (14,3 g, 47,7 mmol) en DCM (75 ml) fue tratada con TFA puro (75 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante cinco horas hasta ser completada, después de lo cual la mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío durante la noche para obtener un sólido de color blanco. El sólido fue puesto en suspensión en tolueno (160 ml), refrigerado a 0 °C y tratado sucesivamente con azida de difenilfosforilo (11,2 ml, 52,1 mmol) y trietilamino (13,2 ml, 94,7 mmol). La mezcla de reacción (homogénea) fue permitida de calentar a la temperatura ambiente y agitada durante cuantro horas hasta ser completada. La solución fue extinguida con solución de ácido cítrico al 1% y extraída con EtOAc (3 x). Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas al vacío para obtener un aceite de color marrón ligero. La azida cruda fue disuelta en tert-butanol (160 ml), tratada con $SnCl_4$ puro (solución 1,0 M, 2,37 ml, 2,37 mmol) y calentada cuidadosamente a 90 °C con evolución de nitrógeno. La mezcla fue agitada a 90 °C durante 2,5 horas y enfriada a la temperatura ambiente. La solución fue extinguida con solución de $NaHCO_3$ saturada y después concentrada. La mezcla aceitosa fue extraída con EtOAc (3 x) y las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado sobre gel de sílice (4:1 hexanos:EtOAc) para obtener el metil-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato como un aceite de color amarillo pálido (11,7 g, 79%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

[00397] Paso 4: Una solución de metil-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato (451 mg, 1,44 mmol) en dioxano (6,0 ml) fue tratada con HCl 4 M en dioxano (aproximadamente 6,0 ml, 23,0 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante 18 horas hasta ser completada, después de lo cual la mezcla de reacción fue diluida con éter para obtener un precipitado. La suspención fue filtrada bajo atmósfera de nitrógeno para obtener un sólido de color blanco, el cual fue depurado con éter. El sólido fue secado bajo vacío para obtener el clorhidrato de metil-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato como un sólido de color blanco (321 mg, 89%). LCMS (APCI+) m/z 214,0 $[M+H]^+$.

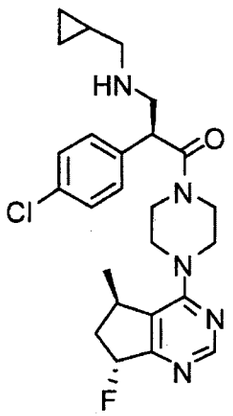
[00398] Paso 5: Una solución de clorhidrato de metil-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato (215 mg, 0,86 mmol) en 1:1 de THF:DMF (3,0 ml) fue tratada con DIEA (389 µl, 2,23 mmol) a la temperatura ambiente. Se agregó triflato de trifluoroetilo (299 mg, 1,29 mmol) a la mezcla, y la reacción fue agitada durante 20 horas hasta ser completada. La mezcla fue separada entre etilacetato y diluida con solución de $NaHCO_3$. La porción acuosa fue extraída dos veces, y las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3 veces). La porción orgánica fue lavada con salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice eluído con 4:1 hexanos:etilacetato, Rf = 0,18) para obtener el metil-2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato puro (235 mg, 93%) como un aceite incoloro. LCMS (APCI+) m/z 296,0 $[M+H]^+$.

[00399] Paso 6: Una solución de metil-2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino) propanoato (235 mg, 0,795 mmol) en THF (3,0 ml) fue tratada con KOTMS (153 mg, 1,19 mmol) a la temperatura ambiente. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante 18 horas hasta ser completada, y la mezcla fue diluida con éter. El precipitado resultante fue aislado mediante filtrado y colocado bajo alto vacío durante dos horas para obtener el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (299 mg, 118%, sales en exceso) como un sólido de color blanco. LCMS (APCI+) m/z 282,0 $[M+H]^+$.

[00400] Paso 7: El diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30 mg, 103 μmol) y ácido (33,0 mg, 103 mmol) fueron disueltos/puestos en suspensión en DMF (1,0 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla fue tratada con DIEA (38 μl, 216 μmol) y HBTU (43 mg, 113 μmol), respectivamente. Se permitió la agitación de la mezcla durante la noche hasta ser completada mediante análisis LCMS del crudo. La mezcla de reacción fue particionada entre etilacetato y agua. La porción acuosa fue extraída con etilacetato (2 x), y las porciones orgánicas fueron combinadas. La porción orgánica fue lavada con agua (3 x), después salmuera, separada, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice sometida a elución con MeOH al 4% en etilacetato, Rf = 0,17) para obtener la amida pura como un aceite incoloro (28 mg, 56%). El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de éter y tratada con un exceso de HCl en éter. La suspensión resultante de la sal fue concentrada al vacío después secada bajo presión reducida durante la noche para obtener diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-

3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propan-1-ona (28 mg, 56%) como un polvo de color blanco. LCMS (APCI+) m/z 482,3 $[M+H]^+$; Rf: 3,19 minutos.

Ejemplo 40



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

[00401] Paso 1: Se disolvió tert-butil-4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,843 g, 2,521 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) y se refrigeró a -20 °C. La solución fue tratada con DAST (0,9992 ml, 7,562 mmol) y agitada a -20 °C durnte 100 minutos. Después de 3 horas, la mezcla de reacción fue extinguida con hielo y calentada a la temperatura ambiente. La mezcla fue separada. La fase acuosa (pH de aproximadamente 1) fue extraída con cloruro de metileno (2 x), y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$ al 6% (2 x), secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas hasta un aceite oscuro (0,91 g). Este material fue sometido a cromatografía sobre SiO_2 (Biotage 40S, cargado con eluente) y sometido a

302

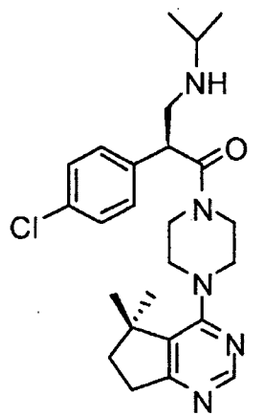
elución con 2:1 de hexano/EtOAc. El tert-butil-4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato deseado (0,6138 g, 72%) fue recuperado limpiamente. Se disolvió tert-butil-4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (0,6138 g, 1,825 mmol) en dioxano (5 ml) y se refrigeró a 0 °C. Una solución de HCl en dioxano (11,40 ml, 45,61 mmol; 4 M) se agregó a gotas, y después la mezcla de reacción fue permitida de calentar a la temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 60 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, puesta en suspensión nuevamente en MeOH y concentrada nuevamente (3 x). El residuo fue disuelto en MeOH (3,7 ml) y se agregó gota a gota a un frasco que contiene éter con agitación rápida (100 ml). El sólido de color blanco fue filtrado bajo una capa de gas de nitrógeno, lavado con éter y secado bajo gas de nitrógeno para obtener diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina como un sólido de color blanco (539 mg, 96%). LCMS (APCI+) m/z 237,2.

[00402] Paso 2: Se combinaron el diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,535 g, 1,730 mmol) y ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,6122 g, 1,730 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) y se trataron con diisopropiletilamina (0,9041 ml, 5,191 mmol), HBTU (0,6579 g, 1,730 mmol) fue después agregado. La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas. El ESI MS se vio excelente para el producto deseado. La mezcla de reacción fue extinguida con Na_2CO_3 al 10%, diluida con cloruro de metileno y separada. La porción acuosa fue lavada con cloruro de metileno (2 x) y las capas orgánicas

combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas al vacío. El material fue aplicado a muestreo de 40 mm y secado al aire. Este fue colocado en la parte superior de una columna (Biotage 40S) y sometido a elución con 3:2 hexano:EtOAc. La mayor proyección fue recolectada para obtener tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato como un sólido de color blanco (955 mg, 96%). LCMS (APCI+) m/z 571,9 $[M+H]^+$.

[00403] Paso 3: Se disolvió el tert-butil-(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil) carbamato (0,955 g, 1,669 mmol) en dioxano (20 ml). La solución fue tratada con HCl en dioxano (10,43 ml, 41,73 mmol; 4 M) y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas. El HPLC no mostró el material inicial remanente, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío, disuelta nuevamente en MeOH y concentrada nuevamente (3 x). El residuo fue disuelto nuevamente en MeOH (aproximadamente 4,5 ml + 2 ml lavado) y agregado a gotas al éter agitado (aproximadamente 190 ml). La suspensión fue agitada durante 30 minutos, después filtrada y secada bajo capa de nitrógeno para obtener diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (797 mg, 88%) como un sólido. LCMS (APCI+, FIA) m/z 472,2/474,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41



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

[00404] Paso 1: Una mezcla de ácido 4-metilvalértico (7,688 g) y carbonildiimizadol (11,805 g) en THF (265 ml) fue agitada a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó sal de magnesio de monoetiléster del ácido malónico (19,493 g). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 24 horas. Los contenidos fueron concentrados. El residuo fue tratado con 2:1 de EtOAc:éter (200 ml) y HCl 0,5 N (200 ml). La fase orgánica fue separada y lavada con HCl 0,5 N (2 x 200 ml), $NaHCO_3$ sarturado y secada (Na_2SO_4). Después de la filtración, los solventes fueron evaporados al vacío. El residuo, etil-6-metil-3-oxoheptanoato (15,02 g) fue disuelto en THF (200 ml) con azida de p-acetamidobencenosulfonilo (15,90 g) y refrigerado a 0 °C. Se agregó DBU (9,90 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 horas. Los contenidos fueron concentrados al vacío (baño <35 °C). Fueron agregados al residuo 1:1 EtOAc-DCM (300 ml) y gel de sílice (25 g). Después del mezclado, el sólido fue separado por filtrado y lavado con 1:1 de EtOAc-DCM. El filtrado fue concentrado. El

crudo fue purificado mediante cromatografía flash para obtener etil-2-diazo-6-metil-3-oxoheptanoato (8,30 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

[00405] Paso 2: Se agregó acetato de rodio (170 mg) a una solución de etil-2-diazo-6-metil-3-oxoheptanoato (9,5 g) en DCM (80 ml). Una solución de etil-2-diazo-6-metil-3-oxoheptanoato (7,652 g) en DCM (50 ml) se agregó en porciones. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó HCl 1 N (100 ml). La fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con DCM (100 ml). Las soluciones de DCM combinadas fueron secadas (Na_2SO_4). Después de la filtración y concentración, el material crudo fue purificado mediante cromatografía flash para obtener etil-2,2-dimetil-5-oxociclopentanocarboxilato (7,54 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 4,25-4,09 (m, 2H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 9H).

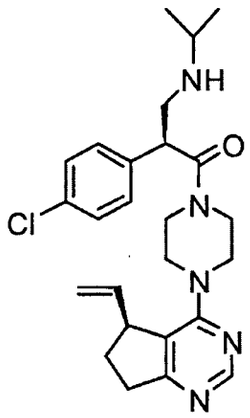
[00406] Paso 3: Una mezcla de etil-2,2-dimetil-5-oxociclopentanocarboxilato (3,426 g) y acetato de amonio (14,33 g) en EtOH (100 ml) fue calentada a 85 °C (baño) durante 1 hora. Los contenidos fueron concentrados. El residuo fue particionado entre agua y DCM. La fase orgánica fue separada. La solución acuosa fue extraída con DCM. Las soluciones de DCM combinadas fueron lavadas con agua y secadas (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, se produjo etil-2-amino-5,5-dimetilciclopent-1-enocarboxilato sólido (2,933 g). El etil-2-amino-5,5-dimetilciclopent-1-enocarboxilato fue mezclado con formato de amonio (5,054 g) y formamida (7 ml) y calentado a 150 °C durante 16 horas. La mezcla fue diluida con agua y extraída con 5:1 de DCM-IPA. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y

concentrados para obtener 5,5-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona como un aceite viscoso (1,185 g). Se disolvió la 5,5-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona (1,063 g) en acetonitrilo (20 ml) con $POCl_3$ (1,78 ml). La mezcla fue calentada a 80 °C durante 10 horas. La mezcla fue refrigerada a 0 °C. Se agregó a gotas KOH al 50% (15,3 ml). Se agregó t-butil-piperazin-1-carboxilato (3,615 g). La mezcla fue calentada a 80 °C durante 24 horas. Los contenidos fueron concentrados. Se agregó agua. La mezcla fue extraída con DCM (2 veces) y secada (Na_2SO_4). El material crudo fue purificado mediante cromatografía flash para obtener tert-butil-4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,021 g). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (s, 6H). MS: 333,2 (M+1).

[00407] Paso 4: Una solución de tert-butil-4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (56 mg) en DCM (1 ml) fue tratada con TFA (0,25 ml) a 0 °C durante 10 minutos y después a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los contenidos fueron concentrados. Fueron agregados al residuo a 0 °C DCM (2 ml), DIPEA (0,139 ml) y HBTU (76 mg). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con DCM se agregó agua. La capa de DCM fue separada, y la capa acuosa fue extraída con DCM (2 x). Las soluciones de DCM combinadas fueron lavadas con solución de $NaHCO_3$ saturada y secadas (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, el residuo fue disuelto en DCM (1 ml) y tratado con TFA (0,25 ml) a 0 °C durante 10 minutos y después a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los contenidos fueron concentrados y purificados

con HPLC para obtener (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona como la sal de TFA (82 mg, 71%). MS: 456,3 (M+1).

Ejemplo 42



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

[00408] Paso 1: La preparación de etil-2-oxo-5-vinilciclopentacarboxilato fue descrita en Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem. 1986 51, 3376-3378.

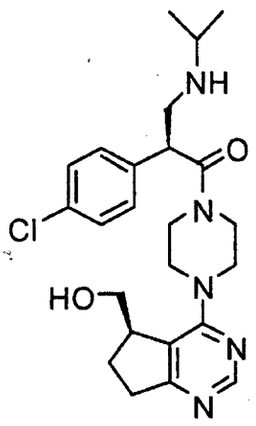
[00409] Paso 2: El etil-2-oxo-5-vinilciclopentacarboxilato (0,48 g, 2,79 mmol) fue mezclado con acetato de amonio (2,15 g, 27,9 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla fue calentada a 50 °C durante 2 horas. Los contenidos fueron concentrados. El residuo fue particionado entre DCM y agua. La capa de DCM fue separada, y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las soluciones de DCM combinadas fueron secadas (Na_2SO_4). El crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea para obtener etil-

2-amino-5-vinilciclopent-1-enocarboxilato (0,19 g, 41% para 2 pasos). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 5,59-5,58 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,61 (br s, 2H). MS: 168,0 (M+1).

[00410] Paso 3: El etil-2-amino-5-vinilciclopent-1-enocarboxilato (2,132 g, 12,75 mmol) fue mezclado con formato de amonio (4,02 g, 63,75 mmol) y formamida (5,56 ml, 127,5 mmol) y calentado a 140 °C durante 16 horas. La mezcla fue diluida con agua (50 ml) e IPA-DCM al 20% (100 ml). Los sólidos fueron separados por filtrado (Celite). La capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con IPA-DCM al 20% (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20 ml) y secadas (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, se agregó tolueno (10 ml) al crudo (1.543 g.) mezclado y evaporado. El 5-vinil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona resultante fue mezclado con acetonitrilo (30 ml) y $POCl_3$ (2,62 ml, 28,54 mmol) y calentado a 80 °C durante 20 horas. La mezcla fue refrigerada a 0 °C. Se agregó a gotas KOH al 50% (11,25 ml, 142,7 mmol). Se aagregó t-butil-piperazin-1-carboxilato (5,31 g, 28,53 mmol). La mezcla fue calentada a 80 °C durante 24 horas. Los contenidos fueron concentrados. Se agregó agua. La mezcla fue extraída con DCM (2 x) y secada (Na_2SO_4). El material crudo fue purificado con cromatografía flash para obtener tert-butil-4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (855 mg, 20% para 2 pasos). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 5,95-5,86 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,51-3,39 (m, 4H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,47 (d, 1,47 (s, 9H). MS: 331,3 (M+1).

[00411] Paso 4: Una solución de tert-butil-4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (117 mg, 0,354 mmol) en DCM (2 ml) fue tratada con TFA (0,5 ml) a 0 °C durante 15 minutos y después a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los contenidos fueron concentrados. Fueron agregados al residuo a 0 °C DIPEA (0,293 ml, 1,77 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (145 mg, 0,425 mmol) y HBTU (161 mg, 0,425 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con DCM, se agregó agua. La capa de DCM fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (2 x). Las soluciones de DCM combinadas fueron lavadas con agua y secadas (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, la purificación mediante cromatografía flash entregó un aceite viscoso (139 mg). El material fue disuelto en DCM (1 ml) y tratado con TFA (0,25 ml) a 0 °C durante 15 minutos después a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los contenidos fueron concentrados y purificados con HPLC y cromatografía quiral para obtener (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((S)-5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal de TFA (14 mg, 6%). MS: 454,2 (M+1).

Ejemplo 43



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

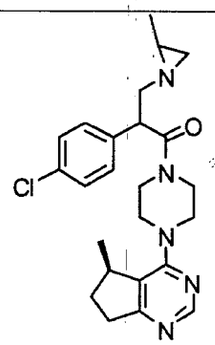
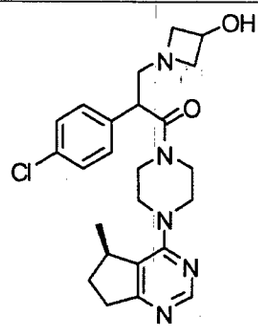
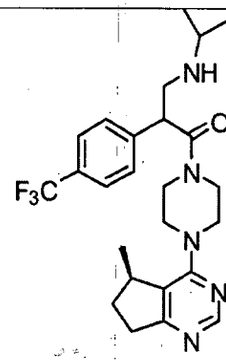
[00412] Paso 1: Una solución de tert-butil-4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (566 mg, 1,73 mmol) en DCM (20 ml) fue refrigerada a -78 °C. Una corriente de ozono fue burbujeada durante 15 minutos. Se burbujeó oxígeno seguido por nitrógeno a -78 °C. Se agregó etilmetilsulfuro (2 ml). La mezcla fue permitida de calentar a la temperatura ambiente durante 1 hora. Los contenidos fueron concentrados. El residuo fue separado entre DCM y solución de NaCl semisaturada. La capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 veces). Las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4). El crudo fue disuelto en MeOH (10 ml) y refrigerado a 0 °C. Se agregó en porciones $NaBH_4$ (150 mg). La mezcla fue agitada a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue extinguida con HOAc al 10% (5 ml). La mezcla fue concentrada y separada entre agua y EtOAc. La capa

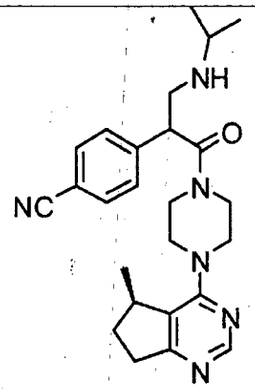
orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con EtOAC (2 x). Las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4)., La cromatografía flash entregó tert-butil-4-(5-hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (73 mg, 13%, aproximadamente 70% de pureza). MS: 335,2 (M+1).

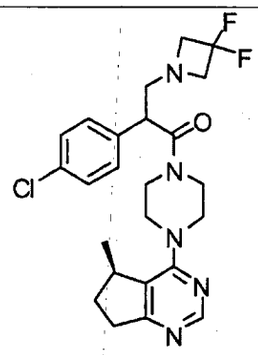
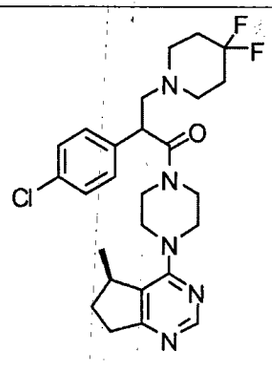
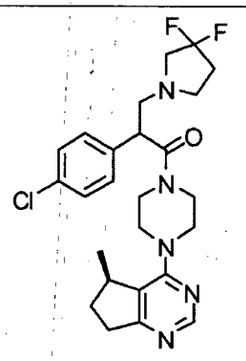
[00413] Paso 2: Una solución del compuesto tert-butil-4-(5-hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato (71 mg) en DCM (1,5 ml) fue tratada con TFA (0,5 ml) a 0 °C durante 15 minutos y después a la temperatura ambiente durante 3 horas. Los contenidos fueron concentrados. Fueron agregados al residuo a 0 °C DCM (2 ml), DIPEA (0,210 ml, 1,27 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (80 mg, 0,234 mmol) y HBTU (89 mg, 0,234 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con DCM, se agregó agua. La capa de DCM fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (2 x). Las soluciones de DCM fueron secadas (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, la purificación mediante cromatografía flash entregó un aceite viscoso (86 mg). El material fue disuelto en DCM (1,5 ml) y tratado con TFA (0,5 ml) a 0 °C durante 15 minutos y después a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los contenidos fueron concentrados y purificados con HPLC y cromatografía quiral para obtener (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona como su sal de TFA (4 mg, 3%). MS: 458,2 (M+1).

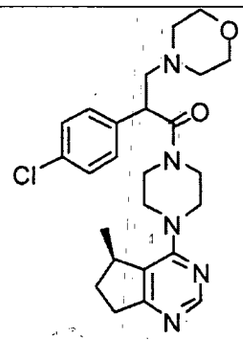
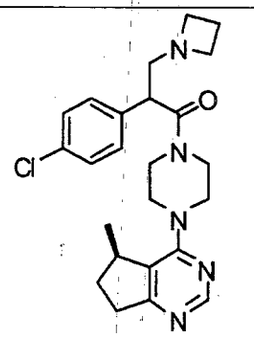
[00414] Los Ejemplos 44 – 168 mostrados en la Tabla 1, también pueden ser hechos de acuerdo con los métodos descritos anteriormente:

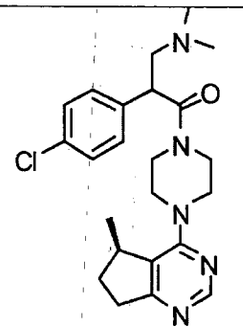
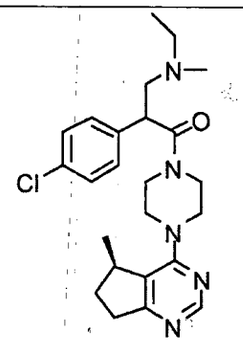
TABLA 1

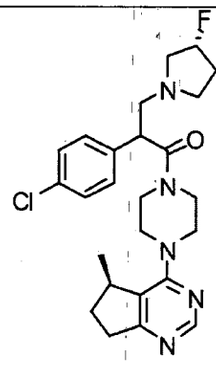
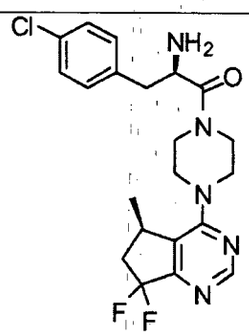
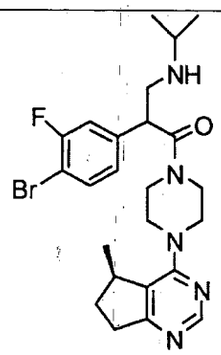
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
44		2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2-metilaziridin-1-il)-propan-1-ona	440,2
45		2-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456,2
46		3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	m/z 476 [M+H]+

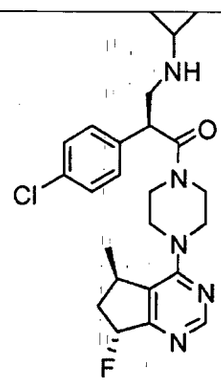
47		4-(3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzonitrilo	m/z 433 [M+H]+

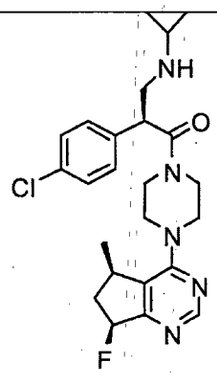
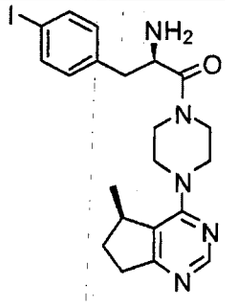
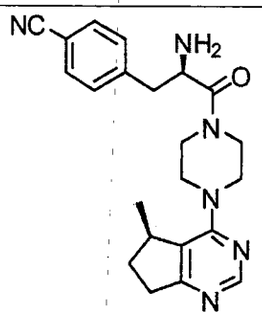
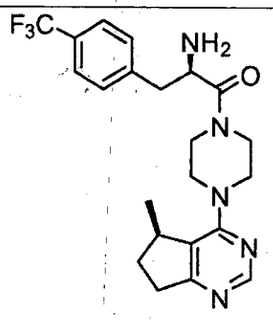
48		2-(4-clorofenil)-3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	476,3
49		2-(4-clorofenil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	504,2
50		2-(4-clorofenil)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	490,2

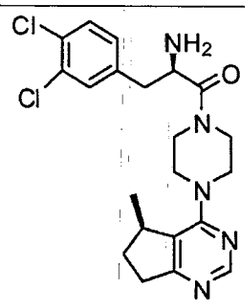
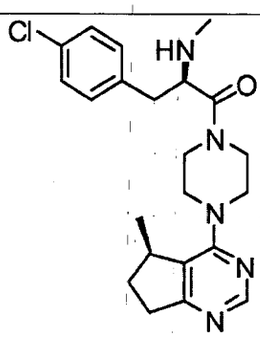
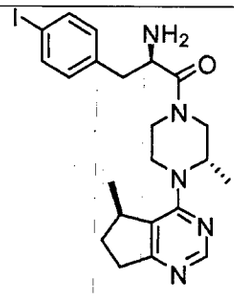
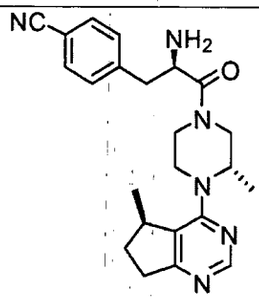
51		2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinpropan-1-ona	470,2
52		3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	440,2

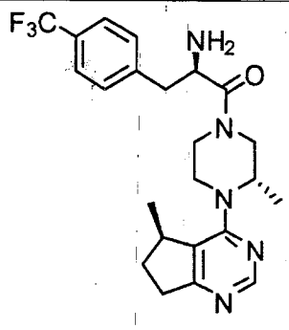
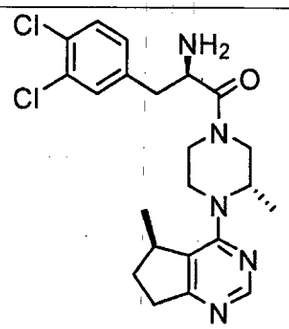
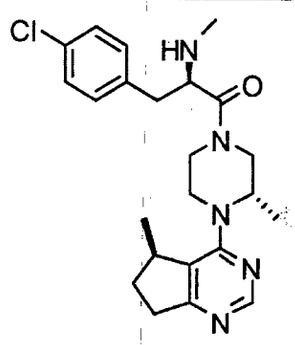
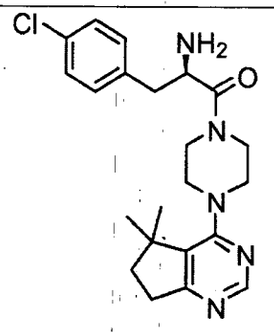
53		2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	428,2
54		2-(4-clorofenil)-3-(etil(metil)amino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	442,2

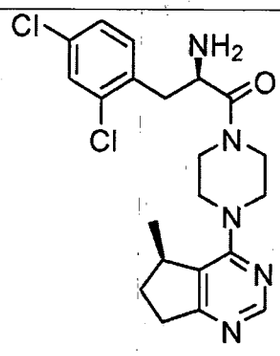
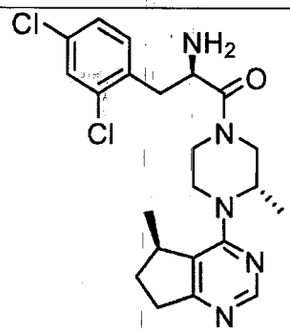
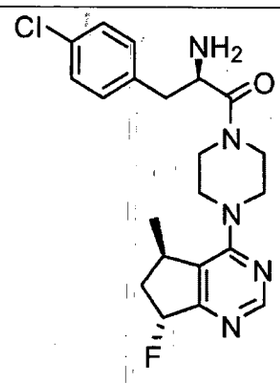
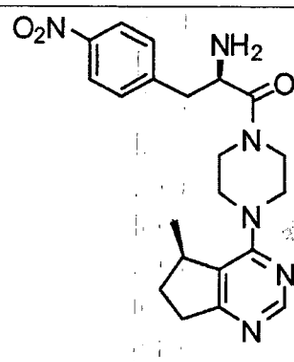
55		2-(4-clorofenil)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	472,3
56		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	[M+H]+ 436
57		2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	504,2 / 506,1

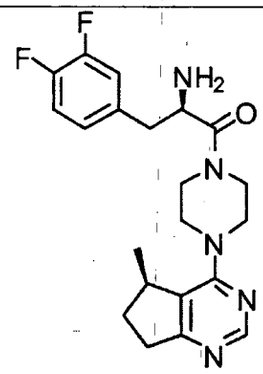
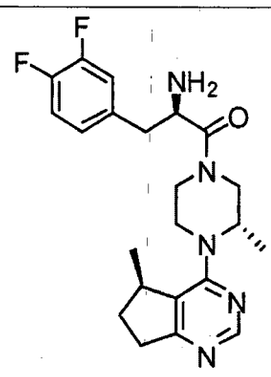
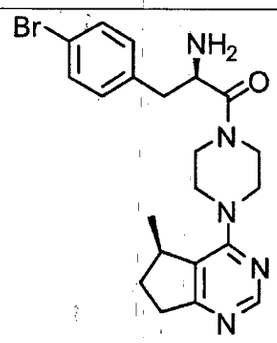
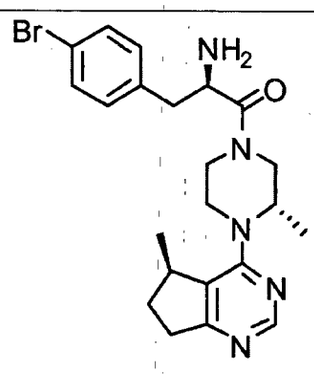
58		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)3-(isopropilamino)propan-1-ona	460,3

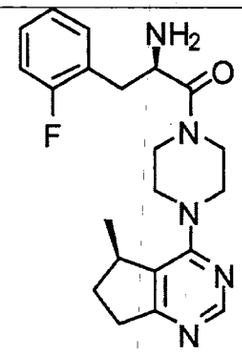
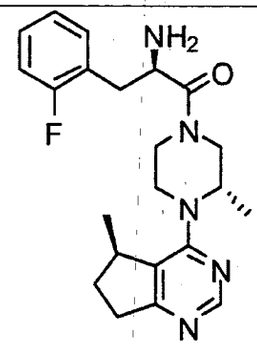
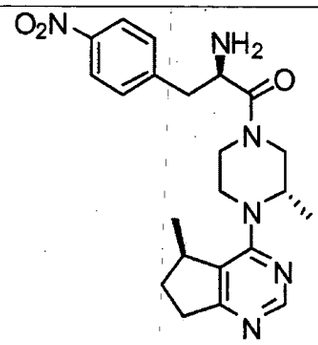
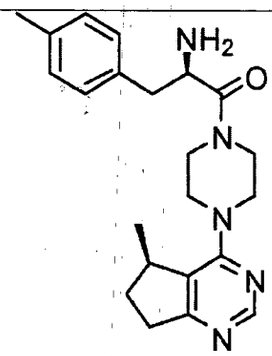
59		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)3-(isopropilamino)propan-1-ona	460,2
60		(R)-2-amino-3-(4-yodofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	492,2
61		4-((R)-2-amino-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo	391,2
62		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	434,2

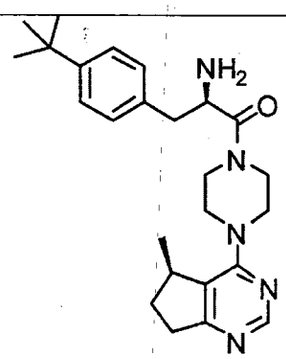
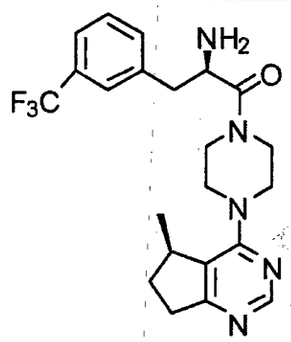
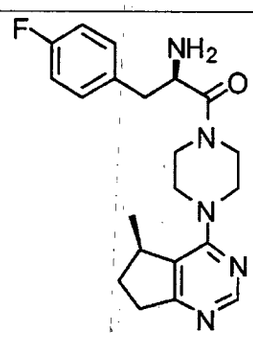
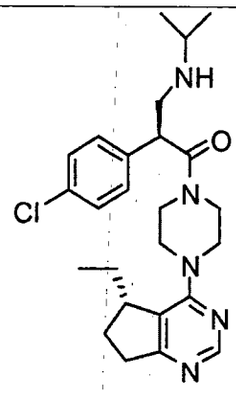
63		(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) propan-1-ona	434,2
64		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)propan-1-ona	414,2
65		(R)-2-amino-3-(4-yodofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) propan-1-ona	506,2
66		4-((R)-2-amino-3-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo	405,2

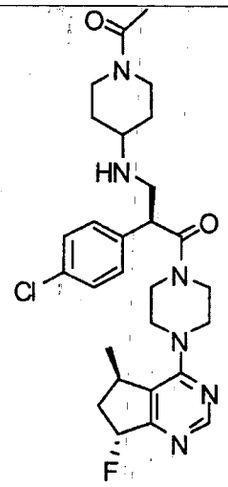
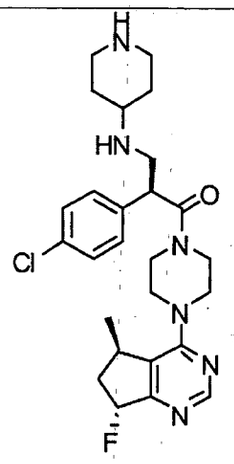
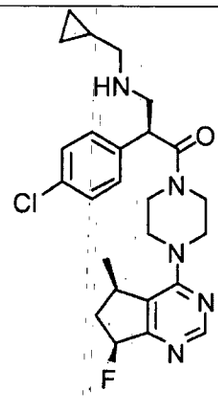
67		(R)-2-amino-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	448,2
68		(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	448,2
69		(R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)propan-1-ona	428,2
70		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	414,2

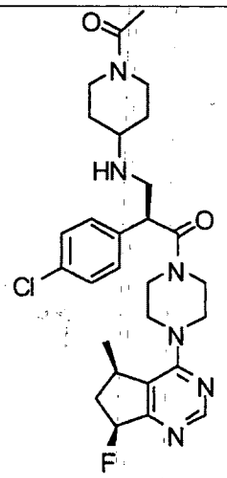
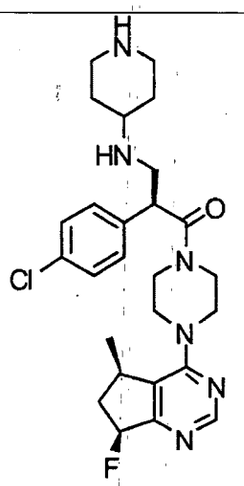
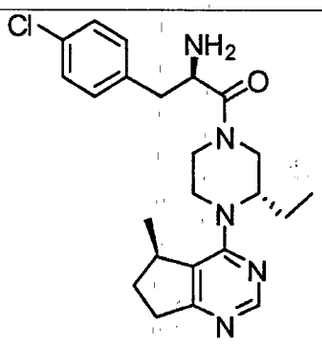
71		(R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	434,2
72		(R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	448,2
73		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	418,2
74		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona	411,2

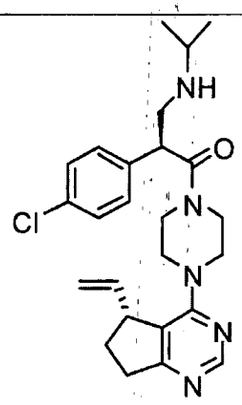
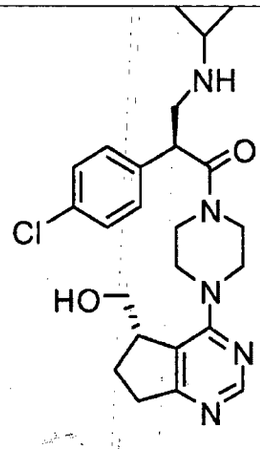
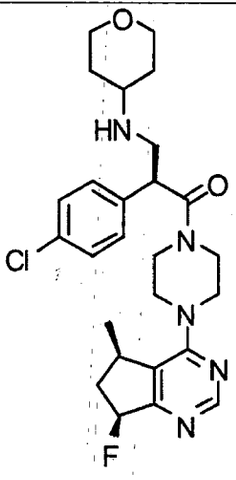
75		(R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	402,2
76		(R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	416,2
77		(R)-2-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	444,1
78		(R)-2-amino-3-(4-bromofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	458,2

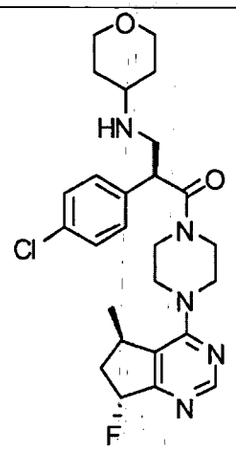
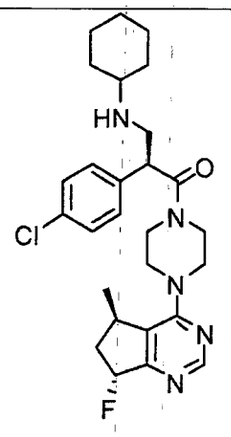
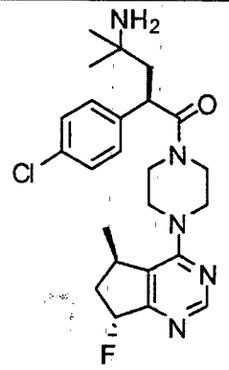
79		(R)-2-amino-3-(2-fluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	384,2
80		(R)-2-amino-3-(2-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	398,2
81		(R)-2-amino-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona	425,2
82		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-p-tolilpropan-1-ona	380,3

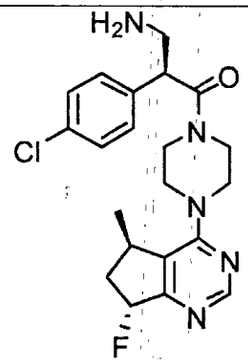
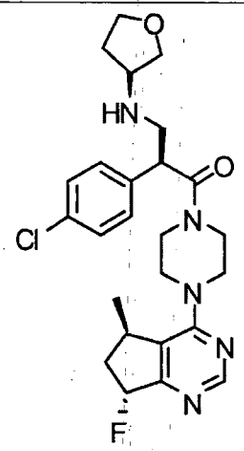
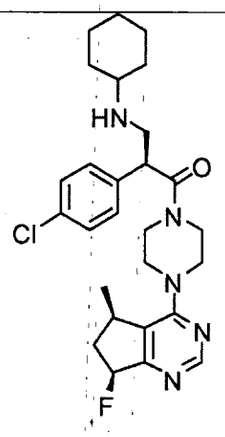
83		(R)-2-amino-3-(4-tert-butilfenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	422,3
84		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	434,2
85		(R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	384,2
86		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((S)-5-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	456,3

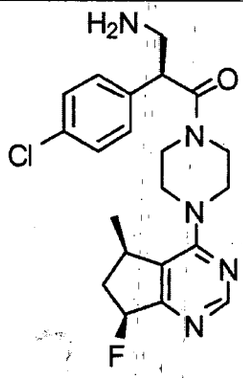
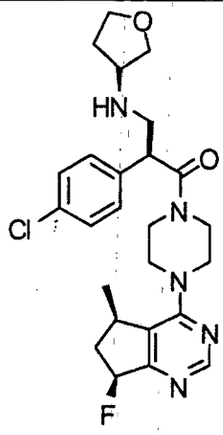
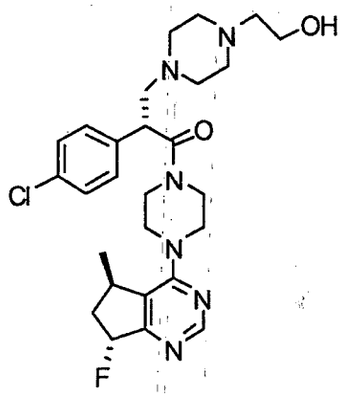
87		(S)-3-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	543,2 / 545,2
88		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4-ilamino)propan-1-ona	501,3 / 503,2
89		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	472,2 / 474,2

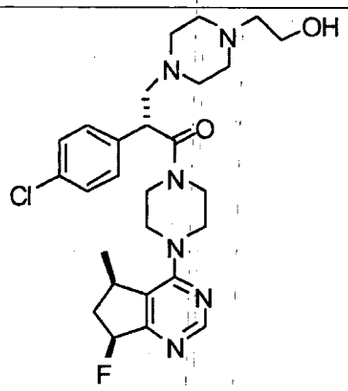
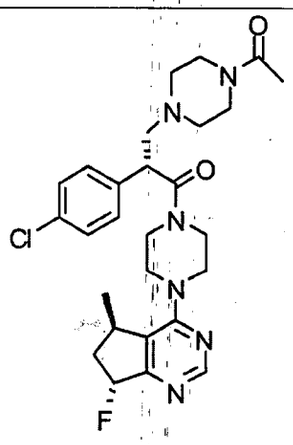
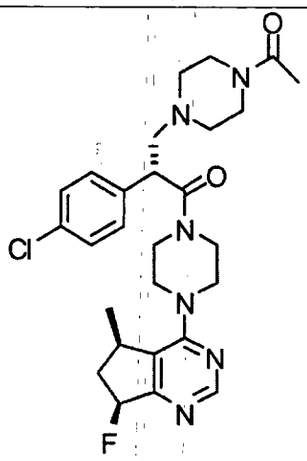
90		(S)-3-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	543,2 / 545,2
91		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4-ilamino)propan-1-ona	501,3 / 503,2
92		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-etil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	428,2

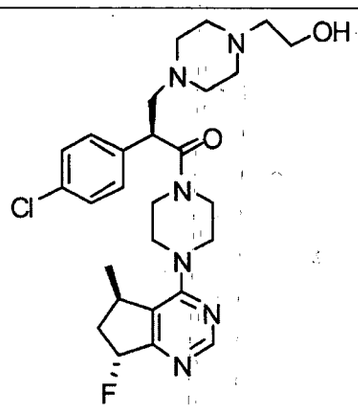
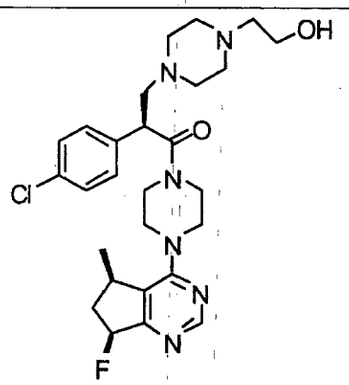
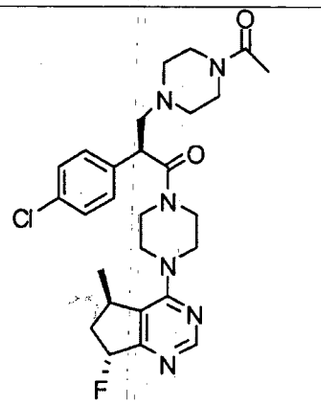
93		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	454,3
94		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((S)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	458,2
95		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	502,2

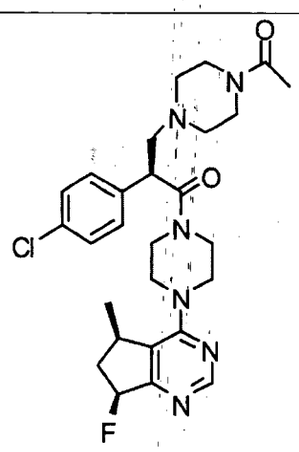
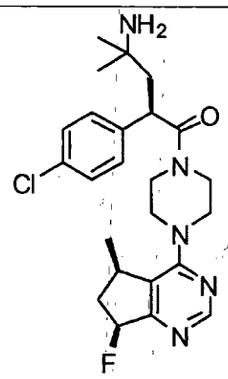
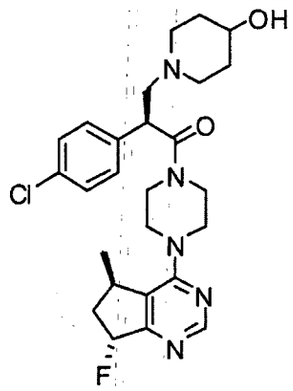
96		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	502,2
97		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	500,2 / 502,2
98		(R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	460,0

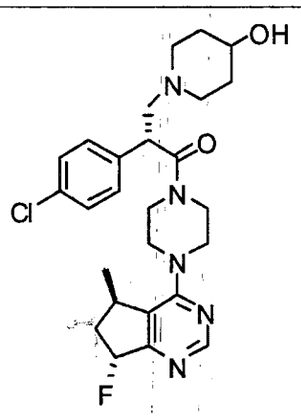
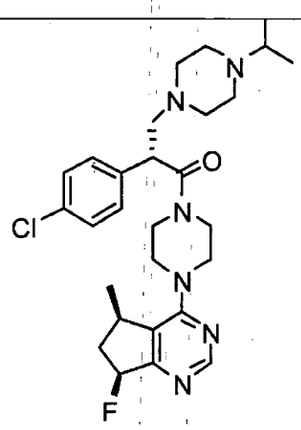
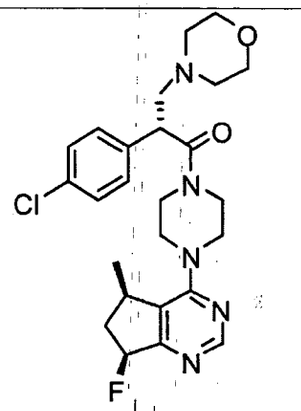
99		(S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-propan-1-ona	418,2 / 420,1
100		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	488,1
101		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	500,2 / 502,1

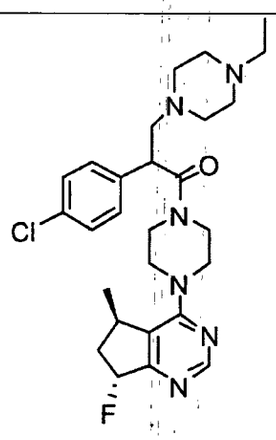
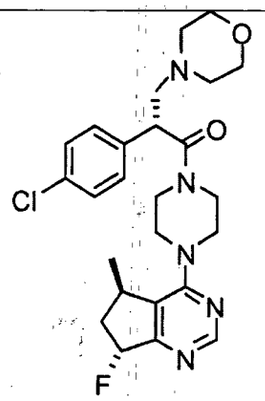
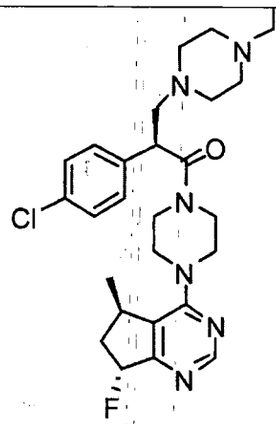
102		(S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	418,2 / 420,1
103		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	488,2 / 490,2
104		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3

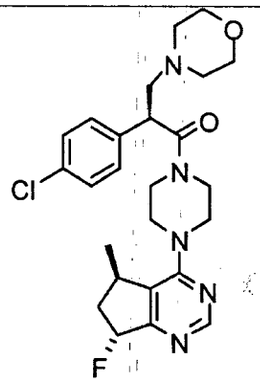
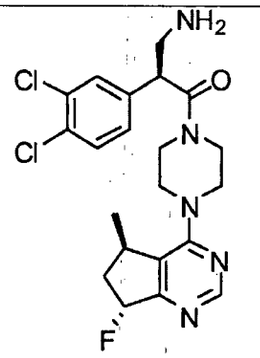
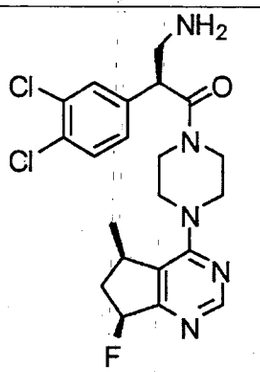
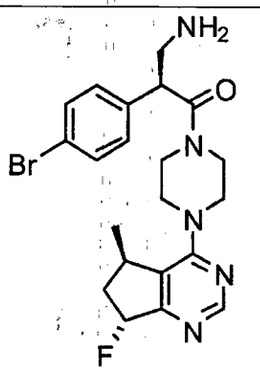
105		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
106		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,3
107		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,2

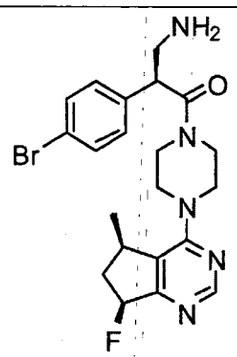
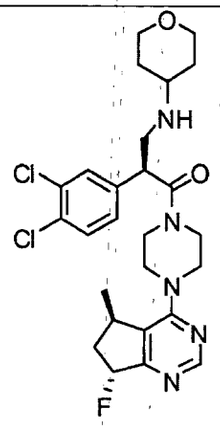
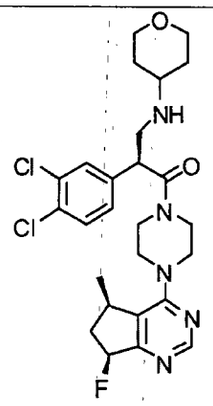
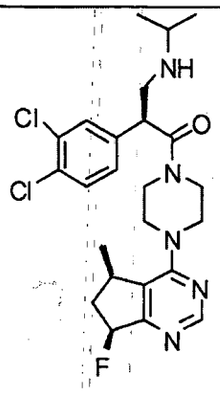
108		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
109		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
110		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,3

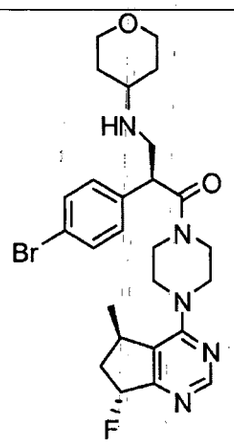
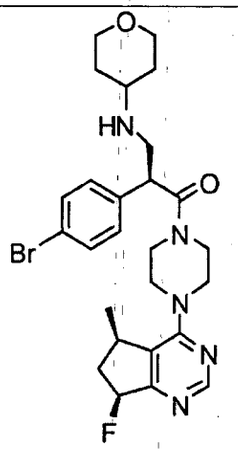
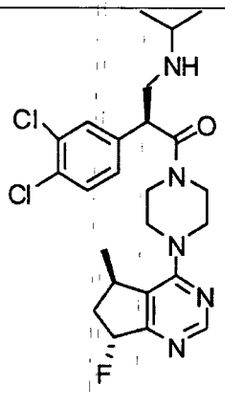
111		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,3
112		(R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	460,1 / 462,1
113		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	502,3

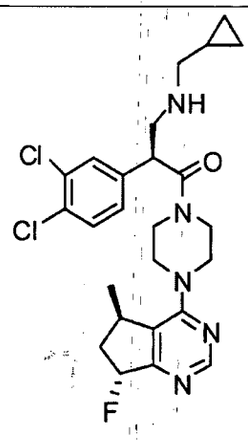
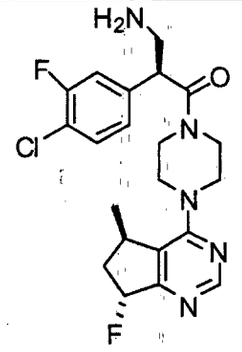
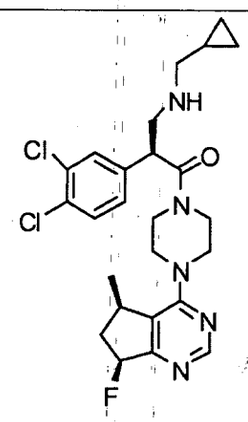
114		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	502,2
115		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	529,3
116		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	488,2

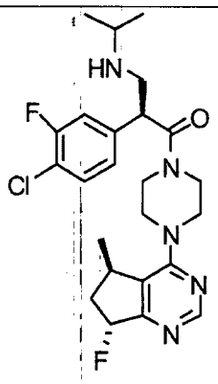
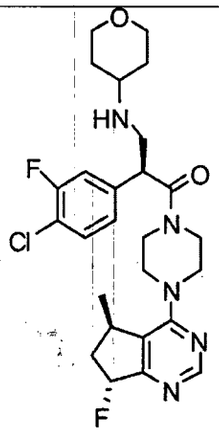
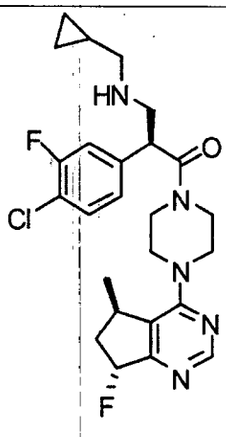
117		2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	515,3
118		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	488,2
119		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	515,3

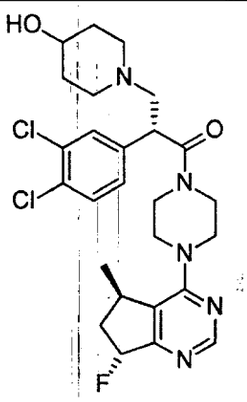
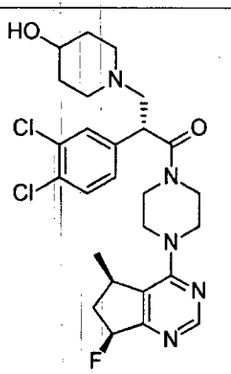
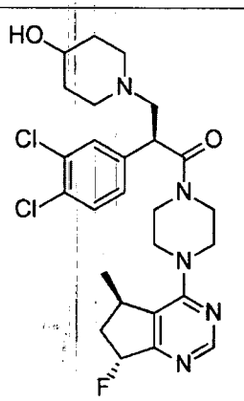
120		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	488,3
121		(S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	452,2
122		(S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	452,2
123		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462,2 /464,1

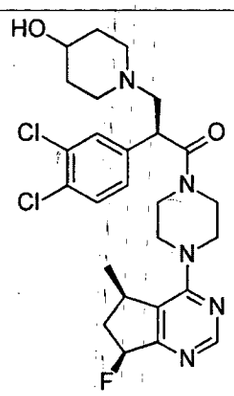
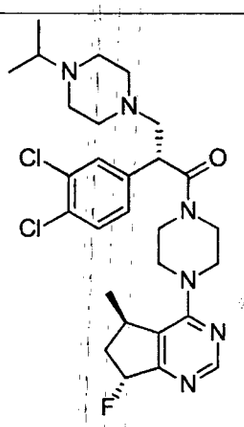
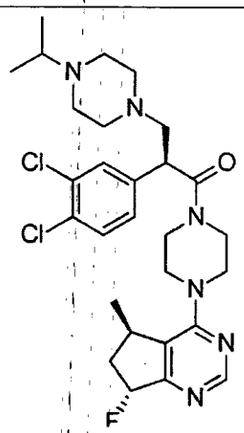
124		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462,2 / 464,1
125		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	536,2
126		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	536,2
127		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	494,2

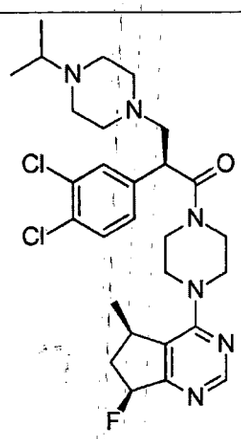
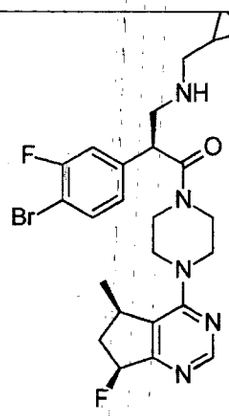
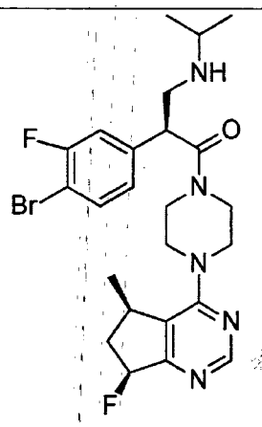
128		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	546,2
129		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	546,2 / 548,1
130		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	494,1

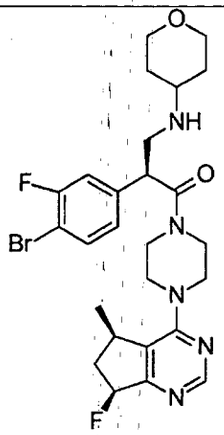
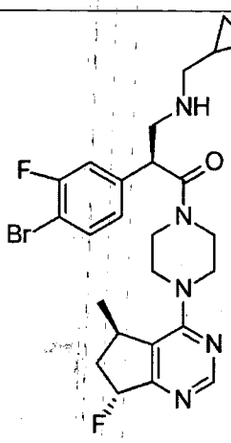
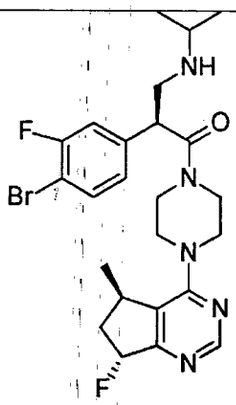
131		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506,2
132		(S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	[M+H]+ 436
133		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506,2

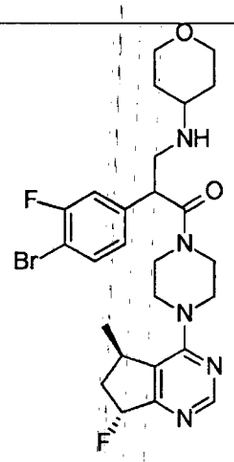
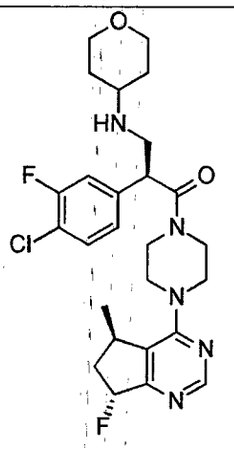
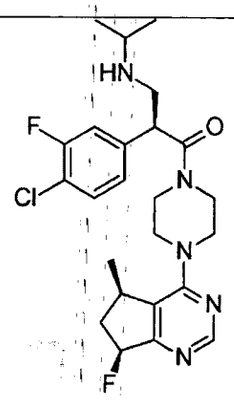
134		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	[M+H] 478
135		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	516,2 / 518,1
136		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	$[M+H]^+$ 490

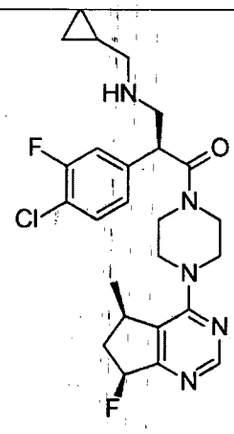
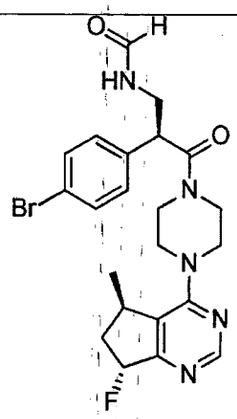
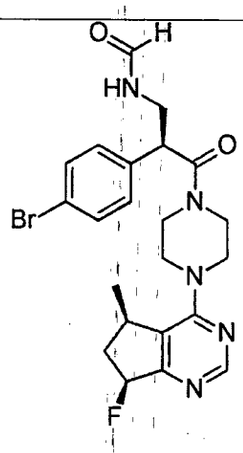
137		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
138		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
139		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2

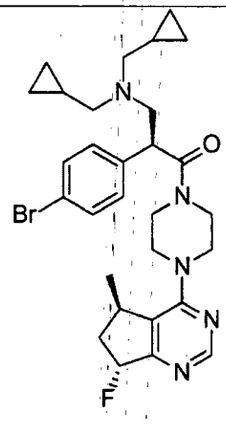
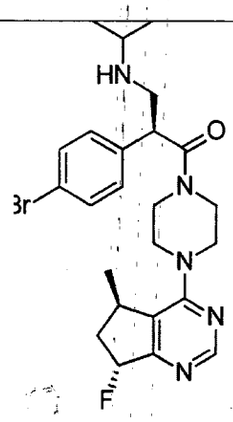
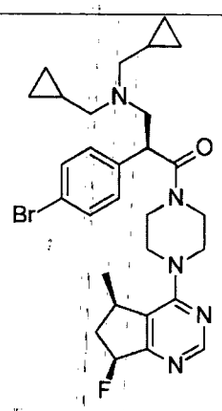
140		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
141		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	563,3
142		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	563,3

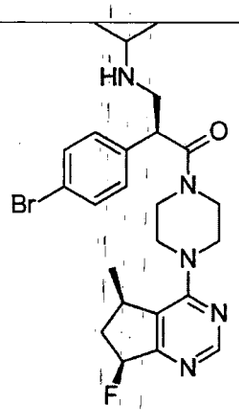
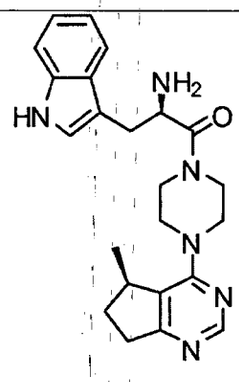
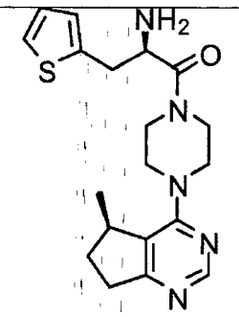
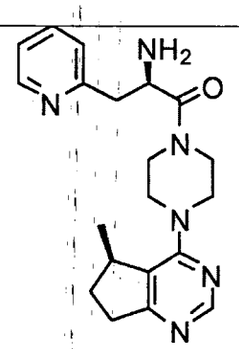
143		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	563,3
144		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	536,2 / 534,2
145		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	524,1 /522,2

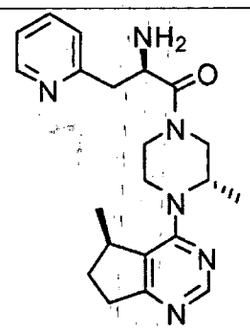
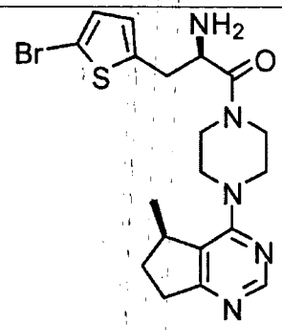
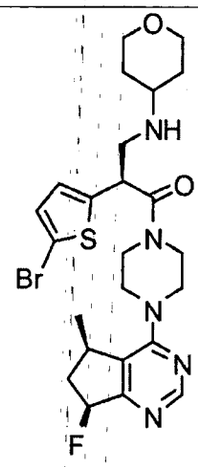
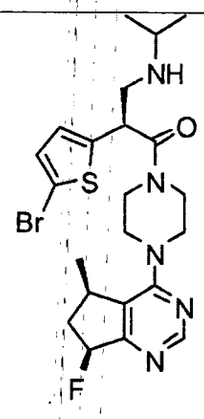
146		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	566,2 / 564,2
147		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	536,2 / 534,2
148		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	524,3 / 522,3

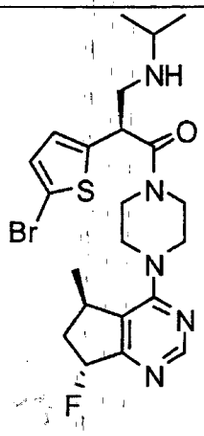
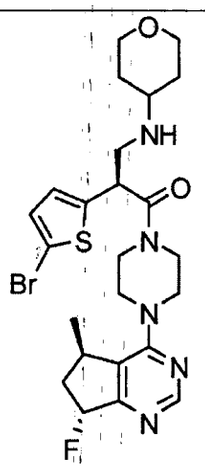
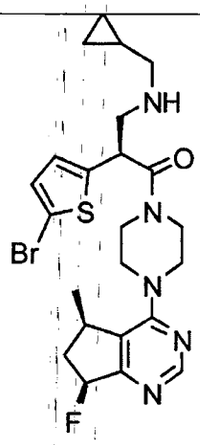
149		2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	566,2 / 564,2
150		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	$[M+H]^+$ 520
151		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	$[M+H]^+$ 478

152		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	$[M+H]^+$ 490
153		N-((S)-2-(4-bromofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)formamida	490,2 / 492,1
154		N-((S)-2-(4-bromofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)formamida	490,2 / 492,2

155		(S)-3-(bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	570,3 / 572,2
156		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504,2 / 506,1
157		(S)-3-bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	570,2 / 572,1

158		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504,2 / 506,1
159		(R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	405,2
160		(R)-2-amino-1-(4-((5R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona	372,2
161		(R)-2-amino-1-(4-((5R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona	367,3

162		(R)-2-amino-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona	381,3
163		(R)-2-amino-3-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	450,1
164		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	553,4
165		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,1

166		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,1
167		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	554,2
168		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	516,2 / 518,1

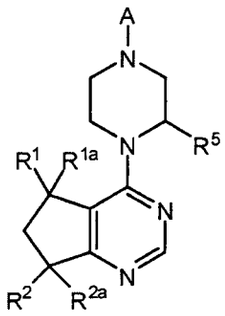
[00415] La descripción anterior es considerada solamente a título ilustrativo de los principios de la invención. Además, puesto que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente aparentes a aquellas personas experimentadas en el arte, no es deseado

limitar la invención a la exacta construcción y los procesos mostrados como se describió anteriormente. En efecto, todas las adecuadas modificaciones y equivalentes pueden ser considerados que caen dentro del alcance de la invención como se definide por las reivindicaciones que siguen.

[00416] Las palabras "comprender", "comprendiendo", "incluye", "incluyendo" e "incluyen" cuando se usan en esta descripción y en las siguientes reivindicaciones, están previstas para especificar la presencia de determinadas propiedades, constituyentes, componentes o pasos, pero ellas no excluyen la presencia o adición de una o más otras propiedades, constituyentes, componentes, pasos o grupos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



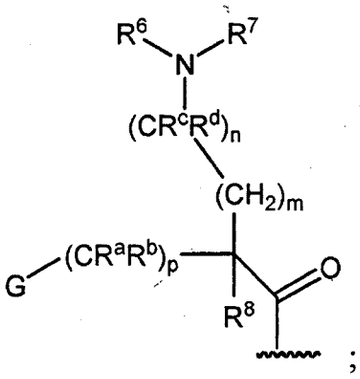
y los enantiómeros y las sales de ellos, CARACTERIZADO porque

R^1 y R^{1a} son independientemente seleccionados entre H, Me, Et, $CH{=}CH_2$, CH_2OH, CF_3, CHF_2 o CH_2F;

R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados entre H o F;

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

A es



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

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

o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y alquilo(C_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 ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de anillo;

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

R^c y R^d junto con el átomo, al cual ellos están ligados, forman un anillo ciclopropilo;

R^8 es H, Me, u OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de 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_2-fenilo, CH_2O-fenilo, NH_2, NO_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)$_2$; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

2. El compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^2 y R^{2a} son H.

3. El compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^2 es H y R^{2a} es F.

4. El compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^2 y R^{2a} son F.

5. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 4, CARACTERIZADO porque R^5 es H.

6. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 4, CARACTERIZADO porque R^5 es metilo.

7. El compuesto según la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque R^5 está en la configuración (S).

8. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 4, CARACTERIZADO porque R^5 es etilo.

9. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 8, CARACTERIZADO porque R^1 y R^{1a} son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, $CH{=}CH_2$ y CH_2OH.

10. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 9, CARACTERIZADO porque R^1 es metilo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque R1 está en la configuración (R).

12. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 9, CARACTERIZADO porque R1 es H.

13. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 9, CARACTERIZADO porque R^1 es CH_2OH.

14. El compuesto según la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque R^1 está en la configuración (R).

15. El compuesto según la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque R^1 está en la configuración (S).

16. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 9, CARACTERIZADO porque R^1 es $CH=CH_2$.

17. El compuesto según la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R^1 está en la configuración (R).

18. El compuesto según la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R^1 está en la configuración (S).

19. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 9, CARACTERIZADO porque R^1 es etilo.

20. El compuesto según la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque R^1 está en la configuración (S).

21. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 20, CARACTERIZADO porque R^{1a} es H.

22. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 20, CARACTERIZADO porque R^{1a} es metilo.

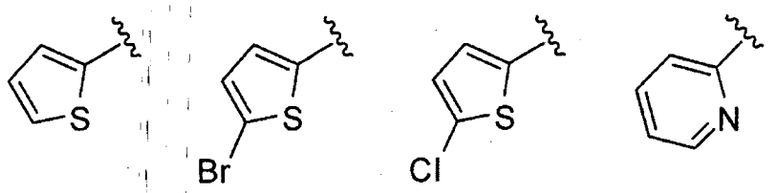
23. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 22, CARACTERIZADO porque G es fenilo, opcionalmente sustituido por uno hasta tres grupos R^9 independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, CN, OCH_3, CF_3, OCF_3, SCH_3, NO_2, ciclopropilo y OCH_2Ph.

24. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 23, CARACTERIZADO porque G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo o 4-tert-butilfenilo.

25. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 22, CARACTERIZADO porque G es un heteroarilo monocíclico, de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

26. El compuesto según la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque G es un tiofeno o una piridina, opcionalmente sustituida por halógenos.

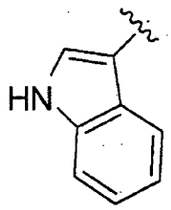
27. El compuesto según las reivindicaciones 25 ó 26, CARACTERIZADO porque G es seleccionado entre las estructuras:



28. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 22, CARACTERIZADO porque G es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros, opcionalmente sustituido por un halógeno.

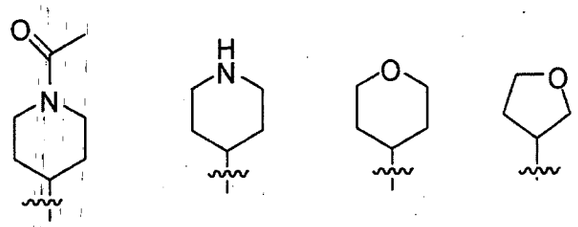
29. El compuesto según la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque G es un indol, opcionalmente sustituido por un halógeno.

30. El compuesto según las reivindicaciones 28 ó 29, CARACTERIZADO porque G es:



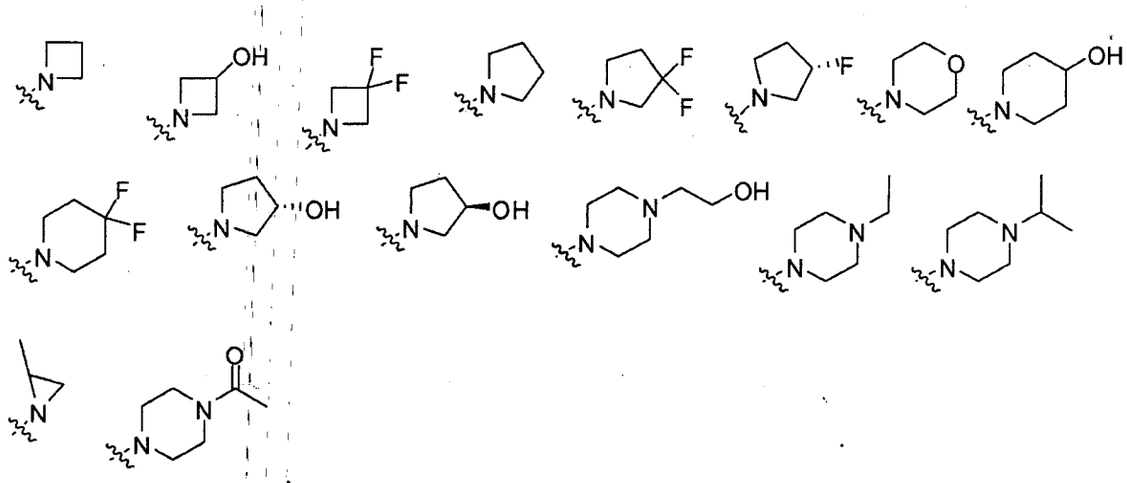
31. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque R^6 o R^7 pueden ser H, (cicloalquiloC_3-C_6)-CH_2, heteroarilo-(CH_2), cicloalquiloC_3-C_6, hidroxi-(cicloalquiloC_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, heterociclo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por $C(=O)CH_3$, o alquilo(C_{1-6}), opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, oxo, OMe, CN y F.

32. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 31, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 son seleccionados entre H, metilo, etilo, isopropilo, -C(=O)H, CH_2CH_2OH, CH_2-tBu (neopentilo) o CH_2CF_3, CH_2-ciclopropilo, CH_2-(pirid-3-ilo), ciclohexilo, o seleccionado entre las estructuras:



33. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 junto con el nitrógeno, al cual ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$ y alquilo(C_1-C_3).

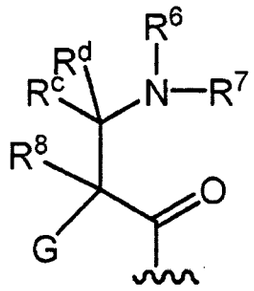
34. El compuesto según la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:



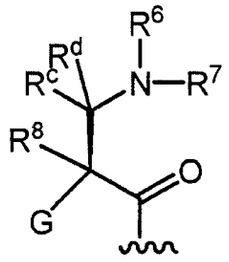
35. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque R^a es H, y R^b y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 5 a 6 miembros, teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de anillo.

36. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico, de 5 a 6 miembros, teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de anillo.

37. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque m es 1, n es 0 y p es 0, de manera que A es representado por la fórmula:



38. El compuesto según la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque A tiene la configuración:

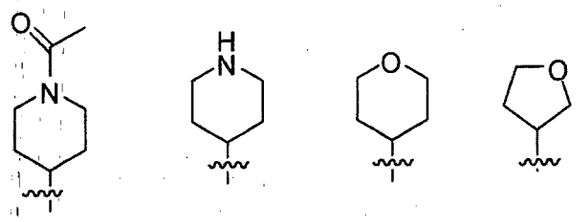


3 SB

39. El compuesto según las reivindicaciones 37 ó 38, CARACTERIZADO porque R^c y R^d son H.

40. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 37 a 39, CARACTERIZADO porque R^8 es H u OH.

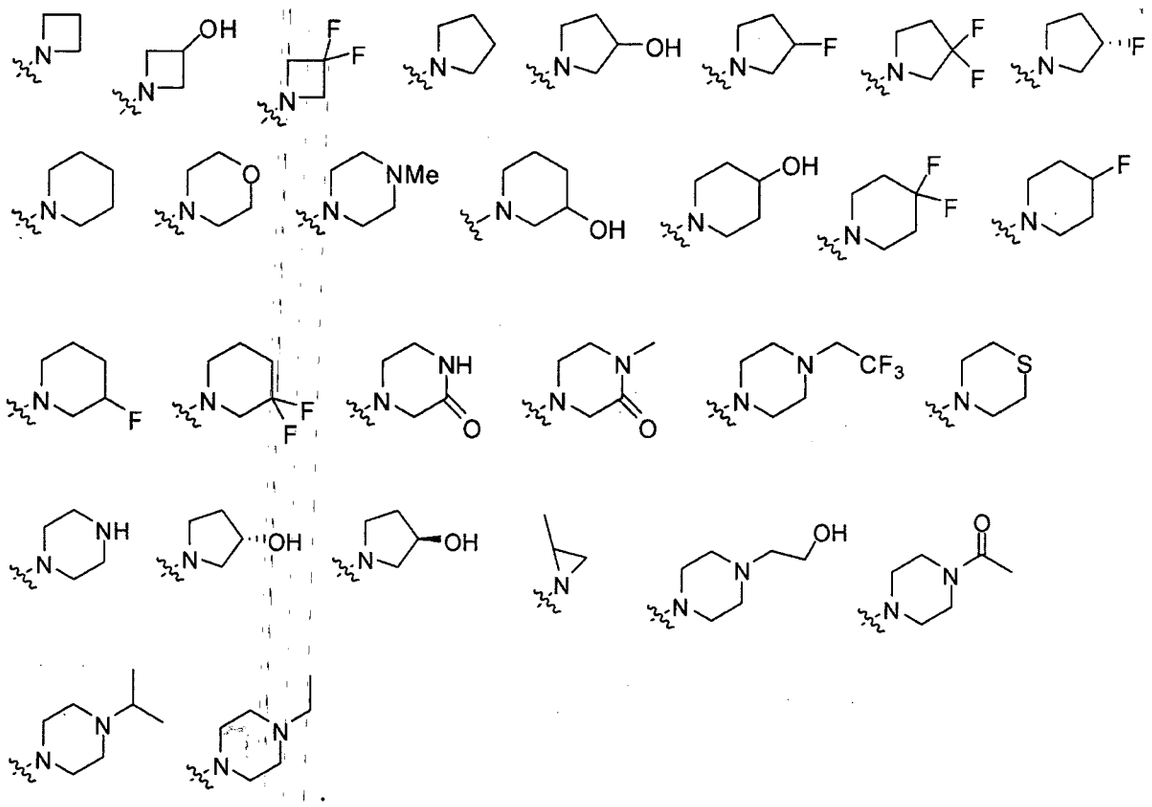
41. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 37 a 39, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, 3-pentilo, $CH(isopropilo)_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_2CH_2OH)_2$, CH_2CH_2OMe, $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$, 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, $CH(CH_3)CH(OH)$fenilo, CH_2CF_3, -C(=O)H, o seleccionado entre las estructuras:



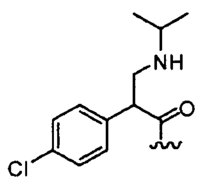
o R^6 y R^7 junto con el N forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperazinilo, donde dichos anillos pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperazinilo, están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados entre Me, Et, OH, CH_2CH_2OH, $C(=O)CH_3$, isopropilo y F.

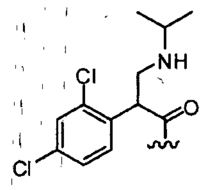
o R^6 y R^8 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo pirrolidinilo.

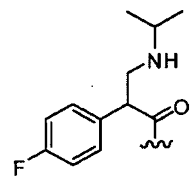
42. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 37 a 41, CARACTERIZADO porque NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:

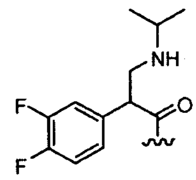


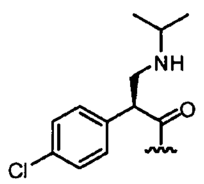
43. El compuesto según la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque A es seleccionado entre:

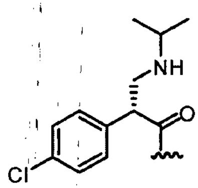

NH
O
Cl

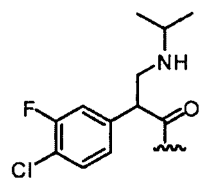

NH
Cl
O
Cl

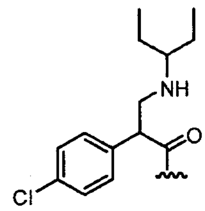

NH
O
F

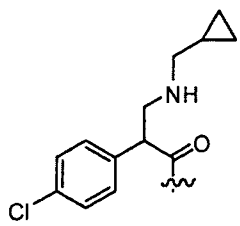

NH
F
O
F

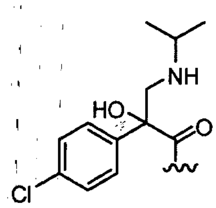

NH
O
Cl

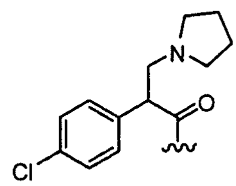

NH
O
Cl

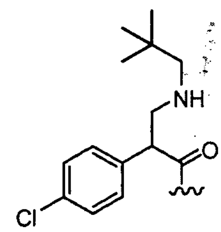

NH
F
O
Cl

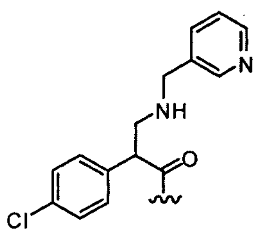

NH
O
Cl

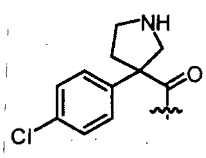

NH
O
Cl

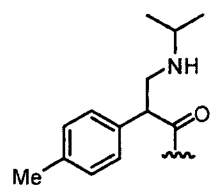

NH
HO
O
Cl

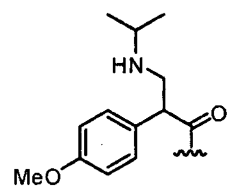

N
O
Cl

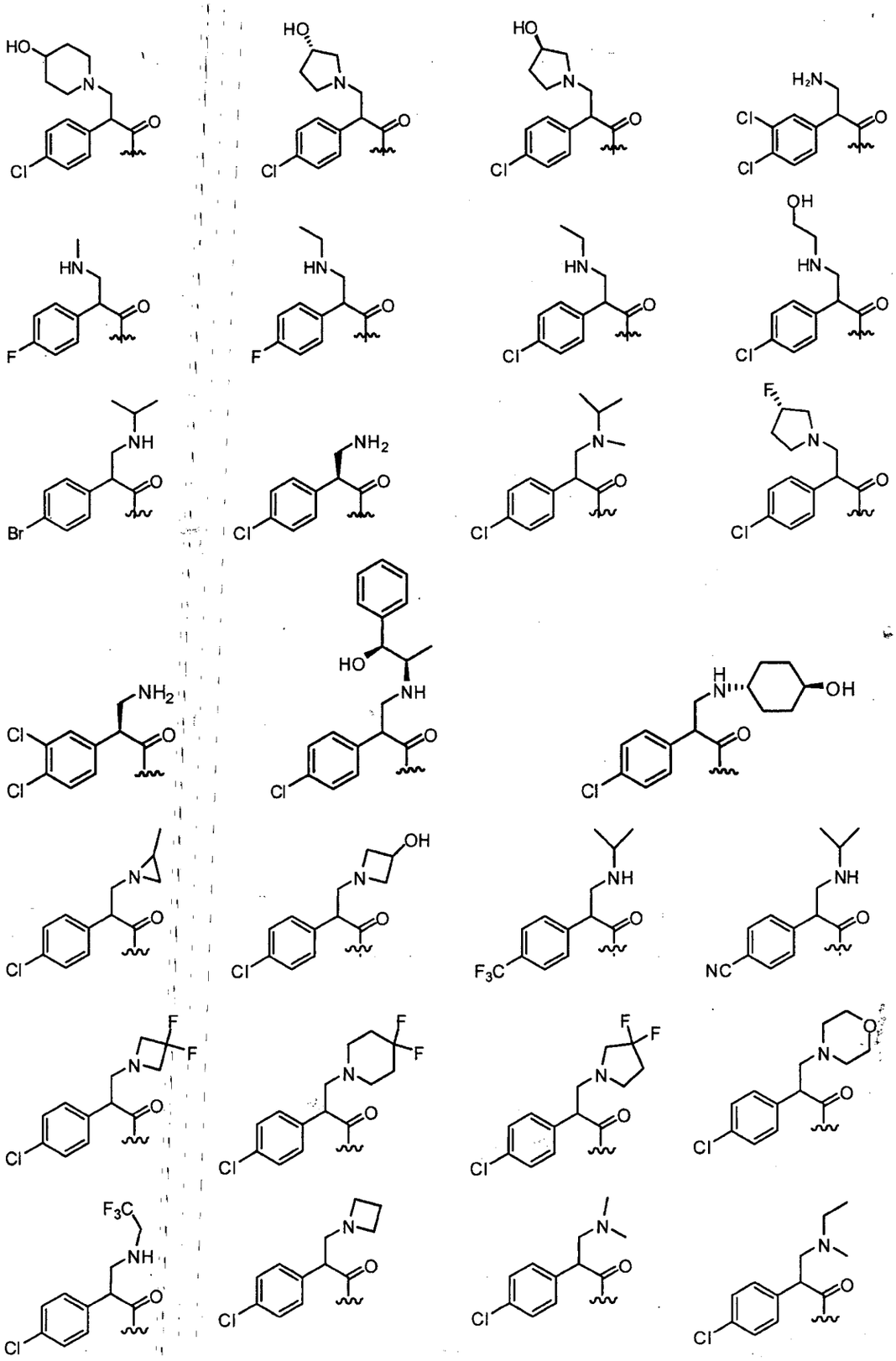

NH
O
Cl

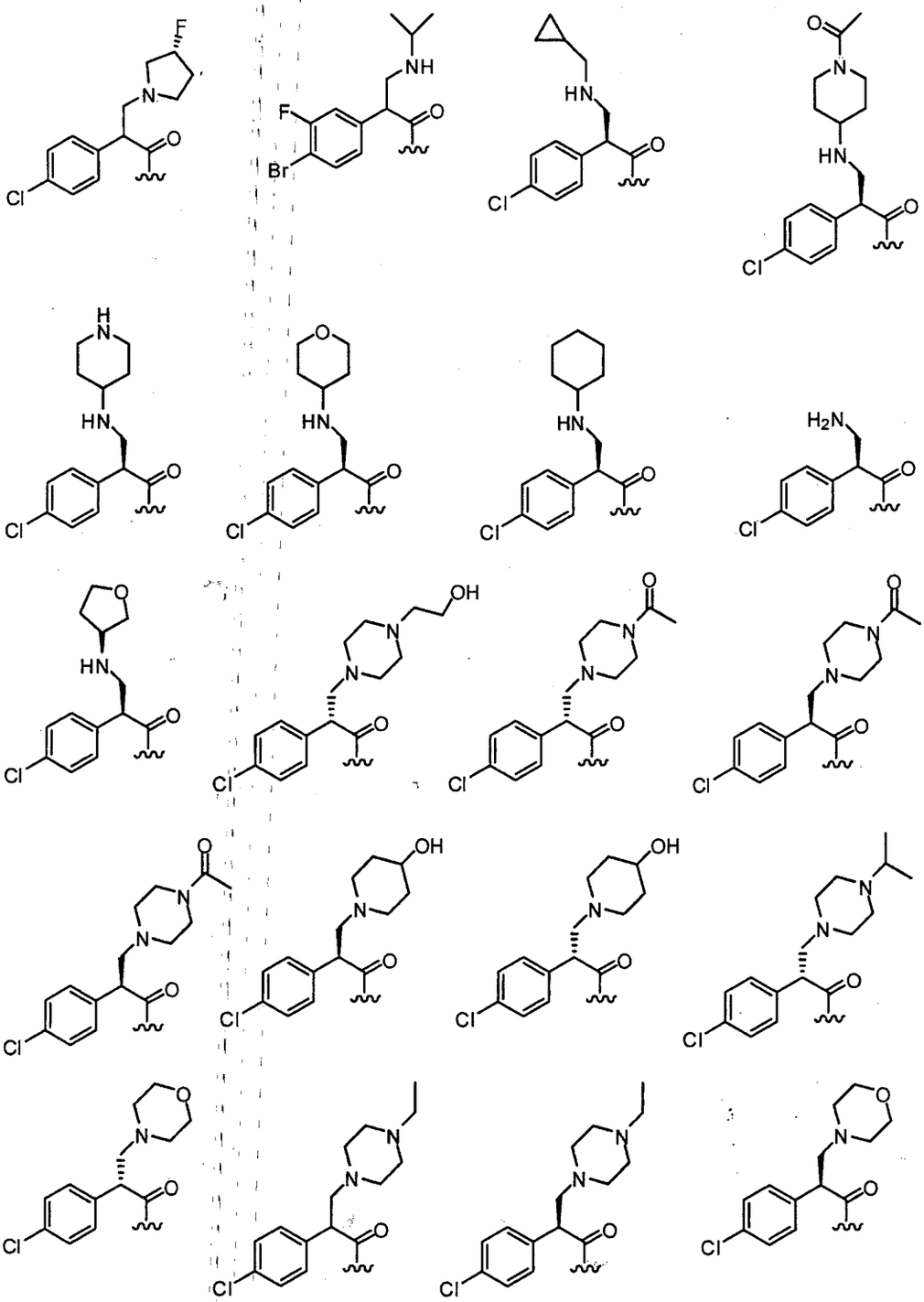

N
NH
O
Cl

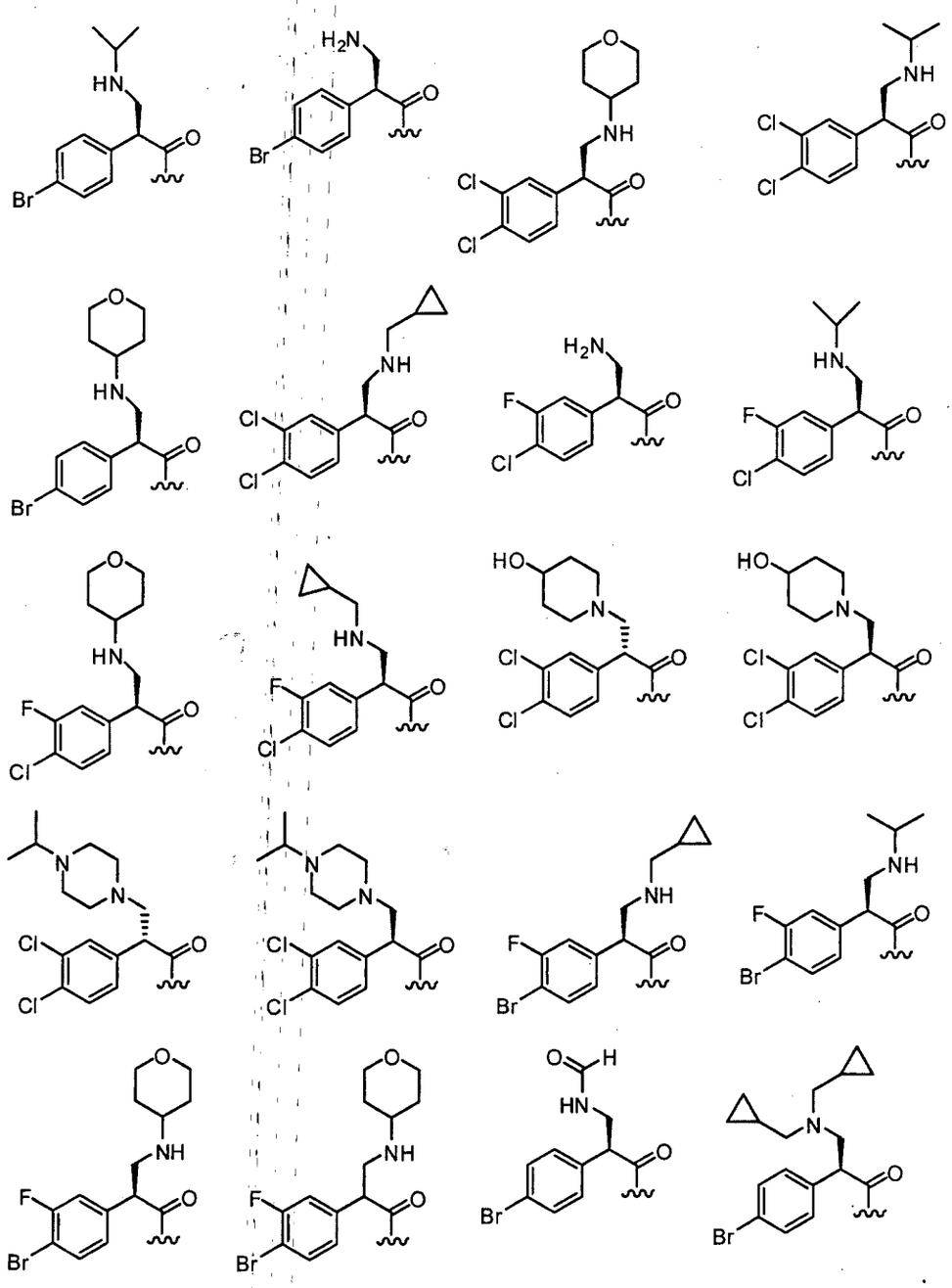

NH
O
Cl


NH
O
Me

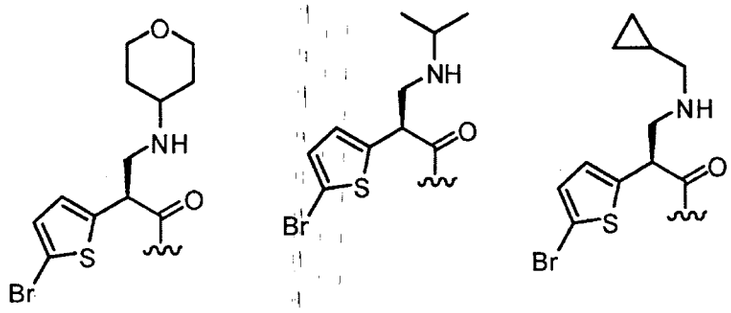

HN
O
MeO



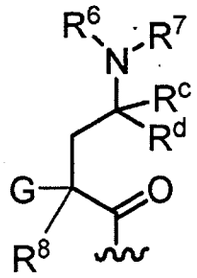




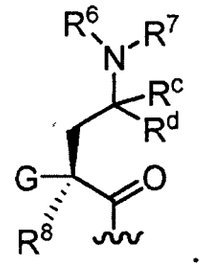
44. El compuesto según la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque A es seleccionado entre:



45. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque m es 1, n es 1 y p es 0, de manera que A está representado por la fórmula:



46. El compuesto según la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque A tiene la configuración:



47. El compuesto según la reivindicación 45 ó 46, CARACTERIZADO porque R^8 es H.

48. El compuesto según la reivindicación 45 ó 46, CARACTERIZADO porque R^8 es metilo.

49. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 45 a 48, CARACTERIZADO porque R^c y R^d son H

50. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 45 a 48, CARACTERIZADO porque R^c y R^d son metilo.

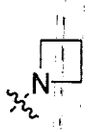
51. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 45 a 50, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo,

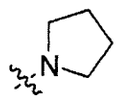
o R^6 y R^7 junto con N forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo,

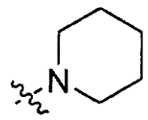
o R^6 y R^8 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo.

52. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 45 a 51, CARACTERIZADO porque NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(ciclopropilmetilo), NH(ciclobutilmetilo), NMe_2, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt_2, NEtPr o NEt(iPr).

53. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 45 a 51, CARACTERIZADO porque NR^6R^7 es seleccionado entre las estructuras:



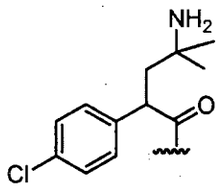
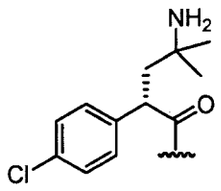
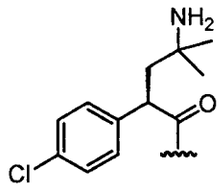
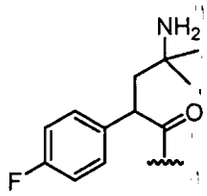
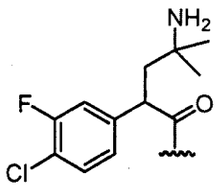
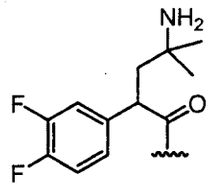
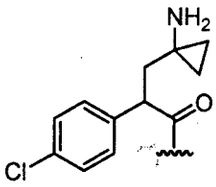
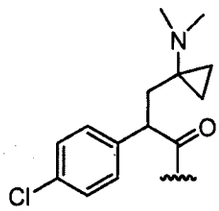
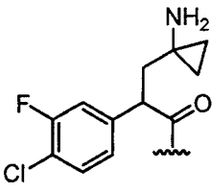
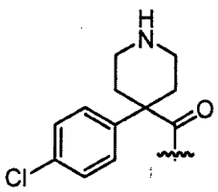
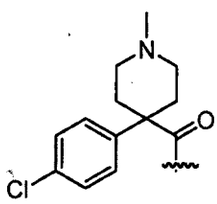
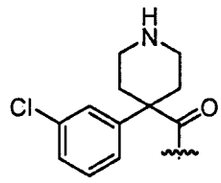
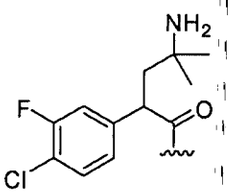
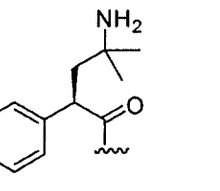
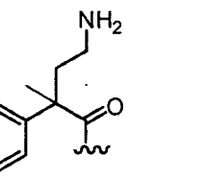
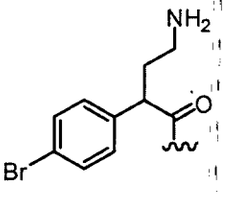
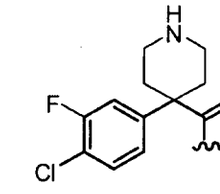
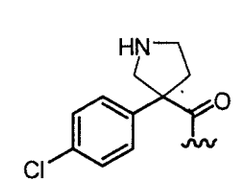
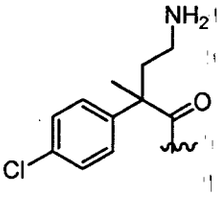
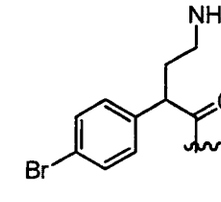
,


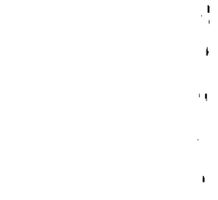
,


.

54. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 45 a 51, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 son independientemente H o Me.

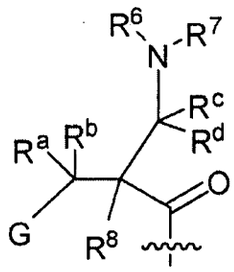
55. El compuesto según la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque A es seleccionado entre:

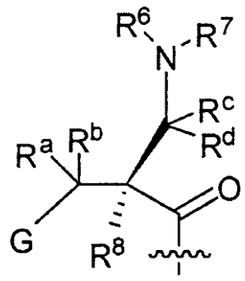





56. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque m es 1, n es 0 y p es 1, de manera que A está representado por la fórmula:



57. El compuesto según la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque A tiene la configuración:

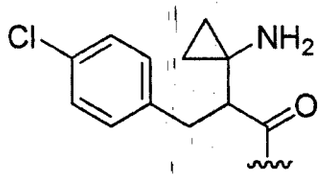


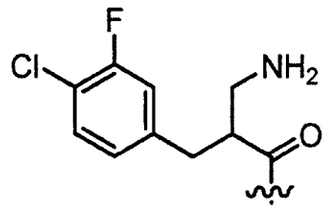
58. El compuesto según la reivindicación 56 ó 57, CARACTERIZADO porque R^8 es H.

59. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 56 a 58, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, CH_2-ciclopropilo o CH_2-ciclobutilo.

60. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 56 a 59, CARACTERIZADO porque NR^6R^7 es NH_2, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NHtBu, NH(CH_2-ciclopropilo) o NH(CH_2-ciclobutilo).

61. El compuesto según la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque A es:



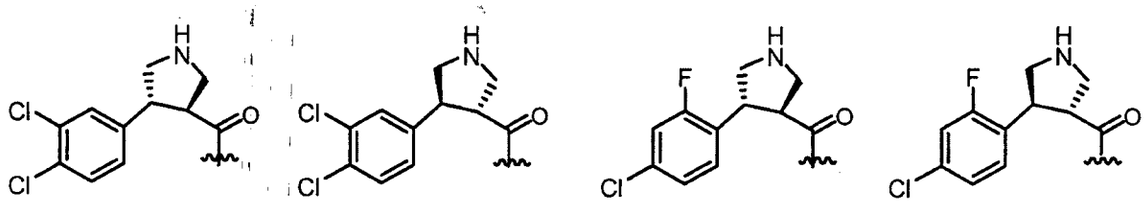


62. El compuesto según la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque R^a y R^8 son H, y R^b y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

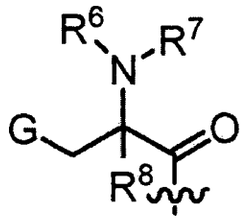
63. El compuesto según la reivindicación 62, CARACTERIZADO porque R^b y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo pirrolidinilo.

64. El compuesto según la reivindicación 62 ó 63, CARACTERIZADO porque R^7 es H.

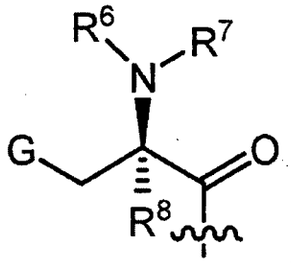
65. El compuesto según la reivindicación 54, CARACTERIZADO porque A es seleccionado entre:



66. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 30, CARACTERIZADO porque m es 0, n es 0 y p es 1, de manera que A está representado por la fórmula:



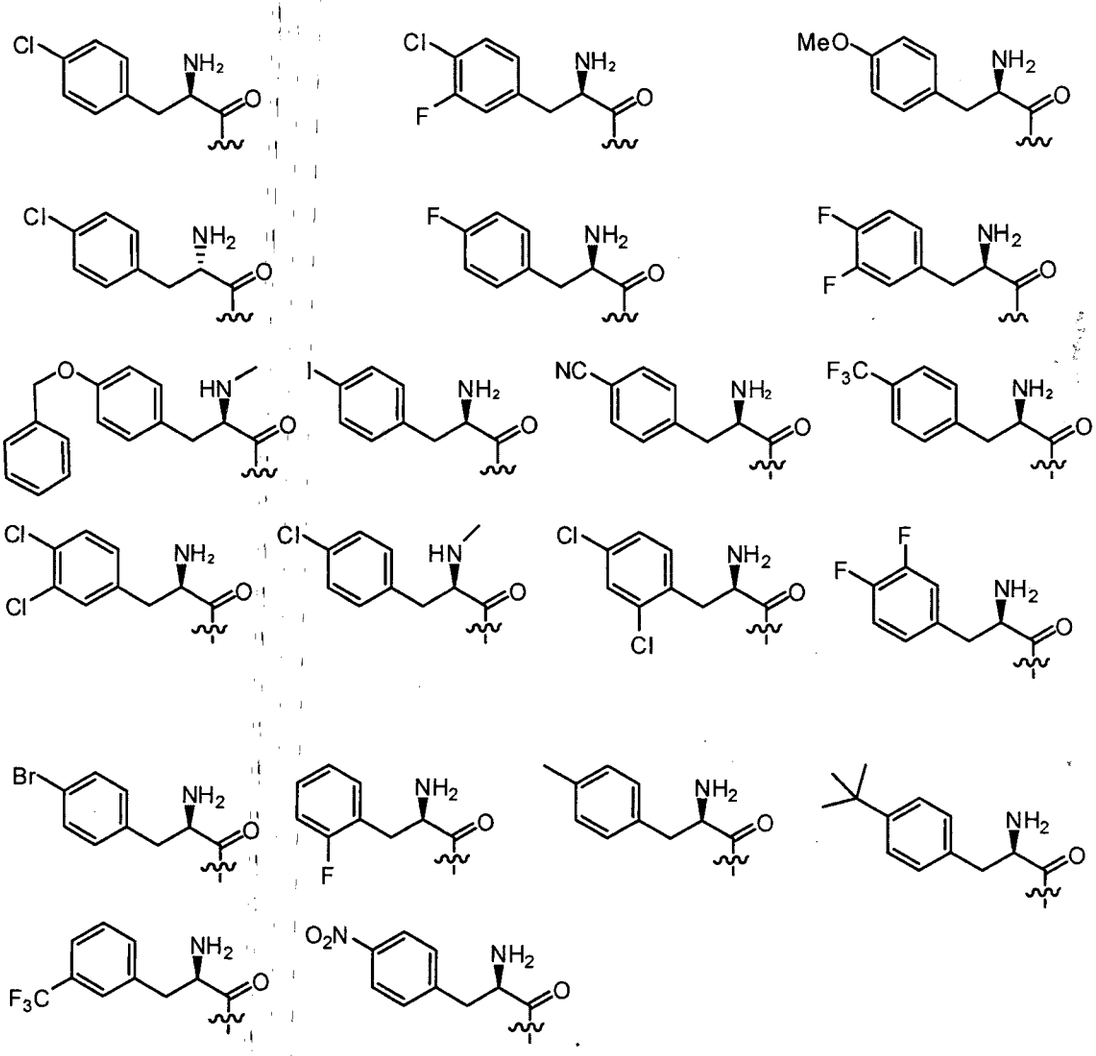
67. El compuesto según la reivindicación 66, CARACTERIZADO porque A tiene la configuración:



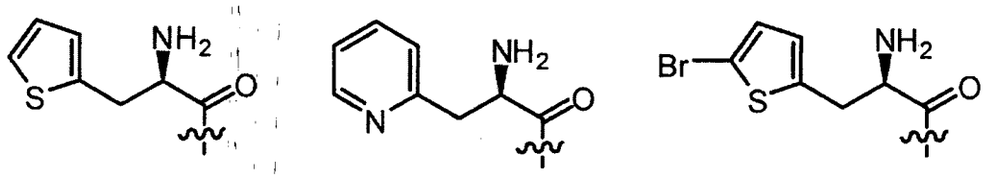
68. El compuesto según la reivindicación 66, CARACTERIZADO porque R^8 es H.

69. El compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 66 a 68, CARACTERIZADO porque R^6 y R^7 son independientemente H o Me.

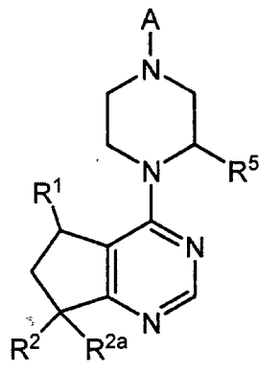
70. El compuesto según la reivindicación 69, CARACTERIZADO porque A es seleccionado entre:



71. El compuesto según la reivindicación 69, CARACTERIZADO porque A es seleccionado entre:



72. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



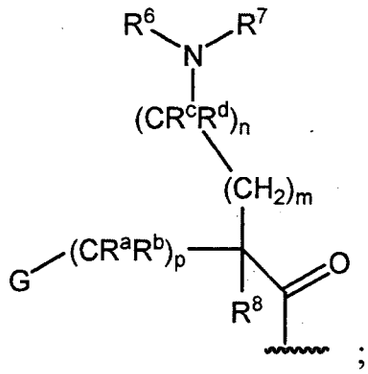
y los enantiómeros y las sales de él, CARACTERIZADO porque

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

R^2 y R^{2a} son H o F;

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

A es



donde G es fenilo opcionalmente sustituido por uno hasta cuatro grupos R^9;

R^6 y R^7 son independientemente H, (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 a 6 miembros, W-$(CH_2)_{1-2}$, donde W es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o Me, cicloalquiloC_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 por uno o más grupos independientemente seleccionados entre

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 ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados entre OH, halógeno, oxo, CF_3, CH_2CF_3 y alquilo(C_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 ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de anillo;

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

R^8 es H, Me u OH,

o R^8 y R^6 junto con los átomos, a los cuales ellos están ligados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros teniendo uno o dos átomos de nitrógeno de 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)$_2$; y

m, n y p son independientemente 0 ó 1.

73. Un compuesto como definido en la reivindicación 1 ó 72, CARACTERIZADO porque es nombrado en los Ejemplos 1 a 168.

74. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende un compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 73.

75. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, mediado por AKT, en un mamífero, CARACTERIZADO porque comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 74.

76. El método según la reivindicación 75, CARACTERIZADO porque dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria, hiperproliferante, cardiovascular, neurodegenerativa, ginecológica o dermatológica.

77. Un método para la inhibición de la producción de proteína quinasa AKT en un mamífero, CARACTERIZADO porque comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 74.

78. Un compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 74, CARACTERIZADO porque se usa como medicamento en el tratamiento de las condiciones mediadas por proteína quinasa AKT.

79. El uso de un compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 74, CARACTERIZADO porque tiene aplicación en la producción de un medicamento para el tratamiento de las condiciones mediadas por proteína quinasa AKT.

80. Un kit para el tratamiento de una condición mediada por proteína quinasa AKT, CARACTERIZADO porque dicho kit comprende:

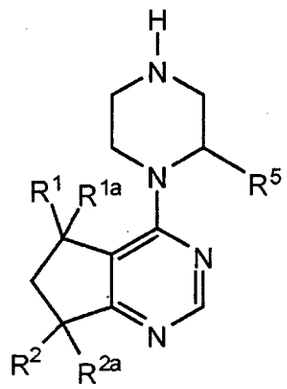
a) una primera composición farmacéutica comprendiendo un compuesto como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de 1 a 74; y

b) las instrucciones para su uso.

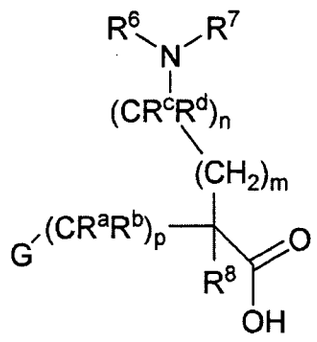
81. El kit según la reivindicación 80, que comprende además, (c) una segunda composición farmacéutica, CARACTERIZADO porque la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto el cual es un inhibidor de proteína quinasa AKT.

82. Un método para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque comprende:

la puesta en reacción de un compuesto que tiene la fórmula:

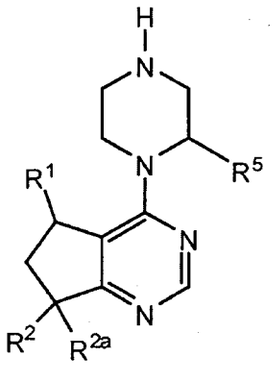


con un compuesto que tiene la fórmula

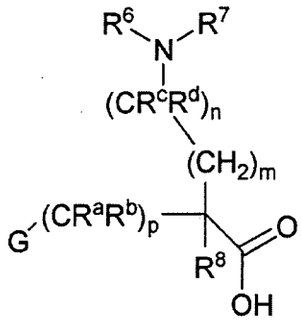


83. Un método para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 ó 72, CARACTERIZADO porque comprende:

la puesta en reacción de un compuesto que tiene la fórmula:



con un compuesto que tiene la fórmula



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-010511- -00000-0000

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] 92
- 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 10511
	Solicitud internacional	PCT/US2007/072876
	Fecha inicio fase nacional	06/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3429

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 10511

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
adpall

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 10511
	Solicitud internacional	PCT/US2007/072876
	Fecha inicio fase nacional	06/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3430

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
adpall