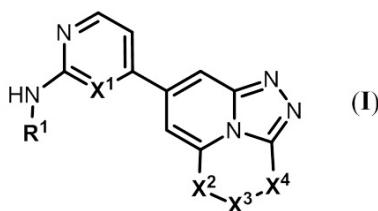


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	GENENTECH, INC.	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SOUTH SAN FRANCISCO
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

994963-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. GENENTECH, INC. EE 994963

4

Datos del Inventor

Nombre:

Aleksandr
KOLESNIKOV

**Dirección
Electrónica:**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Dirección:

c/o
GENENTECH,
INC., 1 DNA
Way, South San
Francisco,
California 94080-
4990, Estados
Unidos de
América.

**Domicilio/País
de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -
CALIFORNIA - SOUTH SAN
FRANCISCO

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA
☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ EMPRESA
EXTRANJERA
☐ PASAPORTE
☒ No Aplica

Número:

-

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

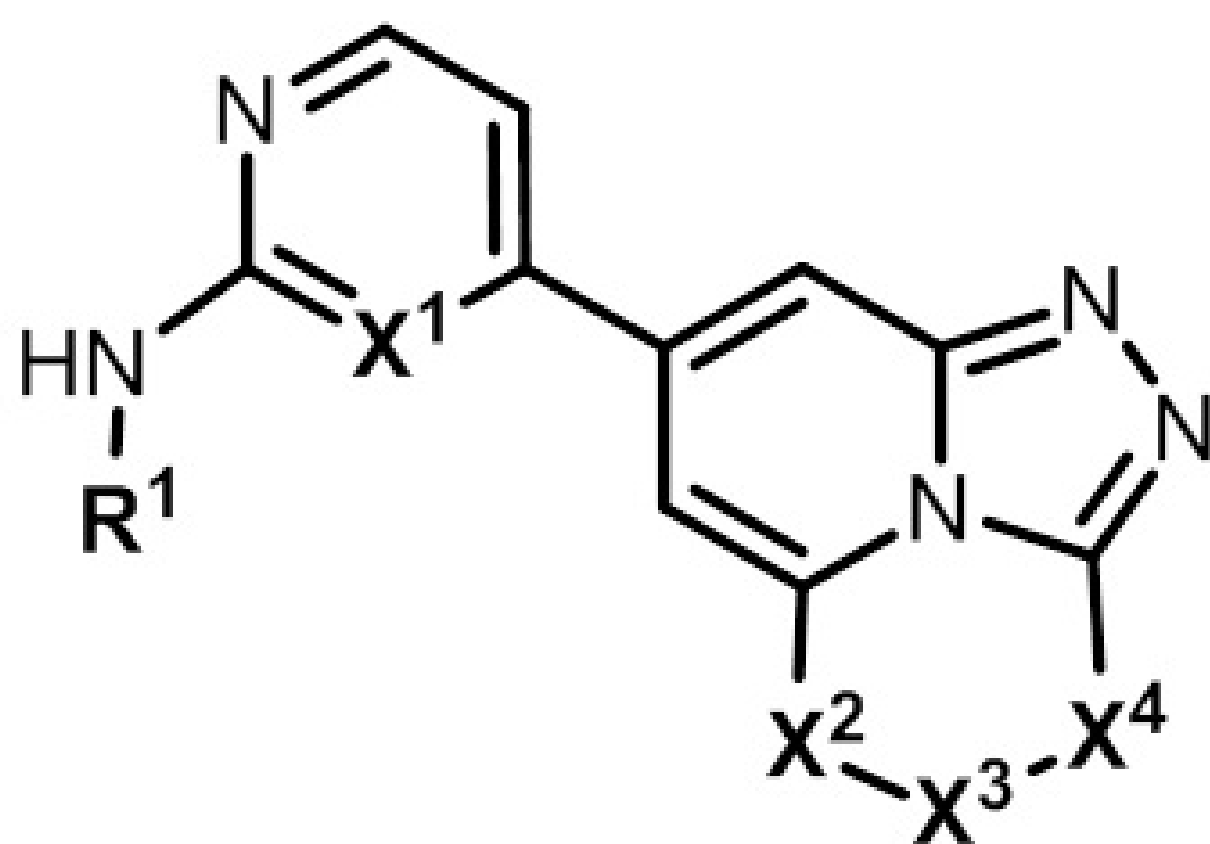
Domicilio

1. KOLESNIKOV Aleksandr ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. DO Steven ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SOUTH SAN FRANCISCO	c/o GENENTECH, INC., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SOUTH SAN FRANCISCO	c/o GENENTECH, INC., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, Estados Unidos de América.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE				
Número:		53215-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/068452	Fecha Solicitud:	03/12/2014
Número Publicacion:		WO 2015/085007 A1	Fecha Publicacion:	11/06/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/912,905	(32) Fecha 06/12/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		44	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				



(I)

INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Estados Unidos provisional No. 61/912,905 presentada el 6 de diciembre de 2013, la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos los cuales inhiben las serina/treonina cinasas y los cuales son útiles para tratar enfermedades hiperproliferativas y neoplásicas inhibiendo las vías de transducción de señal las cuales comúnmente son sobrereactivas o sobreexpresadas en tejido canceroso. Los presentes compuestos son inhibidores selectivos de ERK (cinasa regulada por señal extracelular). La presente invención además se refiere a métodos para tratar el cáncer o enfermedades hiperproliferativas con compuestos dentro del alcance de la presente invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

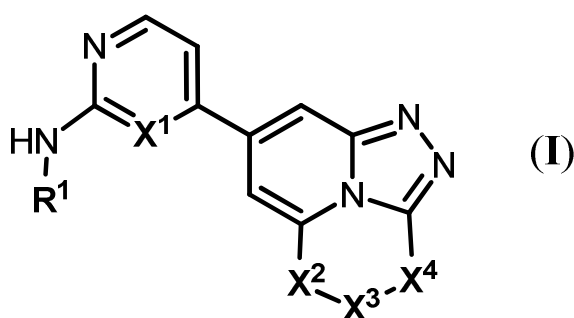
Los procesos implicados en el crecimiento, progresión, y metástasis de tumor son mediados por las vías de señalización que son activadas en células de cáncer. La vía de ERK juega un papel central en la regulación del crecimiento de células de mamíferos retrasando las señales extracelulares desde el receptor de tirosina cinasa (RTK) de superficie celular unido al ligando tal como el receptor de tirosina cinasa de la familia erbB, PDGF, FGF, y VEGF. La activación de una RTK induce una cascada de eventos de fosforilación que comienza con la activación de Ras. La activación de Ras lleva al reclutamiento y activación de Raf, una serina-treonina cinasa. La Raf activada luego se fosforila y activa la MEK1/2, la cual luego se fosforila y activa la ERK1/2. Cuando es activada, la ERK1/2 se fosforila a varios objetivos cadena abajo implicados en una multitud de eventos celulares incluyendo los cambios citoesqueléticos y la activación transcripcional. La vía de ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, y se cree que la vía de ERK/MAPK es frecuentemente activada en muchos tumores. Los genes de Ras, los cuales están cadena arriba de ERK1/2, son mutados en diversos cánceres incluyendo tumores colorrectales, melanoma, mama y pancreáticos. La alta actividad de Ras está acompañada por la actividad elevada de ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una serina-treonina cinasa de la familia de Raf, están asociadas con la actividad de cinasa aumentada. Las mutaciones en BRAF se han identificado en melanomas

(60%), cánceres de la tiroides (más de 40%) y cánceres colorrectales. Estas observaciones indican que la vía de señalización de ERK1/2 es una vía atractiva para las terapias anticáncer en un amplio espectro de tumores humanos (M. Hohno and J. Pouyssegur, *Prog. in Cell Cycle Res.* **2003** 5:219).

Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la actividad de ERK (es decir, actividad de ERK1 y/o ERK2) serían útiles para tratar un amplio espectro de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de la tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovarios. Tal contribución se proporciona por esta invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en donde:



X^1 es N o CH;

X^2 es NR^a , O o S;

X^3 es $(CR^4_2)_{1-3}$, CH_2NR^b , $C(=O)$, $C(=O)NR^b$ o $C(=O)O$ con la condición que:

cuando X^3 es CH_2NR^b , la porción tricíclica de (I) es un 6,7,8,9-tetrahidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azuleno,

cuando X^3 es $C(=O)NR^b$, la porción tricíclica de (I) es una 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona,

cuando X^3 es $CH_2C(=O)$, la porción tricíclica de (I) es una 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona, y,

cuando X^3 es $C(=O)O$, la porción tricíclica de (I) es una 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(9H)-ona;

X^4 es CR^2R^3 o NR^3 con la condición que cuando X^4 es NR^3 , X^2 es NR^a y X^3 es $C(=O)$;

R^1 es (i) una porción de heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros o, (ii) una porción de heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) alquilo de C₁₋₁₀,
- (b) alquenilo de C₁₋₁₀,
- (c) haloalquilo de C₁₋₁₀,
- (d) cicloalquilo de C₃₋₇ o cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆,
- (e) halocicloalquilo de C₃₋₇ o halocicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆,
- (f) hidroxialquilo de C₁₋₁₀ o dihidroxialquilo de C₁₋₁₀,
- (g) alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₆,
- (h) alquiltio de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₆,
- (i) cianoalquilo de C₁₋₁₀,
- (j) fenilo, fenil-alquilo de C₁₋₃, fenoxi o benciloxi-alquilo de C₁₋₃,
- (k) heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₃ o heteroariloxi en donde la porción de heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirid-2(1H)-ona y 1-alquilpirid-2(1H)-ona y cada heteroarilo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, óxido, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, ciano, cicloalquilo de C₃₋₆ y alquilo de C₁₋₆ en donde el alquilo de C₁₋₆ independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo o alcoxi de C₁₋₆; y,
- (l) feniltio o feniltio-alquilo de C₁₋₆;

R³ y **R⁴** son independientemente en cada ocurrencia hidrógeno o alquilo de C₁₋₃;

R^a y **R^b** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₃; o,

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

en donde cualquier porción de fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆ o alquilo de C₁₋₆ en donde el alquilo de C₁₋₆ independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo o alcoxi de C₁₋₆; y,

en donde cada cicloalquilo independientemente se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ o haloalcoxi de C₁₋₆.

La presente invención también se refiere a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I a un paciente en necesidad del mismo. El compuesto de fórmula I se puede administrar solo o co-administrar con al menos otro compuesto anti-hiperproliferativo o quimioterapéutico.

La presente invención también se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en una célula que comprende tratar una célula con un compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad efectiva para atenuar o

eliminar la actividad de cinasa ERK.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer o una enfermedad hiperproliferativa.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula 1 en donde el compuesto se selecciona de:

4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;

9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

(S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

(R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina; o

(S)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 en donde el compuesto se selecciona de:

4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-

(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;
 9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 (S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 (R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona;
 4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina; o
 (S)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La frase “una” o “una” entidad como se utiliza en la presente se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos “un” (o “uno”), “uno o más”, y “al menos uno” se pueden utilizar de manera intercambiable en la presente.

La frase “como se define en la presente anteriormente” se refiere a la definición más amplia para cada grupo como se proporciona en la Breve Descripción de la Invención o la reivindicación más amplia. En todas las otras modalidades proporcionadas a continuación, los sustituyentes los cuales pueden estar presentes en cada modalidad y los cuales no son explícitamente definidos retienen la definición más amplia proporcionada en la Breve Descripción de la Invención.

Como se utiliza en esta especificación, si están en una frase transicional o en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “que comprende” serán interpretados como que tienen un significado abierto. Es decir, los términos serán interpretados de manera sinónima con las frases “que tiene al menos” o “que incluye al menos”. Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término “que comprende” significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término “que comprende” significa que el compuesto

o composición incluye al menos las características o componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

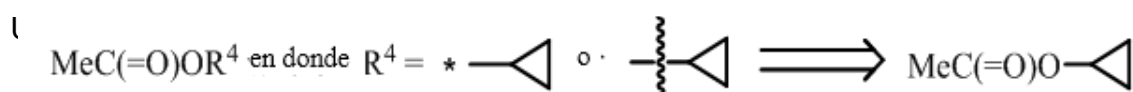
El término “independientemente” se utiliza en la presente para indicar que se aplica una variable en cualquier caso sin considerar la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma definición o una diferente dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en el cual R” aparece dos veces y se define como “independientemente carbono o nitrógeno”, ambas R” pueden ser carbono ambas R” pueden ser nitrógeno, o una R” puede ser carbono y la otra nitrógeno.

Cuando cualquier variable (*por ejemplo*, R¹, R^{4a}, Ar, X¹ o Het) se presenta más de una vez en cualquier porción o fórmula que representa y describe los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cada otra ocurrencia. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales compuestos resultan en compuestos estables.

Los símbolos “*” al final de un enlace o dibujo

“~~~~~” a través de un enlace se refieren cada uno al punto

de unión de un grupo funcional u otra porción química al resto de la molécula de la cual es una parte. Por lo tanto, por ejemplo:



vértice distinto) indica que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

El término “opcional” u “opcionalmente” como se utiliza en la presente significa que un evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede, pero no necesita, ocurrir, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no. Por ejemplo, “opcionalmente sustituido” significa que la porción opcionalmente sustituida puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

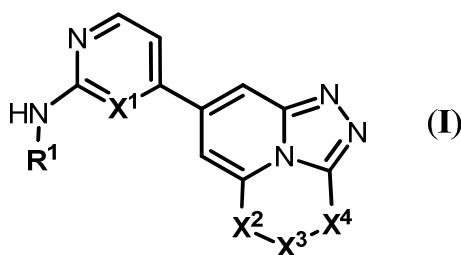
El término “aproximadamente” se utiliza en la presente para significar aproximadamente, en la región de, casi, o alrededor. Cuando el término “aproximadamente” se utiliza en conjunto con un intervalo numérico, modifica ese rango extendiendo los límites hacia arriba y hacia abajo de los valores numéricos descritos. En general, el término “aproximadamente” se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por arriba y por debajo del valor establecido por una varianza de 20%.

Como se utiliza en la presente, la cita de un intervalo numérico para una variable se pretende para dar a entender que la invención se puede practicar con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de este rango. Por lo tanto, para

una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos finales del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos finales del intervalo. Como un ejemplo, una variable la cual se describe que tienen valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables las cuales son inherentemente discretas, y puede ser 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, o cualquier otro valor real para las variables que son inherentemente continuas.

Los compuestos de fórmula I exhiben tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno covalentemente enlazado entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y el intento de aislar un tautómero individual usualmente produce una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio es dependiente de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tal como acetaldehído, la forma ceto predomina mientras que en los fenolos, la forma enol predomina. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen tautómeros de ceto/enol ($-C(=O)-CH \rightleftharpoons C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH \rightleftharpoons C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH \rightleftharpoons C(-NHR)=N-$). Los últimos dos son particularmente comunes en anillos de heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los compuestos de fórmula I pueden contener un centro ácido o básico y las sales adecuadas formadas de ácidos o bases pueden formar sales no tóxicas las cuales tienen una actividad antiviral similar. Los ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen el clorhidrato, bromhidrato, yodihidrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido. Los ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen sales de acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D y L-lactato, D y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenazato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, y pamoato. Para una revisión sobre las sales adecuadas vea Berge *et al*, *J. Pharm. Sci.*, **1977** 66:1-19 y G. S. Paulekuhn *et al*. *J. Med. Chem.* **2007** 50:6665.



En una modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente. En todas las otras modalidades proporcionadas a continuación, los sustituyentes los cuales pueden estar presente en cada modalidad y los cuales no son explícitamente definidos, retienen la definición más amplia proporciona en la Breve Descripción de la Invención.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es CH_2NR^b y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)CH_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)NR^b$ y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un

compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es NR^3 . En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es N. En otra submodalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^1 es CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En una modalidad X^2 es NR^a , X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad en donde X^2 es NR^a , X^3 es CH_2NR^b y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)CH_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)NR^b$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es O, X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En cualquiera de las submodalidades anteriores X^1 puede ser ya sea N o CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^2 es Optionally substituted heteroaril-alquilo de C_{1-3} y R^3 es hidrógeno. En una modalidad X^2 es NR^a , X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad en donde X^2 es NR^a , X^3 es CH_2NR^b y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)CH_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)NR^b$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es O, X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En cualquiera de las submodalidades anteriores X^1 puede ser ya sea N o CH.

En otra modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En una modalidad X^2 es NR^a , X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad en donde X^2 es NR^a , X^3 es CH_2NR^b y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)CH_2$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es NR^a , X^3 es $C(=O)NR^b$ y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es O, X^3 es CH_2 y X^4 es CR^2R^3 . En otra submodalidad X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y X^4 es CR^2R^3 .

X^4 es CR^2R^3 . En cualquiera de las submodalidades anteriores X^1 puede ser ya sea N o CH.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde CR^2R^3 está en la configuración (S). En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde CR^2R^3 está en la configuración (R). En todavía otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde hay porciones iguales de isómeros (R) y (S) (*es decir*, una mezcla racémica). En todavía otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde está enriquecido ya sea del isómero (R) o (S). En todavía otra modalidad de la presente invención el sustituyente R^2 está en la configuración β . En todavía otra modalidad de la presente invención el sustituyente R^2 está en la configuración α .

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es CH_2 o $(CH_2)_2$ y R^1 es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, oxetaniilo o pirazolilo opcionalmente sustituido. En una modalidad, R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es heteroaril-metilo sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido. En una modalidad, R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es heteroaril-metilo sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es CH_2 y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido. En una modalidad, R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es heteroaril-metilo sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es CH_2 y R^1 es 1-metil-1H-pirazol-5-ilo. En una modalidad, R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es heteroaril-metilo sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde X^2 es O, X^3 es $(CH_2)_2$ y R^1 es 1-metil-1H-pirazol-5-ilo. En una modalidad, R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es bencilo y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es heteroaril-metilo sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es (1H-pirazol-1-il)metilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilo y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de los compuestos I-1 a I-109 en la TABLA 1.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente para el uso como un medicamento.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente para el uso en terapia.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición

farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en una células que comprende tratar la célula con un compuesto de acuerdo con la fórmula en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo seleccionado del grupo que consiste de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cáncer del tracto genitourinario, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, cánceres de cabeza y cuello, hepatoma, queratoacantoma, cáncer de riñón, carcinoma de células grandes, leucemias, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, trastornos linfoides, cáncer de piel de melanoma y no melanoma, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, linfoma no Hodgkins, cáncer de ovarios, carcinoma papilar, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, carcinoma de células pequeñas, cáncer testicular, tetracarcinomas, cáncer de la tiroides, y carcinoma no diferenciado en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo seleccionado del grupo que consiste de melanoma, cáncer pancreático, cáncer de la tiroides, cáncer

colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovarios en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo seleccionado del grupo que consiste de leucemia mielógena aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple y leucemia mieloide en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente en necesidad del mismo que comprende co-administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente y al menos otro agente quimioterapéutico utilizado.

Otra modalidad de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

Otra modalidad de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, el uso de un compuesto de fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a y R^b son como se definen anteriormente para el uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

En otra modalidad, R^1 se selecciona de heteroarilo o heteroaril- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de isoxazol, piridinilo, piridona, pirimidinilo, pirazinilo, pirazol, tiazolilo, triazolilo, N-alquilo de C_{1-6} -pirazolilo y N-alquilo de C_{1-6} -triazolilo o heterociclilo en donde el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste de tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y N-alquilo de C_{1-6} -piperidinilo. En una modalidad, R^1 se selecciona de 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-etil-2*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 2-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-2*H*-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-[1,2,4]-triazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-

tetrazol-5-ilo, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadizol-2-ilo, oxetan-3-ilo, 3-metiloxetan-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, 2-metil-tetrahidropiran-4-ilo, 2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-ilo, 2-hidroximetiltetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo. En otra submodalidad, R^1 se selecciona de oxetan-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-ilo y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo. En todavía otra submodalidad, R^1 se selecciona de 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo y 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo.

En otra modalidad, R^2 es (a) alquilo de C_{1-10} , *por ejemplo*, seleccionado de metilo, etilo, 2-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, isopentilo, neopentilo, isobutilo, 3,3-dimetilbutilo, butilo, propilo, trifluorometilo, 4-metilpentilo, 3-metilbutan-2-ilo; (b) alqueno de C_{1-10} ; (c) haloalquilo de C_{1-10} , *por ejemplo*, 2-fluorobutilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutilo, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propilo, 1,1-difluoropropilo, 3-fluoro-3-metilbutilo, 2,2-difluoropropilo, 2-(trifluorometil)butilo, 3-fluoro-2-(fluorometil)propilo; (d) cicloalquilo de C_{3-7} o cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} , *por ejemplo*, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, (1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metilo, (1-isopropilciclopropil)metilo, (1-etilciclopropil)metilo, (ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, (1-(trifluorometil)ciclobutil)metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, y ciclohexiletilo; (e) halocicloalquilo de C_{3-7} o halocicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} , *por ejemplo*, (2,2-difluorociclopropil)metilo, (3,3-difluorociclobutil)metilo, (4,4-difluorociclohexil)metilo; (f) hidroxialquilo de C_{1-10} o dihidroxialquilo de C_{1-10} , *por ejemplo*, 1-hidroxi-3-metilbutilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxibutilo y 1-hidroxibutilo; (g) alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-6} , *por ejemplo*, 2-metoxi-3-metilbutilo, 2-etoxibutilo, 3-metoxi-2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilo, 2-etoxietilo, *terc*-butoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, isobutoximetilo, metoximetilo, 1-metoxi-2-metilpropilo, 2-metoxibutilo, 2-metoxipropilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 2-(2-fluoroetoxi)propilo, 2-(ciclopropilmetoxi)propilo, benciloximetilo; (h) alquiltio de C_{1-3} -alquilo de C_{1-6} , *por ejemplo*, 1, 2-(metiltio)butilo, 2-(metiltio)etilo, 2-(metiltio)propilo, (isopropiltio)metilo, (*terc*-butiltio)metilo e (isobutiltio)metilo; (i) cianoalquilo de C_{1-10} , *por ejemplo*, 2-ciano-2-metilpropilo, y 2-butanonitrilo (j) fenilo, fenil-alquilo de C_{1-3} , fenoxi o benciloxi-alquilo de C_{1-3} , *por ejemplo*, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-

metoxifenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-metoxibencilo, 2-(trifluorometil)bencilo, 2-metilbencilo, 3-bromobencilo, 3-clorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-ciclopropilbencilo, 3-ciclobutilbencilo, 3-(trifluorometil)bencilo, 3-metoxibencilo, 3-(difluorometoxi)bencilo, 3-(trifluorometoxi)bencilo, 3-cianobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, 4-metoxibencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 4-(metiltio)bencilo, 4-metilbencilo, 4-(trifluorometoxi)bencilo, 4-etoxibencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,3-diclorobencilo, 2-fluoro-4-metoxibencilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo, 2,5-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3-fluoro-4-metoxibencilo, 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo, 3,4-difluorobencilo, 3-cloro-4-fluorobencilo, 3-cloro-4-metoxibencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3,5-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 4-cloro-2-fluorobencilo, 4-(difluorometoxi)-2-fluorobencilo, 4-cloro-3-fluorobencilo, 4-fluoro-3-metoxibencilo, 2,3-difluoro-4-metoxibencilo, 2,3,4-trifluorobencilo, 2,4,5-trifluorobencilo, 3,5-difluoro-4-metoxibencilo, 4-etoxi-2,3-difluorobencilo, fenetilo, 3-clorofenetilo, 4-clorofenetilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 1-metoxi-2-feniletilo, 1-(4-clorofenil)-2-metilpropilo, 1-feniletilo, 2-(4-clorofenil)propan-2-ilo, (4-clorofenil)difluorometilo, 1-metoxi-1-feniletilo, difluoro(3-fluoro-4-metoxifenil)metilo, 3-fluoro-4-metoxifenetilo, 2-clorofenetilo, 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilo, 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropilo, 2-metoxi-2-(4-metoxifenil)etilo, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propilo, 3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propilo, 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilo, 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propilo, 2-hidroxietilo-2-(4-metoxifenil)etilo, fenoxi, 2-fluoro-fenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi y 3-metilfenoxi; (k) heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₃ o heteroariloxi, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-(alquilo de C₁₋₃)-1H-pirazol-3-ilo, *por ejemplo*, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(alquilo de C₁₋₃)-1H-pirazol-4-ilo, *por ejemplo*, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, (tiazol-2-il)-alquilo de C₁₋₃, (tiazol-4-il)-alquilo de C₁₋₃, (tiazol-5-il)-alquilo de C₁₋₃, (isotiazol-3-il)-alquilo de C₁₋₃, (isotiazol-4-il)-alquilo de C₁₋₃, (isotiazol-5-il)-alquilo de C₁₋₃, (oxazol-2-il)-alquilo de C₁₋₃, (oxazol-4-il)-alquilo de C₁₋₃, (oxazol-5-il)-alquilo de C₁₋₃, (isoxazol-3-il)-alquilo de C₁₋₃, (isoxazol-4-il)-alquilo de C₁₋₃, (isoxazol-5-il)-alquilo de C₁₋₃, 1H-imidazol-2-ilo, (1H-imidazol-2-il)-alquilo de C₁₋₃, (1-(alquilo de C₁₋₃)-1H-imidazol-2-il)-alquilo de C₁₋₃, 1H-imidazol-5-ilo, 1-(alquilo de C₁₋₃)-1H-imidazol-5-ilo, y (1-(alquilo de C₁₋₃)-1H-imidazol-5-il)-alquilo de C₁₋₃; tiofen-2-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-metilimidazol-2-

il)metilo, (1-ciclopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, (3-ciclopropilpirazol-1-il)metilo, (4-metiltiazol-2-il)metilo, (5-metiltiazol-2-il)metilo, (5-clorotiofen-2-il)metilo, (5-ciclopropiltiofen-2-il)metilo, (5-cianotiofen-2-il)metilo, 2-(1,2,4-triazol-5-il)etilo, 2-(4-(trifluorometil)pirazol-1-il)etilo, piridinilo tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-(piridin-2(1H)-ona), (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilo, piridin-4-ilmetilo, 5-cloropiridin-2-il)metilo, (2-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-2-il)metilo o 5-(piridin-2(1H)-ona), (5-fluoro-3-piridil)oxi, (5-cloro-3-piridinil)oxi; y (l) feniltio o feniltio-alquilo de C_{1-6} .

En una modalidad, R^2 es bencilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-metoxibencilo, 2-(trifluorometil)bencilo, 2-metilbencilo, 3-bromobencilo, 3-clorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-ciclopropilbencilo, 3-(trifluorometil)bencilo, 3-metoxibencilo, 3-(difluorometoxi)bencilo, 3-(trifluorometoxi)bencilo, 3-cianobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, 4-metoxibencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 4-(metiltio)bencilo, 4-metilbencilo, 4-(trifluorometoxi)bencilo, 4-etoxibencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,3-diclorobencilo, 2-fluoro-4-metoxibencilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo, 2,5-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3-fluoro-4-metoxibencilo, 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo, 3,4-difluorobencilo, 3-cloro-4-fluorobencilo, 3-cloro-4-metoxibencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3,5-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 4-cloro-2-fluorobencilo, 4-(difluorometoxi)-2-fluorobencilo, 4-cloro-3-fluorobencilo, 4-fluoro-3-metoxibencilo, 2,3-difluoro-4-metoxibencilo, 2,3,4-trifluorobencilo, 2,4,5-trifluorobencilo, 3,5-difluoro-4-metoxibencilo, 4-etoxi-2,3-difluorobencilo. En otra submodalidad, uno o ambos átomos de hidrógeno en el grupo metileno bencílico se reemplazan por deuterio.

En otra submodalidad, R^2 es bencilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-metoxibencilo, 3-fluoro-4-metoxibencilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorobencilo, 2-fluoro-4-metoxibencilo, 2-clorobencilo.

En otra submodalidad, R^2 es 1-(alquilo de C_{1-3})-1H-pirazol-3-ilo, *por ejemplo*, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(alquilo de C_{1-3})-1H-pirazol-4-ilo, *por ejemplo*, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, (tiazol-2-il)-alquilo de C_{1-3} , (tiazol-4-il)-alquilo de C_{1-3} , (tiazol-5-il)-alquilo de C_{1-3} , (isotiazol-3-il)-alquilo de C_{1-3} , (isotiazol-4-il)-alquilo de C_{1-3} , (isotiazol-5-il)-alquilo de C_{1-3} , (oxazol-2-il)-alquilo de C_{1-3} , (oxazol-4-il)-alquilo de C_{1-3} , (oxazol-5-il)-alquilo de C_{1-3} , (isoxazol-3-il)-alquilo de C_{1-3} , (isoxazol-4-il)-alquilo de C_{1-3} , (isoxazol-5-il)-alquilo de C_{1-3} , (1H-imidazol-2-il)-alquilo de C_{1-3} , (1-(alquilo de C_{1-3})-1H-imidazol-2-il)-alquilo de C_{1-3} , 1-(alquilo de C_{1-3})-1H-imidazol-5-ilo, y (1-(alquilo de C_{1-3})-1H-imidazol-5-il)-alquilo de C_{1-3} , tiofen-2-ilmetilo, tiazol-2-

ilmetilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-metilimidazol-2-il)metilo, (1-ciclopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, (3-ciclopropilpirazol-1-il)metilo, (4-metiltiazol-2-il)metilo, (5-metiltiazol-2-il)metilo, (5-clorotiofen-2-il)metilo, (5-cianotiofen-2-il)metilo, 2-(1,2,4-triazol-5-il)etilo, 2-(4-(trifluorometil)pirazol-1-il)etilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo, (isoxazol-5-il)metilo, (isoxazol-4-il)metilo, (isoxazol-3-il)metilo, (oxazol-2-il)metilo, (oxazol-4-il)metilo, (oxazol-5-il)metilo.

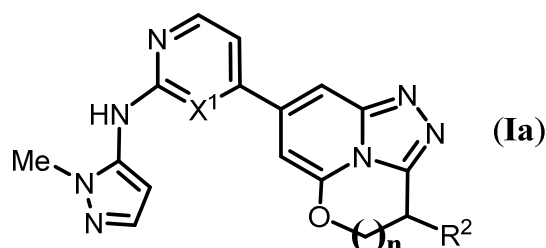
En una modalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo, (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo, (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilo, (4-metiltiazol-2-il)metilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo y (1-metil-1H-pirazol-5-il)metilo.

En otra submodalidad, R^2 es fenoxi, 2-fluoro-fenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi y 3-metilfenoxi, (5-cloro-3-piridil)oxi, (5-fluoro-3-piridil)oxi, (1-metilpirazol-4-il)oxi.

En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo, (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo, (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilo.

En otra submodalidad, R^2 es 2-butanonitrilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilciclopropilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo.

En una modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1a**



en donde X^1 es N, n es 1 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

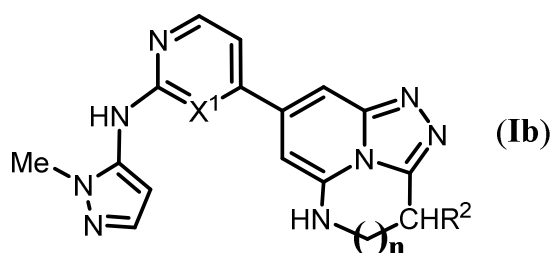
En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1a** en donde X^1 es C, n es 1 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En

otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1a** en donde X^1 es N, n es 2 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1a** en donde X^1 es C, n es 2 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En una modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1b**



en donde X^1 es N, n es 1 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

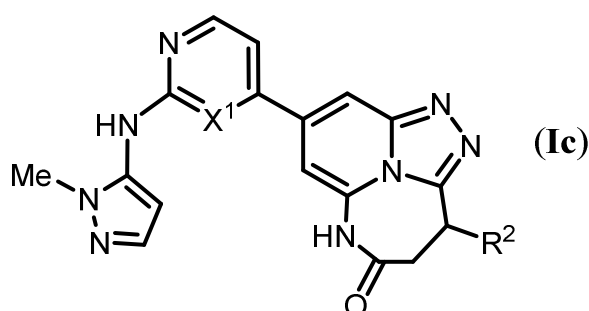
En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1b** en donde X^1 es C, n es 1 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1b** en donde X^1 es N, n es 2 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **1b** en donde X^1 es C, n es 2 y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-

3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En una modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **Ic**



en donde X^1 es N y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **Ib** en donde X^1 es C y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **Ib** en donde X^1 es N y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra

submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **Ib** en donde X^1 es C y R^2 es bencilo opcionalmente sustituido. En una submodalidad, R^2 es bencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 2-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3,4-difluorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-4-clorobencilo. En otra submodalidad, R^2 es 3-fluoro-3-metoxibencilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (3-metilisoxazol-5-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es (4-metiltiazol-2-il)metilo. En otra submodalidad, R^2 es fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 2-cloro-fenoxi. En otra submodalidad, R^2 es 4-fluoro-fenoxi.

El término “alquilo” como se utiliza en la presente solo o en combinación con otros grupos, denota un residuo hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena no ramificada o ramificada que contiene 1 a 10 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” denota un residuo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono. “Alquilo de C_{1-6} ” como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 6 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, neopentilo, hexilo, y octilo.

El término “alquenilo” como se utiliza en la presente denota un radical de cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene desde 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno a dos enlaces dobles olefínicos. “Alquenilo de C_{2-10} ” como se utiliza en la presente se refiere a un alquenilo compuesto de 2 a 10 carbonos. Los ejemplos son vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

El término “cicloalquilo” denota un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo fusionados pueden tener uno (es decir, espirocíclico), dos (es decir, bicíclico) o más (es decir, policíclico) átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. “Cicloalquilo de C_{3-7} ” como se utiliza en la presente se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo

carbocíclico. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo.

El término “cicloalquilalquilo” como se utiliza en la presente se refiere al radical $R'R''$ -, en donde R' es un radical cicloalquilo, y R'' es un radical alquileo como se define en la presente con el entendido que el punto de unión de la porción de cicloalquilalquilo será en el radical alquileo. Los ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo. Cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-3} se refiere al radical $R'R''$ donde R' es cicloalquilo de C_{3-7} y R'' es alquileo de C_{1-3} como se define en la presente.

El término “alquileo” como se utiliza en la presente denota un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique lo contrario. “Alquileo de C_{0-4} ” se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado que comprende 1-4 átomos de carbono, en el caso de C_0 , el radical alquileo es omitido. “ $(CH_2)_{0-4}$ ” se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal que comprende 0-4 átomos de carbono o, en el caso de C_0 , el radical alquileo es omitido. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileo no se unen al mismo átomo. Los ejemplos de radicales alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término “haloalquilo” como se utiliza en la presente denota un grupo alquilo como se define anteriormente en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-iodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropil o 2,2,2-trifluoroetilo.

El término “alcoxi” como se utiliza en la presente significa un grupo $-O$ -alquilo, en donde el alquilo es como se define anteriormente, tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. “Alcoxi inferior” como se utiliza en la presente denota un grupo alcoxi con un grupo “alquilo inferior” como se define previamente. “Alcoxi de C_{1-10} ” como se utiliza en la presente se refiere a un $-O$ -alquilo en donde el alquilo es C_{1-10} .

El término “haloalcoxi” como se utiliza en la presente se refiere a un grupo $-OR$ donde R es haloalquilo como se define en la presente. El término “haloalquiltio” como se utiliza en la presente se refiere a un grupo $-SR$ donde R es haloalquilo

como se define en la presente.

Los términos “hidroxialquilo” y “alcoxialquilo” como se utiliza en la presente denota un radical alquilo como se define en la presente en donde uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono es/son remplazado(s) por grupos hidroxilo o alcoxi respectivamente. Una porción de alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-6} se refiere a un sustituyente alquilo de C_{1-6} en el cual 1 a 3 átomos de hidrógeno se remplazan por un alcoxi de C_{1-3} y el punto de unión del alcoxi es el átomo de oxígeno.

El término “alquiltio” o “alquilsulfanilo” significa un grupo $-S$ -alquilo, en donde el alquilo es como se define anteriormente tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, hexiltio, incluyendo sus isómeros. “Alquiltio inferior” o “tioalquilo inferior” como se utiliza en la presente denota un grupo alquiltio con un grupo “alquilo inferior” como se define previamente. “Alquiltio de C_{1-10} ” como se utiliza en la presente se refiere a un $-S$ -alquilo en donde el alquilo es C_{1-10} . “Ariltio” significa un grupo $-S$ -arilo, en donde el arilo es como se define en la presente. “Feniltio” es una porción de “ariltio” en donde el arilo es fenilo. El término “alquiltioalquilo” o “feniltioalquilo” como se utiliza en la presente denota el radical $R'R''$ donde R' es un radical alquiltio o feniltio respectivamente y R'' es alquilenos como se define en la presente y el punto de unión del radical alquiltioalquilo será en el radical alquilenos. Alquiltio de C_{1-3} -alquilo de C_{1-6} denota un grupo en donde la porción de alquilo está comprendida de 1-6 átomos de carbono y el grupo alquiltio es de 1-3 carbonos.

El término “cianoalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente en donde uno o más átomos de hidrógeno se remplazan con un grupo ciano.

El término “halógeno” o “halo” como se utiliza en la presente significa fluoro, cloro, bromo, o yodo. El término “halo”, “halógeno”, y “haluro” se utilizan de manera intercambiable en la presente y denotan fluoro, cloro, bromo, o yodo.

El término “óxido” como se utiliza en la presente se refiere a un N-óxido de heteroarilo.

El término “halocicloalquilo” como se utiliza en la presente denota un grupo cicloalquilo como se define anteriormente en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un halógeno. Los ejemplos son 3,3-difluorociclopentilo, 4,4-difluorociclohexilo.

El término “halocicloalquilalquilo” como se utiliza en la presente se refiere al radical $R'R''$ -, en donde R' es un radical halocicloalquilo como se define en la presente, y R'' es un radical alquilenos como se define en la presente con el entendido que el punto de unión de la porción de halocicloalquilalquilo será en el radical alquilenos.

Los ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-fluorociclopropilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo. Halocicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-3} se refiere al radical $R'R''$ donde R' es halocicloalquilo de C_{3-7} y R'' es alquileo de C_{1-3} como se define en la presente.

Los términos “heterociclo” y “heterocíclicos” incluyen anillos saturados o parcialmente insaturados de cuatro a siete miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N, S, S(=O) y S(=O)₂. Estos términos incluyen anillos bicíclicos tales como 2-oxabicyclo[2.2.1]heptano. En ciertos casos, estos términos pueden ser específicamente limitados adicionalmente, tal como, “heterocíclico de cinco a seis miembros” sólo incluye anillos de cinco y seis miembros.

El término “heterocicloalquilo” (o “heterociclilalquilo”) denota el radical de la fórmula $R'R''$, en donde R' es un radical heterocíclico como se define en la presente, y R'' es un radical alquileo como se define en la presente, y el punto de unión del radical heterocicloalquilo será en el radical alquileo. Los ejemplos de radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-piperazinilmetilo, 2-morfolinometilo, y similares.

El término “arilo” como se utiliza en la presente denota un radical carbocíclico aromático monovalente que contiene 6 a 15 átomos de carbono que consiste de un anillo individual, o uno o más anillos fusionados en los cuales al menos un anillo es de naturaleza aromática. Un grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno a tres sustituyentes. Alternativamente, dos átomos adyacentes del anillo arilo se pueden sustituir con un grupo metilendioxi o etilendioxi. Los ejemplos de radicales arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, y similares.

El término “ariloxi” como se utiliza en la presente denota un grupo O-arilo, en donde el arilo es como se define anteriormente. Un grupo ariloxi puede ser no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados. El término “fenoxi” se refiere a un grupo ariloxi en donde la porción de arilo es un anillo de fenilo. El término “benciloxi” se refiere a un grupo $PhCH_2O-$ y/o “benciloxi-alquilo de C_{1-3} ” se refiere a un grupo alquilo de C_1 a C_3 en donde un hidrógeno se reemplaza por un grupo benciloxi.

El término heteroariloxi como se utiliza en la presente significa un grupo -O- (heteroarilo) el cual se une al resto de la molécula por un átomo de oxígeno. Por ejemplo, un grupo (piridil)oxi se puede unir en las posiciones 2, 3, o 4 de la piridina. El término “heteroarilo” incluye anillos aromáticos de cinco a seis miembros que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que

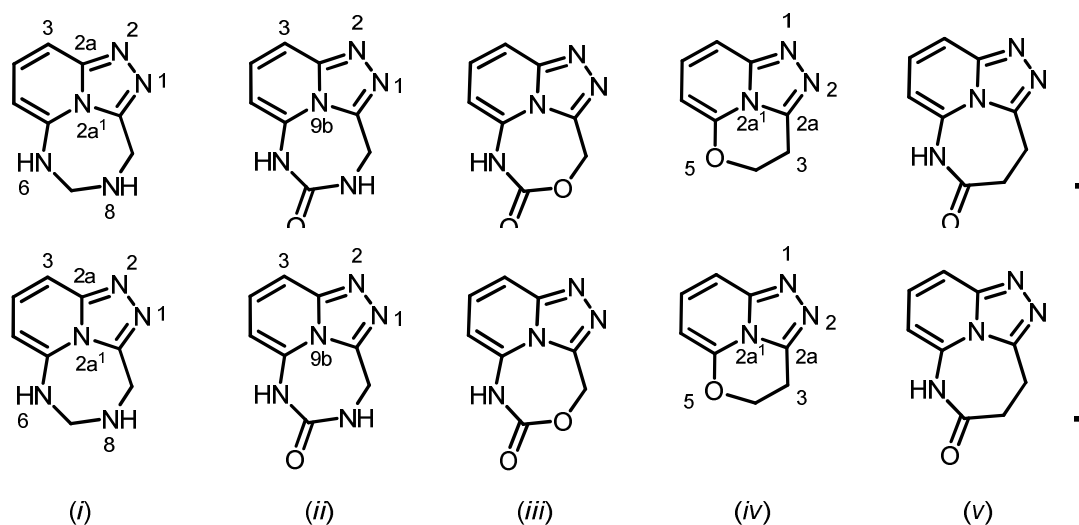
consiste de O, N y S. En ciertos casos, estos términos específicamente se pueden limitar adicionalmente, tal como, heteroarilo de cinco a seis miembros, en donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno. Como es bien conocido por los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus contrapartes de todo carbono. Por lo tanto, para los propósitos de la invención, un grupo heteroarilo sólo necesita tener algún grado de carácter aromático.

El término “heteroarilalquilo” o “heteroaralquilo” significa el radical de la fórmula R'R", en donde R' es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en la presente, y R" es un radical alquileo como se define en la presente con el entendido que el punto de unión del radical heteroarilo será en el radical alquileo y la unión puede ser en cualquier parte en el anillo heteroarilo. Los ejemplos de radicales heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-imidazolilmetilo, 3-pirroliletilo, 4-piridinilmetilo y 5-pirimidinilmetilo.

El término heteroariloxi como se utiliza en la presente significa un grupo -O- (heteroarilo) el cual se une al resto de la molécula por un átomo de oxígeno. Un grupo (piridil)oxi es un heteroariloxi en donde la porción de heteroarilo es 2-, 3- o 4-piridinilo.

El término “oxo” como se utiliza en la presente se refiere a un oxígeno doblemente unido tal como “C=O” (es decir, un grupo carbonilo cuando el oxo se une a un carbono) en donde se entiende que es equivalente a dos grupos hidroxilo unidos al mismo carbono.

Los términos “6,7,8,9-tetrahidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azuleno” (i), 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (ii), 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(9H)-ona (iii) y 3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilene (iv) y 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (v) se generaron con ChemBioDraw Ultra 12.0 y denotan los siguientes:



Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a tratamiento terapéutico en donde el objeto es ralentizar (disminuir) un trastorno o cambio fisiológico no deseado, tal como la propagación del cáncer. Para los propósitos de esta invención, Los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, limitación de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (*es decir*, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), si es detectable o no detectable. “Tratamiento” también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento.

La frase “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, alivia, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular descrito en la presente. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede reducir el número de células de cáncer, reducir el tamaño del tumor; inhibir (*es decir*, ralentizar a algún grado y preferiblemente detener) la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos; inhibir (*es decir*, ralentizar a algún grado y preferiblemente detener) la metástasis de tumor; inhibir, a algún grado, el crecimiento del tumor; y/o aliviar a algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. al grado que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o aniquilación de células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a, o, describen la afección fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por el crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o malignidades linfoides. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (*por ejemplo*, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritórneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o del estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer

rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de la glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulval, cáncer de la tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma penil, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE[®], Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX[®], AstraZeneca), sunitib (SUTENT[®], Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA[®], Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC[®], Novartis), finasunato (VATALANIB[®], Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN[®], Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorin, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE[®], Wyeth), Lapatinib (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR[®], Bayer Labs), gefitinib (IRESSA[®], AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida CYTOXAN[®]; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogenins (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyen sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptofcinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilos; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (*por ejemplo*, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina γ 11 y caliqueamicina ω 11 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* **1994** 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como neocarzinostatina cromóforo y cromóforos de antibióticos de cromoproteína enediina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN[®] (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C,

ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarrabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarrabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; irógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinan; lonidainina; maytansinoides tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamnol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK[®] (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, rorridina A y anguidina); uretán; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, *por ejemplo*, TAXOL (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE[®] (libre de Cremofor), formulaciones de nanopartículas modificadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y TAXOTERE[®] (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); clorambucilo; GEMZAR[®] (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE[®] (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA[®]); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En la definición de "agente quimioterapéutico" también se incluyen: (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores tales como anti-estrógenos y moduladores del receptor de estrógeno selectivo (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX[®]; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno,

queoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON[®] (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, la cual regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE[®] (acetato de megestrol), AROMASIN[®] (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR[®] (vorozol), FEMARA[®] (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX[®] (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido, y goserelina; así como también troxacitabina (un análogo de nucleósido citosina 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína cinasa; (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos los cuales inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de expresión de VEGF (*por ejemplo*, ANGIOZYME[®]) e inhibidores de expresión de HER2; (viii) vacunas tales 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 tales como bevacizumab (AVASTIN[®]), Genentech); y (x) sales, ácidos, y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

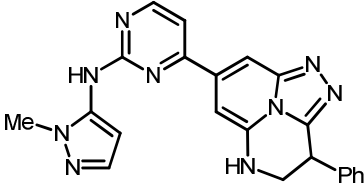
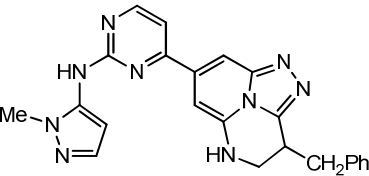
Las abreviaturas comúnmente utilizadas incluyen: acetilo (Ac), acuoso (ac.), atmósferas (Atm), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*terc*-butilo o anhídrido de Boc (BOC₂O), bencilo (Bn), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-*tris*-(dimetilamino)fosfonio (BOP), butilo (Bu), benzoilo (Bz), Número de Registro de Abstractos Químicos (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), dibencilidenacetona (DBA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster etílico del ácido 2-etoxi-2H-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), ácido acético de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), metanol (MeOH), punto de fusión (mp), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de

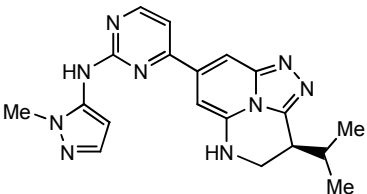
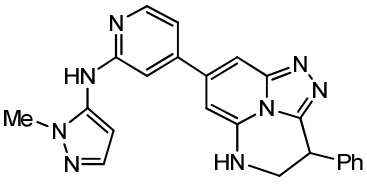
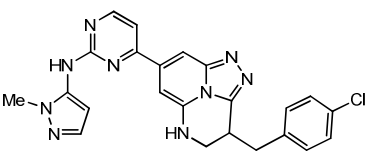
masas (ms), éter metil *terc*-butílico (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), éter de petróleo (éter de pet., es decir hidrocarburos), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidinofosfonio (PiBrOP), piridina (pir), temperatura ambiente (rt o RT), sat. (saturada), *terc*-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂-(Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa delgada (TLC), tetrahidrofurano (THF), tetrametiletilendiamina (TMEDA), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretan-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos normales (*n*), *iso* (*i*-), secundario (*sec*-), terciario (*terc*- o *-t*) y *neo*- tienen su significado habitual cuando se utilizan con una porción alquilo. (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

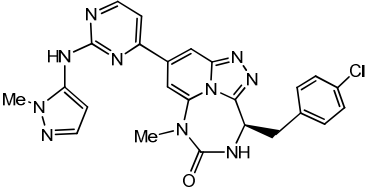
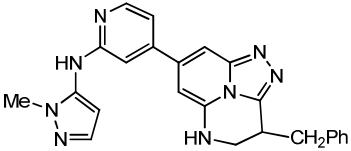
COMPUESTOS Y PREPARACIÓN

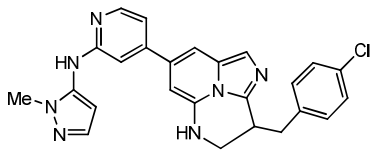
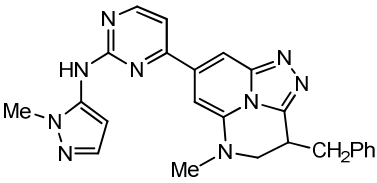
Los ejemplos de compuestos representativos dentro del alcance de la invención se proporcionan en la siguiente Tabla. Estos ejemplos y preparaciones que siguen se proporcionan para habilitar a los expertos en la técnica a entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, sino solamente como ilustrativos y representativos de los mismos.

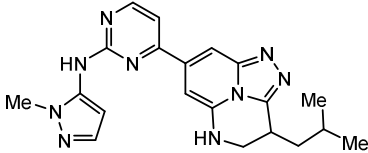
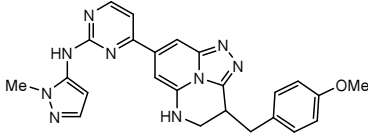
Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo líneas gruesas o discontinuas, la estructura o porción de la estructura será interpretada como que abarca todos los estereoisómeros de esta. En la presente se utiliza el siguiente sistema de numeración.

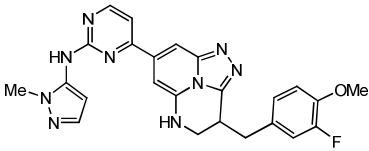
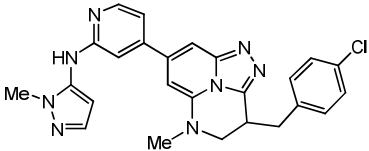
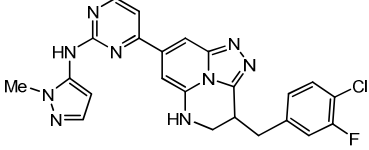
TABLA I					
	ESTRUCTURA	MS ¹	RS ²	ERK ³ IC ₅₀ (μM)	NOMBRE ⁴
I - 1		410	R	0.1790	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina
		410	S	0.0011	
I - 2		424	R	0.00038	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina
		424	S	0.00002	

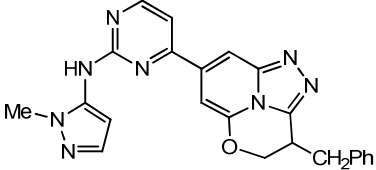
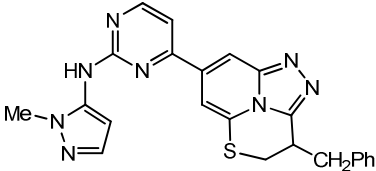
I - 3		376		0.000039	S-4-(3-isopropil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
I - 4		409	S	<0.000020	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)piridin-2-amina
		409	R	0.0431	
I - 5		458	S	<0.000020	4-(3-(4-clorobencil)-4,5-dihidro-3H-

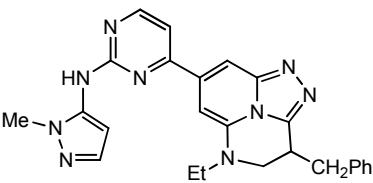
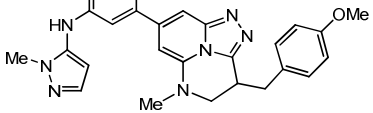
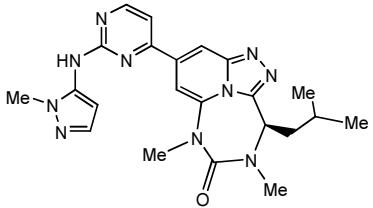
					1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-
		458	R	0.000408	(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
I-6		501	R	0.000023	(R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzoc[d]azulen-7(6H)-ona
I-7		423	S	<0.000020	4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-
		423	R	0.000707	tetraazaacenaftilen-7-il)-N-

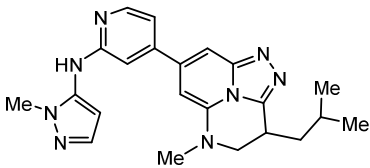
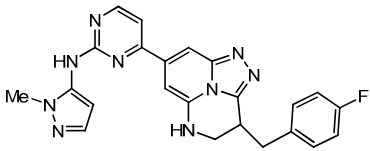
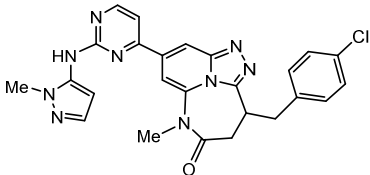
					(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
I - 8		457	S	<0.00002 0	4-(3-(4-clorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		457	R	0.00155	(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
I - 9		438	S	<0.00002 0	4-(3-bencil-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-
		438	R	0.00504	pirazol-5-

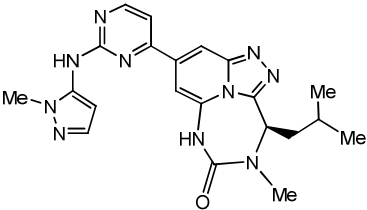
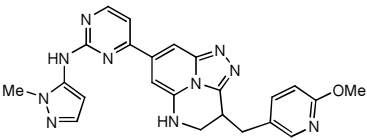
					il)pirimidin-2- amina
I - 10		390	S	<0.00002 0	4-(3-isobutil- 4,5-dihidro-3H- 1,2,2a ¹ ,5- tetraazaacenaft ilen-7-il)-N- (1-metil-1H- pirazol-5- il)pirimidin-2- amina
		390	R	0.002747	
I - 11		454	S	<0.00002 0	4-(3-(4- metoxibencil)- 4,5-dihidro-3H- 1,2,2a ¹ ,5- tetraazaacenaft ilen-7-il)-N- (1-metil-1H- pirazol-5- il)pirimidin-2- amina
		454	R	0.000514	

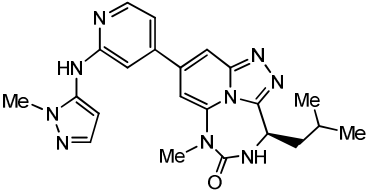
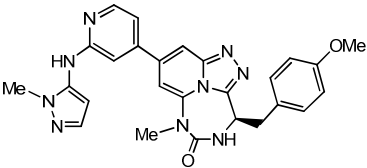
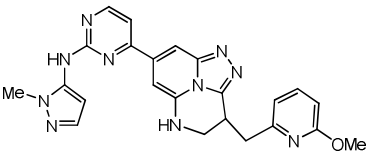
I - 12		472	S	<0.000020	4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		472	R	0.000311	
I - 13		471	S	<0.000020	4-(3-(4-clorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		471	R	0.0086	
I - 14		476	S	<0.000020	4-(3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-

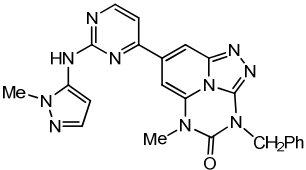
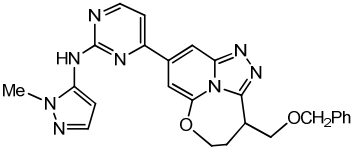
					il)pirimidin-2- amina
		476	R	0.000044 1	
I -15		425. 2	R	0.000020	4-(3-bencil- 3,4-dihidro-5- oxa-1,2,2a ¹ - triazaaacenaftil en-7-il)-N-(1- metil-1H- pirazol-5- il)pirimidin-2- amina
		425. 2	S	0.00224	
I -16		441. 2	R	<0.00002 0	4-(3-bencil- 3,4-dihidro-5- tia-1,2,2a ¹ - triazaaacenaftil en-7-il)-N-(1- metil-1H- pirazol-5- il)pirimidin-2- amina
		441. 2	S	0.000661	

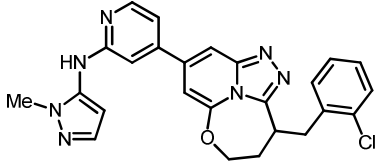
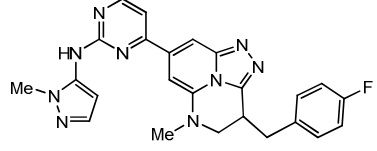
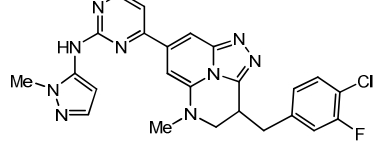
I-17		452. 3	S	<0.00002 0	4-(3-bencil-5- etil-4,5- dihidro-3H- 1,2,2a¹,5- tetraazaacenaft ilen-7-il)-N- (1-metil-1H- pirazol-5- il)pirimidin-2- amina
		452. 2	R	0.00339	
I-18		467. 2	R	0.000036	4-(3-(4- metoxibencil)- 5-metil-4,5- dihidro-3H- 1,2,2a¹,5- tetraazaacenaft ilen-7-il)-N- (1-metil-1H- pirazol-5- il)piridin-2- amina
		467. 3	S	0.0558	
I-19		447. 3	R	0.00115	(R)-9-isobutil- 6,8-dimetil-4- (2-((1-metil- 1H-pirazol-5- il)amino)pirimi din-4-il)-8,9- dihidro- 1,2,2a¹,6,8- pentaazabenzoc d]azulen-7(6H)- ona

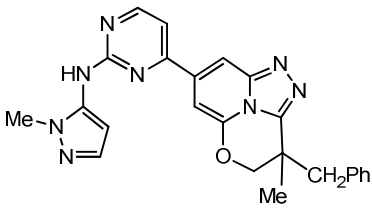
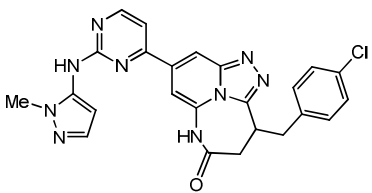
I - 20		403. 2	S	0.000316	4-(3-isobutil-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		403. 2	R	0.0487	
I - 21		442. 2	S	<0.00002 0	4-(3-(4-fluorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		442. 2	R	0.000731	
I - 22		500. 2	S	<0.00002 0	9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzoc

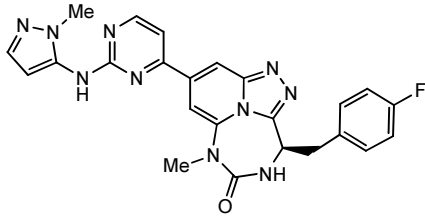
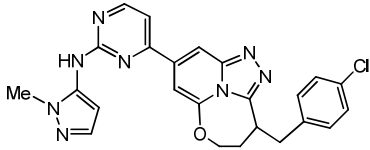
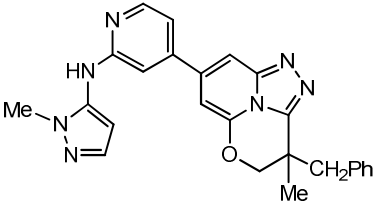
					d]azulen-7(6H)-ona
		500.2	R	0.0882	
I - 23		433.2	R	0.00112	(R)-9-isobutil-8-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona
I - 24		455.2	S	<0.000020	4-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		455.1	R	0.001847	

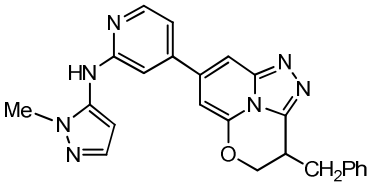
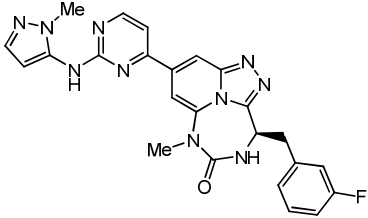
I - 25		432. 2	R	0.00428	(R)-9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzo[c d]azulen-7(6H)-ona
I - 26		496. 2	R	0.00039	(R)-9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzo[c d]azulen-7(6H)-ona
I - 27		455. 2	S	0.000030	4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-

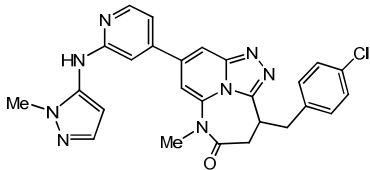
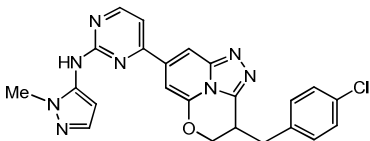
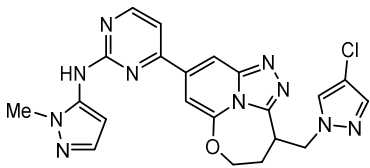
					pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		455.2	R	0.0023	
I - 28		453.2		0.000020	3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona
I - 29		469.2	S	<0.00002	4-(9-((benciloxi)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		469.2	R	0.000109	(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

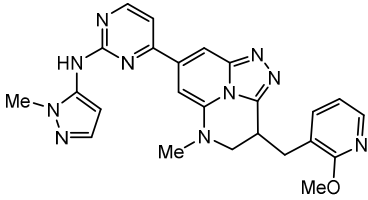
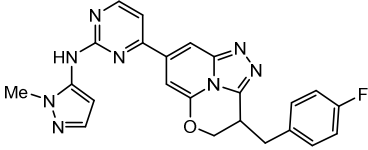
I - 30		472	R	0.00255	4-(9-(2-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		472	S	<0.00002	
I - 31		456.2	S	<0.000020	4-(3-(4-fluorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		456.2	R	0.00135	
I - 32		490.2	S	<0.00002	4-(3-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

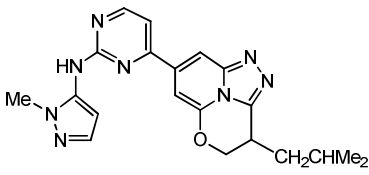
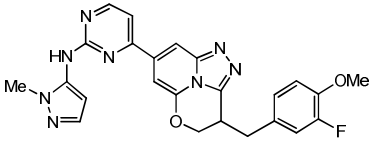
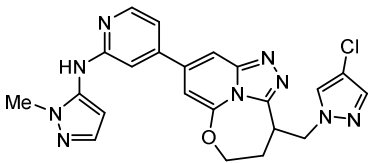
					il)pirimidin-2- amina
		490. 2	S	0.00060	
I-33		439. 2		0.00117	4-(3-bencil-3- metil-3,4- dihidro-5-oxa- 1,2,2a ¹ - triazaacenaftil en-7-il)-N-(1- metil-1H- pirazol-5- il)pirimidin-2- amina
		439. 2		0.0629	
I-34		486. 1	S		9-(4- clorobencil)-4- (2-((1-metil- 1H-pirazol-5- il)amino)pirimi din-4-il)-8,9- dihidro- 1,2,2a ¹ ,6- tetraazabenzo[c d]azulen-7(6H)- ona
		486. 1	R		

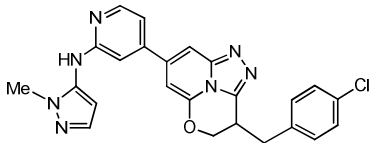
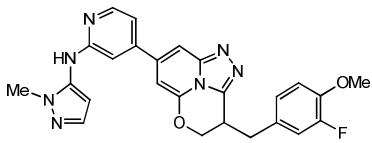
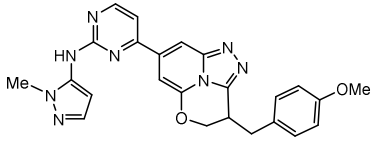
I - 35		485. 1	R	0.000173	(R)-9-(4-fluorobenzil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-ona
I - 36		473. 1	S	<0.00002 0	4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		473. 1	R	0.00069	
I - 37		438. 2		0.00532	4-(3-bencil-3-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-

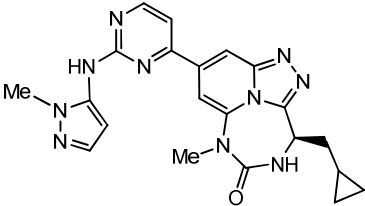
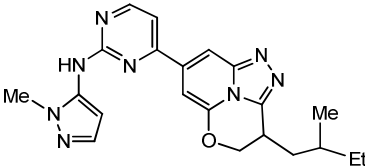
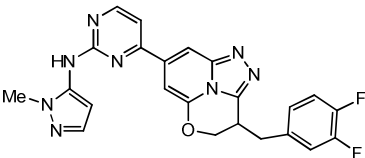
					pirazol-5-il)piridin-2-amina
		438.2		0.0757	
I - 38		424.2	R	0.000020	4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -
		424.2	S	0.00434	triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
I - 39		485.1	R	0.000215	(R)-9-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-ona

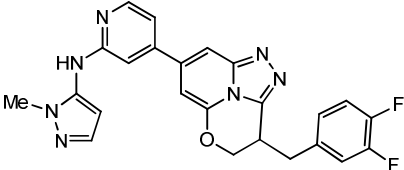
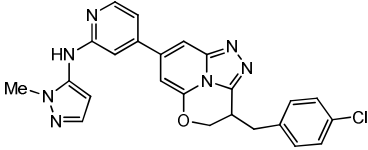
I - 40		499.2	S	<0.000020	9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-
		499.2	R	0.00135	pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona
I - 41		459.2	R	<0.000020	4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-
		459.2	S	0.000783	triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
I - 42		463.1	R	0.000079	S-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-
		462	S	0.000131	oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-

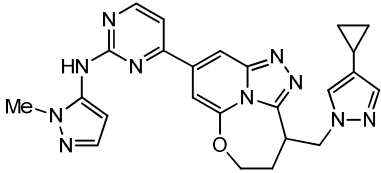
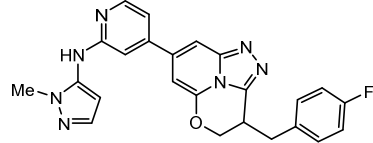
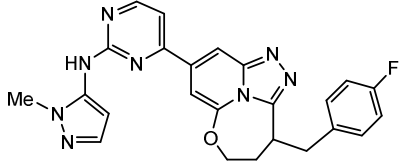
					pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
I - 43		469. 2	S	0.00133	4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		469. 2	R	0.12	
I - 44		443. 2	R	<0.00002	4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		443. 2	S	0.005	

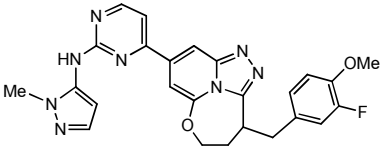
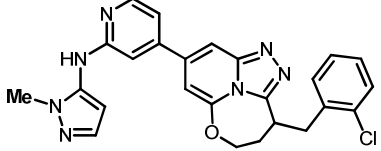
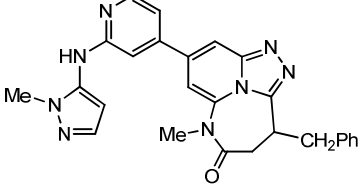
I - 45		391. 2	R	<0.00002	4-(3-isobutil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacaenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		391. 2	S	0.0209	
I - 46		473. 2	R	<0.00002	4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacaenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		473. 2	S	0.00247	
I - 47		462. 2	R	<0.00002	4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		462. 2	S	0.000465	

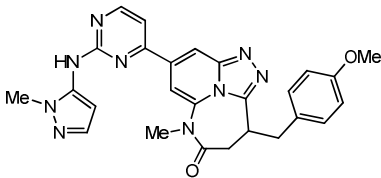
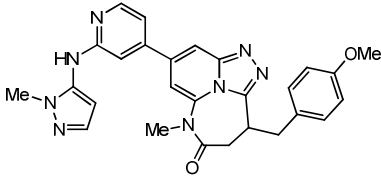
I - 48		458. 2	R	<0.00002 0	4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		458. 2	S	0.0123	
I - 49		472. 2	R	<0.00002 0	4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		472. 2	S	0.00622	
I - 50		455. 2	R	0.000020	4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		455. 2	S	0.007118 4	

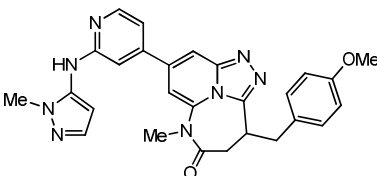
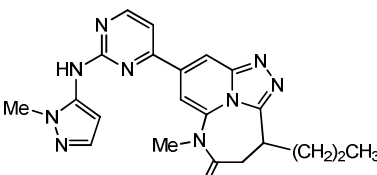
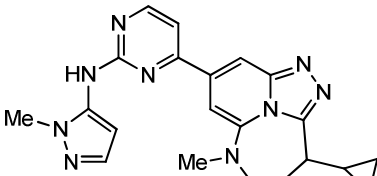
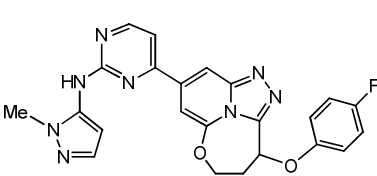
I - 51		430.9		0.00234	(R)-9-(ciclopropilmetil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzo[c d]azulen-7(6H)-ona
I - 52		405.2	R	<0.000020	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina
		405.2	S	0.0934	
I - 53		461.2	R	<0.000020	4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-

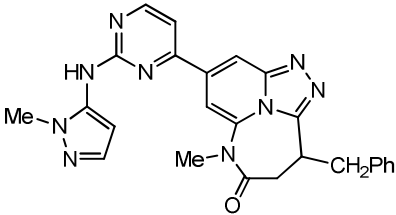
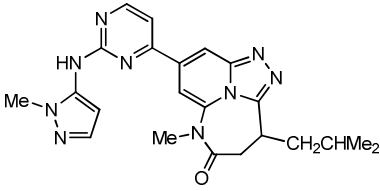
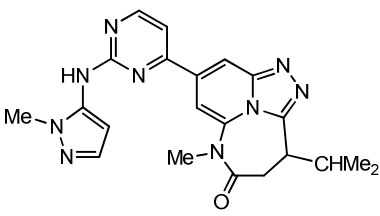
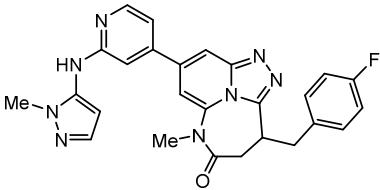
					pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		461.2	S	0.0113	
I-54		460.2	R	0.00003	4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		460.2	S	0.0223	
I-55		458.2	S	0.0125	4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazacaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		458.2	R	<0.000020	

I-56		469. 2	R	<0.00002 0	4-(9-((4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		469. 2	S	0.00139	
I-57		442. 2	R	<0.00002 0	4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		442. 2	S	0.0114	
I-58		457. 2	R	<0.00002 0	4-(9-(4-fluorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		457. 2	S	0.000311	

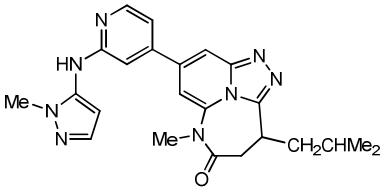
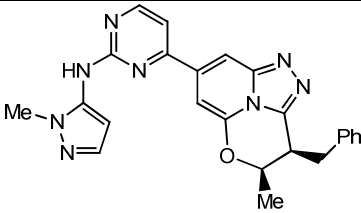
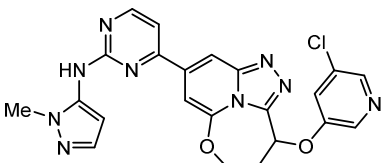
I - 59		487. 2	R	<0.00002 0	4-(9-(3-fluoro-4-metoxibencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		487. 2	S	0.00186	
I - 60		472	R	0.00255	4-(9-(2-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		472	S	<0.00002 0	
I - 61		465. 1	R	0.000073	9-bencil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-

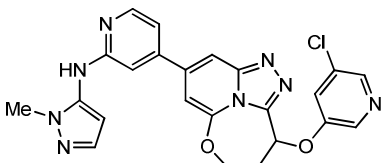
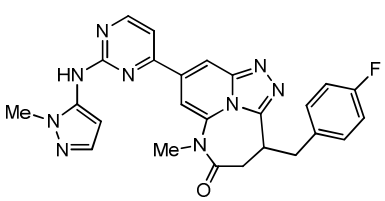
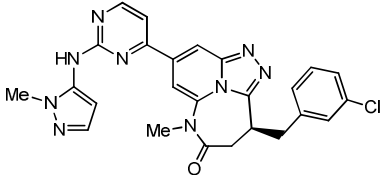
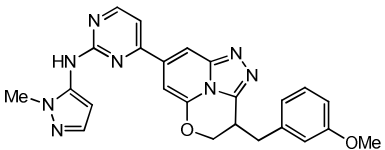
					tetraazabenzoc d]azulen-7(6H)- ona
		465. 1	S	0.00583	
I - 62		496. 2	R	<0.00002 0	9-(4- metoxibencil)- 6-metil-4-(2- ((1-metil-1H- pirazol-5- il)amino)pirimi din-4-il)-8,9- dihidro- 1,2,2a¹,6- tetraazabenzoc d]azulen-7(6H)- ona
		496. 2	S	0.044	
I - 63		495. 2	R	<0.00002 0	9-(4- metoxibencil)- 6-metil-4-(2- ((1-metil-1H- pirazol-5- il)amino)piridi n-4-il)-8,9- dihidro- 1,2,2a¹,6- tetraazabenzoc d]azulen-7(6H)- ona
		495. 1	S	0.00717	

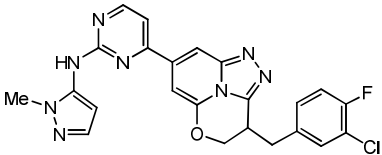
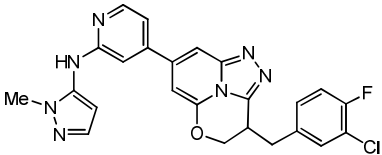
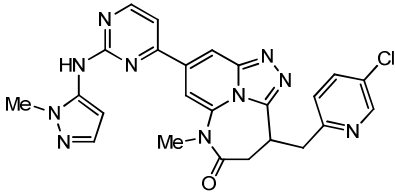
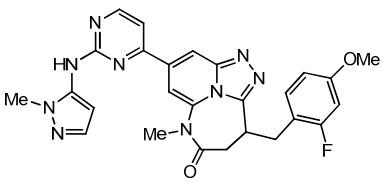
I - 63		495.2	R	<0.000020	9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-
		495.1	S	0.00717	1,2,2a1,6-tetraazabenzodiazulen-7(6H)-ona
I - 64		418.0	S	0.000149	6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-9-propil-8,9-dihidro-
		417.9	R	0.183	1,2,2a1,6-tetraazabenzodiazulen-7(6H)-ona
I - 65		415.9	R	0.00066	9-ciclopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-
		415.9	S	0.119	1,2,2a1,6-tetraazabenzodiazulen-7(6H)-ona
I - 66		459.2	S	0.000020	4-(9-(4-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzodiazulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		459.2	R	0.00295	

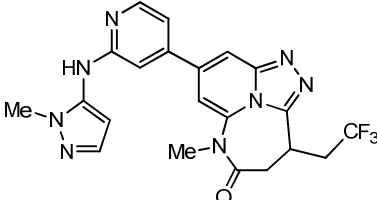
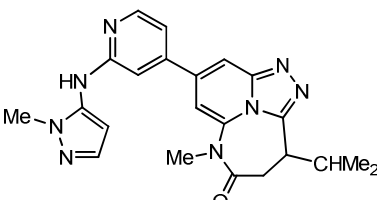
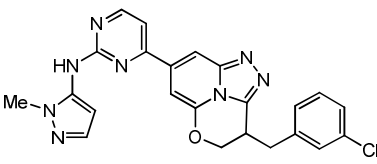
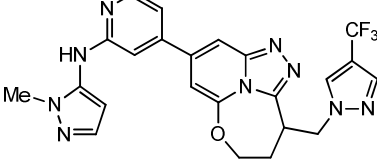
I - 67		466 .0	S	<0.0000 20	9-bencil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc[d]azulen-7(6H)-ona
		466 .0	S	0.00649	
I - 68		432 .0	R	0.00013 2	9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc[d]azulen-7(6H)-ona
		432 .0	S	0.052	
I - 69		417 .9	R	0.00051 2	9-isopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc[d]azulen-7(6H)-ona
		417 .9	S	0.369	
I - 70		483 .2	R	0.00031 6	9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc[d]azulen-7(6H)-ona
		482 .9	S	0.0172	

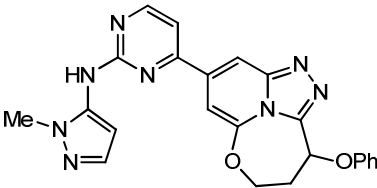
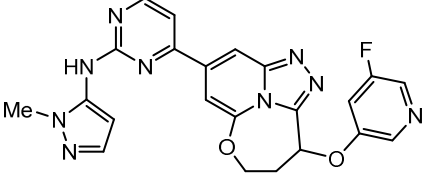
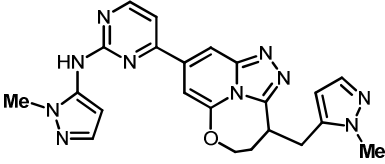
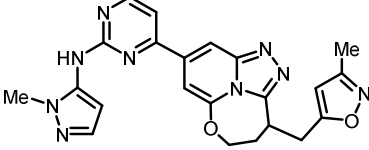
I-71		457.9	R	0.000655	6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona
		457.9	S	0.189	
I-72		439.2	3R4S	<0.000020	4-(3-bencil-4-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		439.2	3S4R	0.00155	
I-73		497.2	R	<0.000020	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocdazulen-4-il)pirimidin-2-amina
		497.2	S		
I-74		513.1	R	<0.000020	9-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-

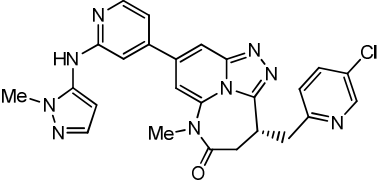
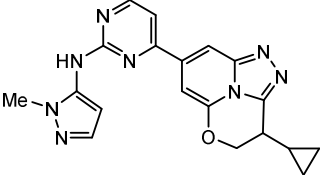
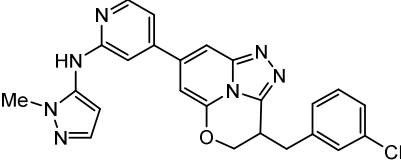
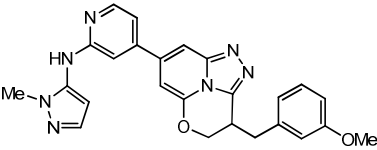
					1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona
		513.0	S	0.00285	
I-75		431.1	R	0.00322	9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-
		431.1	S	0.718	1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona
I-76		439.2	3 R 4 R	<0.000020	4-(3-bencil-4-metil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		439.2	3 S 4 S	0.00047	
I-77		476.1	R	0.000311	4-(9-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocdazulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		476.1	S	<0.000020	

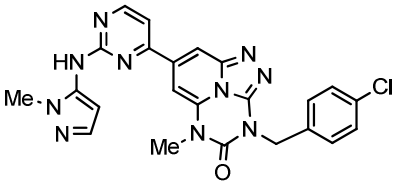
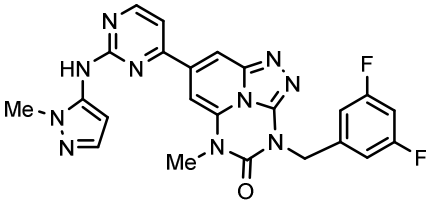
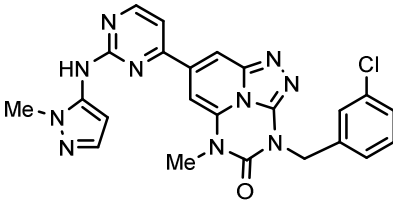
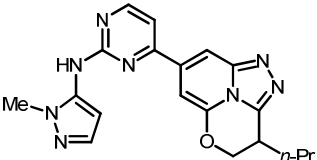
I - 78		475 .1	R	0.00461	4-(9-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzo[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		475 .1	S	<0.0000 20	
I - 79		484 .0	R		9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzo[c d]azulen-7(6H)-ona
		484 .0	S	0.017	
I - 80		458 .8		<0.0000 20	(S)-9-(3-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzo[c d]azulen-7(6H)-ona
I - 81		454 .9	R	<0.0000 20	4-(3-(3-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

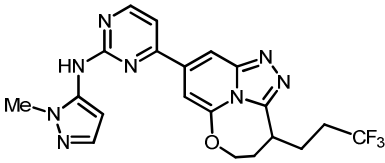
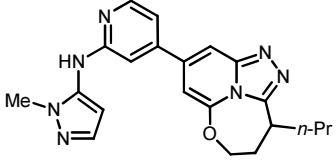
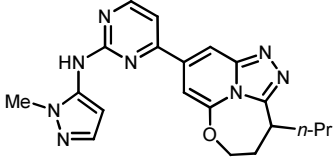
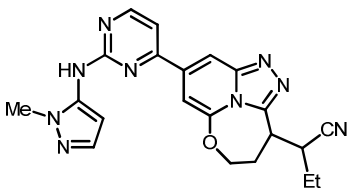
I - 82		476.9	R	0.0006	4-(3-(3-chloro-4-fluorobenzil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftil en-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		476.8	S	0.0124	
I - 83		475.9	R	0.000111	4-(3-(3-chloro-4-fluorobenzil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftil en-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
I - 84		500.9	R	0.000102	9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimi din-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc d]azulen-7(6H)-ona
		500.9	S	0.0327	
I - 85		514.0	R	<0.000020	9-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimi din-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc d]azulen-7(6H)-ona
		514.0	S	0.0259	

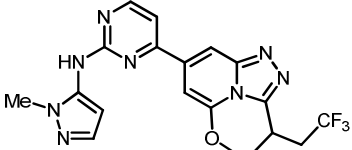
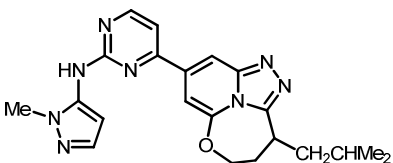
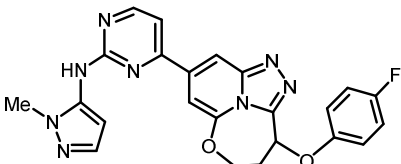
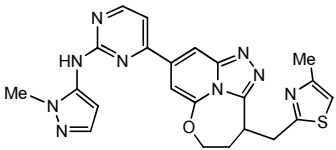
I - 86		457 .2	R	0.009	6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona
		457 .2	S	0.212	
I - 87		417 .3	R	0.00694	9-isopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-ona
		417 .2	S	1	
I - 88		458 .8	S	0.00636	4-(3-(3-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		458 .8	R	<0.0000 20	
I - 89		496 .2	R	<0.0000 20	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocdazulen-4-il)piridin-2-amina
		496 .2	S	0.00231	

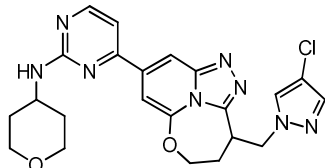
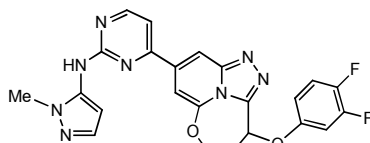
I - 90		441 .2	S	<0.0000 20	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoksi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd)azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		441 .2	R	0.00094 2	
I - 91		460 .2	S	0.00003 5	4-(9-((5-fluoropiridin-3-il)oksi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd)azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		460 .2	R	0.0258	
I - 92		443 .2	R	0.00242	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd)azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		443 .2	S	0.00008 5	
I - 93		444	S	0.0182	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd)azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		444	R	<0.0000 20	

I - 94		499 .9	R	0.598	(R)-9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a1,6-tetraazabenzoc[d]azulen-7(6H)-ona
I - 95		374 .8		0.00075 1	4-(3-ciclopropil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
I - 96		457 .9		0.00014 9	4-(3-(3-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
I - 97		453 .9	R	<0.0000 20	4-(3-(3-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina
		453 .9	S	0.00079 4	4-(3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

I - 98		487.0		0.000273	3-(4-clorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a1,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona
I - 99		488.9		0.000113	3-(3,5-difluorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a1,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona
I - 100		486.9		<0.000020	3-(3-clorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a1,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona
I - 101		377	S	0.0195	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-propil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a1-triazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina
		377	R	0.000038	

I - 102		445	R	0.0017	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-(3,3,3-trifluoropropil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		445	S	0.000025	
I - 103		390	R	0.00277	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-propil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd]azulen-4-il)piridin-2-amina
		390	S	0.000026	
I - 104		391	R	0.0023	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-propil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		391	S	<0.00002	
I - 105		416	S	<0.00002	(S)-2-[4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)]-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd]azulen-9-il)butanonitrilo
		416	S	0.000082	

I - 106		431	S	0.000168	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		431	R	0.000088	
I - 107		405	R	0.00185	4-(9-isobutil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		405	S	0.000023	
I - 108		459	R	0.00295	4-(9-(4-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		459	S	<0.000020	
I - 109		460	S	0.000103	N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-metiltiazol-2-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina
		460	R	<0.000020	

I-110		466	R	<0.000020	4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina
		466	S	0.00014	
I-111		477	S	<0.000020	4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina
		477	R	0.0026	

1.MS [M+H]⁺

2.Configuración de CR2R3

3. Ensayo de Inhibidor de ERK – Ejemplo Biológico 1

4. Nombre generado por ChemBioDraw Ultra 12.0

Los compuestos de la presente invención se pueden hacer por una variedad de métodos representados en los esquemas de reacción de síntesis ilustrativos mostrados y descritos a continuación. Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente están ya sea disponibles de proveedores comerciales, tal como Aldrich Chemical Co., o se prepararon por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos descritos en las referencias tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, Volúmenes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2a edición Wiley-VCH, New York **1999**; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, **1991**; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R.

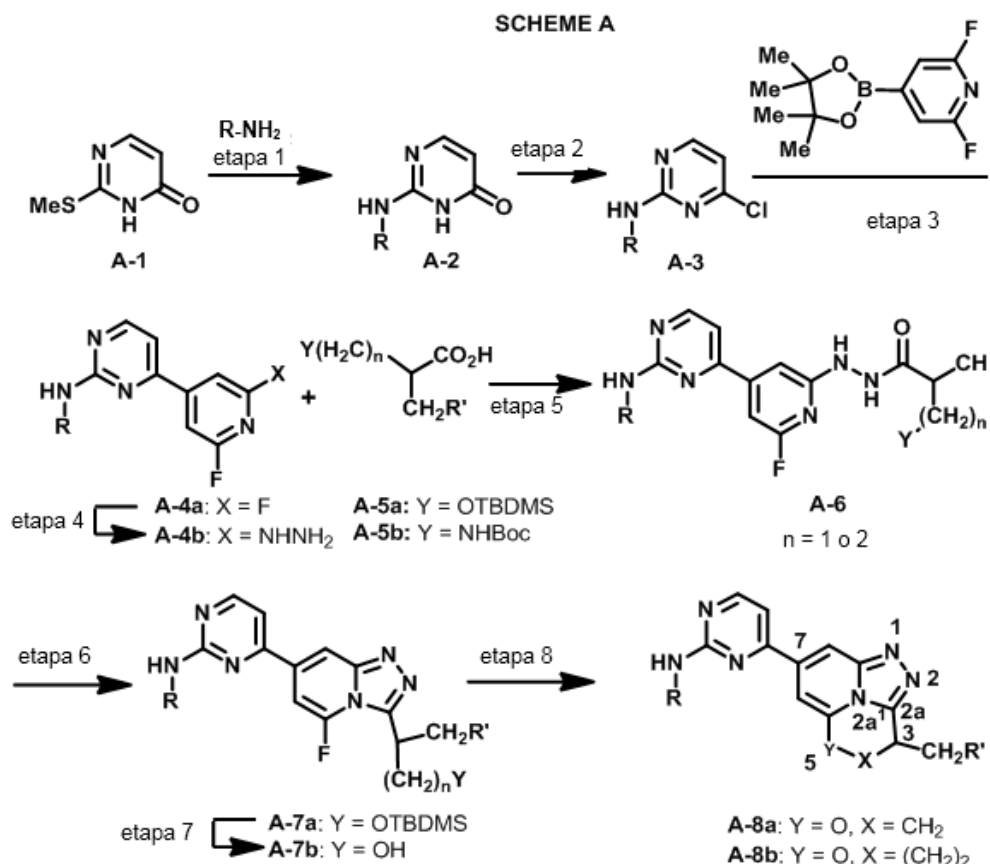
Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford **1984**, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford **1996**, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción de síntesis solamente son ilustrativos de algunos métodos por los cuales los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar, y se pueden hacer varias modificaciones a estos esquemas de reacción de síntesis y serán sugeridas por un experto en la técnica que tiene referencia a la descripción contenida en esta Solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción de síntesis se pueden aislar y purificar si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitadas a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente preferiblemente se conducen bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperatura de reacción desde aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferiblemente desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, y muy preferible y convenientemente a aproximadamente temperatura de sala (o ambiental), o, aproximadamente 20°C.

Algunos compuestos en los siguientes esquemas de reacción se representan con sustituyentes generalizados; sin embargo, un experto en la técnica de manera inmediata apreciará que la naturaleza de los grupos R puede variar para proporcionar los diversos compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y las condiciones alternativas son bien conocidas. Las secuencias de reacción en los siguientes ejemplos no se pretenden que limiten el alcance de la invención como se describe en las reivindicaciones.

ESQUEMA DE REACCIÓN A

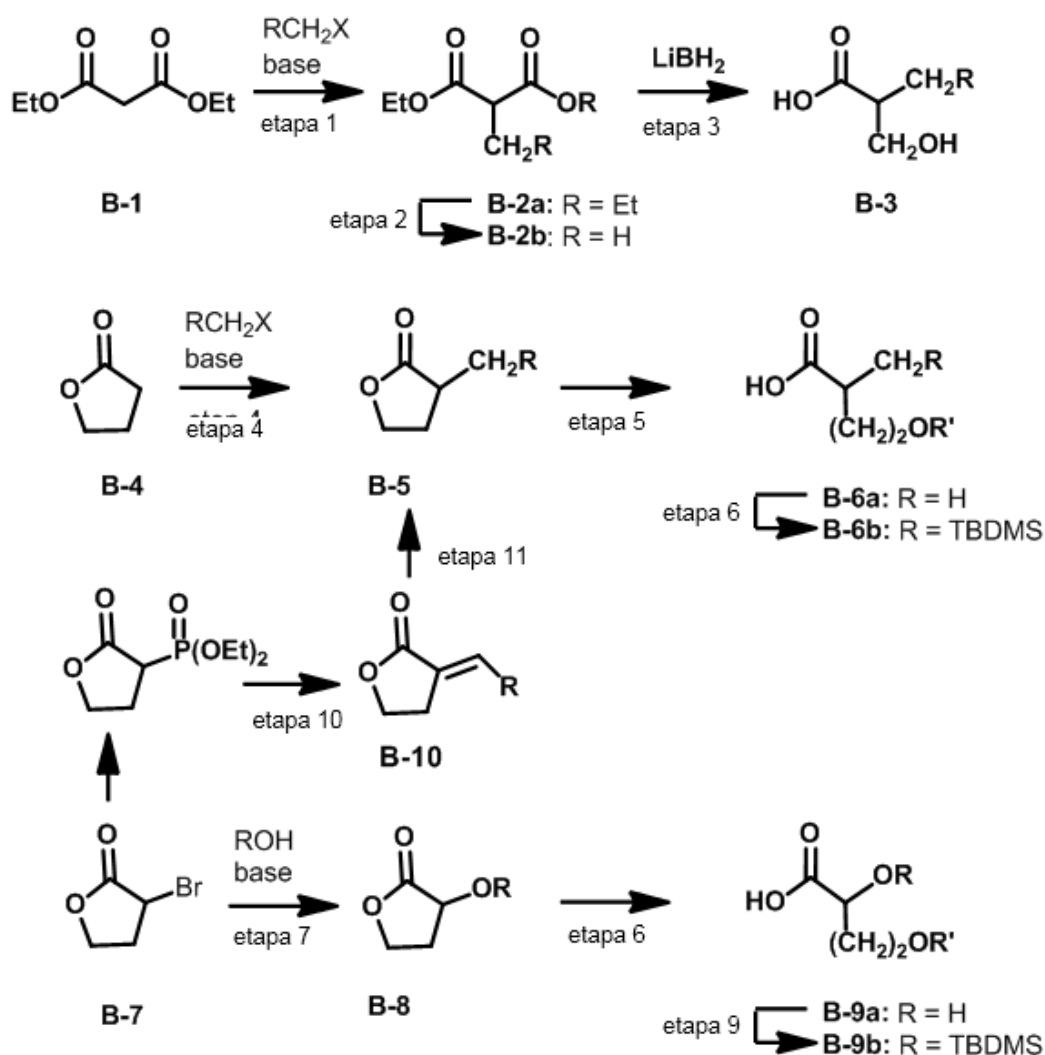


Los derivados de 3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftileno 3 sustituidos (**A-8a**) y 8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulenos) (**A-8b**) se pueden preparar por condensación del derivado de 4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)pirimidin-2-amina (**A-4b**) con un β- o γ-hidroxiácido adecuadamente protegido en la presencia de un catalizador de condensación. Mientras que HATU es conveniente, los protocolos para la condensación de aminas y ácidos carboxílicos se han optimizado de manera extensa para la síntesis de péptido y otros procedimientos equivalentes serían familiares para un experto en la técnica.

La síntesis convencional de triazolopiridinas implica la deshidratación de una 2-hidrazidopiridina utilizando oxiclورو de fósforo de reflujo, HCl concentrado o HOAc de reflujo las cuales son condiciones relativamente severas incompatibles con muchos grupos funcionales. Las condiciones de Mitsunobu modificadas se han aplicado de manera exitosa a las síntesis de triazolopiridinas y triazolopirimidinas (J. Y. Roberge *et al.*, *Arkivoc* **2007** (xii):132-147). La ciclización con Cl₂PPh₃ se ha reportado que proporciona las [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinas con buen rendimiento. (H. Warmhoff and M. Zahran, *Synthesis* **1987** 876; J.M. Cid *et al.*, *J. Med. Chem.* **2012** 55:8770). En la presente se utiliza la formación *in situ* de dibromuro de trifenilfosfina para impulsar la ciclización de deshidratación del intermediario acil hidrazina para proporcionar **A-6**. La destilación del alcohol primario y el tratamiento con base resulta en el desplazamiento del fluoruro para proporcionar el oxa-

triazacenaftaleno **A-8**.

ESQUEMA DE REACCIÓN B

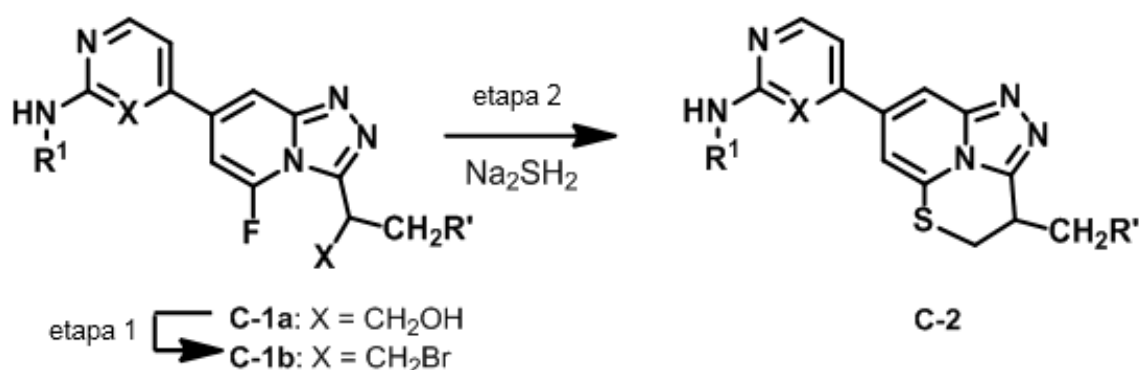


Se prepararon hidroxiácidos como se describe en el ESQUEMA DE REACCIÓN B. Los β -hidroxiácidos indispensables son fácilmente disponibles por alquilación del malonato de dietilo con haluros de bencilo, haluros de alquilo y similares para proporcionar diésteres de malonato sustituidos. La hidrólisis selectiva proporciona el éster medio el cual se reduce con $LiBH_4$ para proporcionar un β -hidroxiácido α -sustituido **B-3**. Los γ -hidroxiácidos indispensables se prepararon por alquilación de butirolactona y saponificación y sililación subsecuentes del grupo hidroxilo liberado. Alternativamente la 2-bromobutirolactona se puede convertir a (2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-fosfonato de dietilo y se condensa con el aldehído indispensable para proporcionar una olefina la cual se puede hidrogenar para proporcionar **B-5**. Los ácidos 3-ariloxy y 2-heteroariloxy-4-hidroxi-butanoico se prepararon por una síntesis de éter de Williamson utilizando 2-bromobutirolactona y fenol apropiado.

Una variación (ESQUEMA DE REACCIÓN C) de la ciclización intra-molecular de

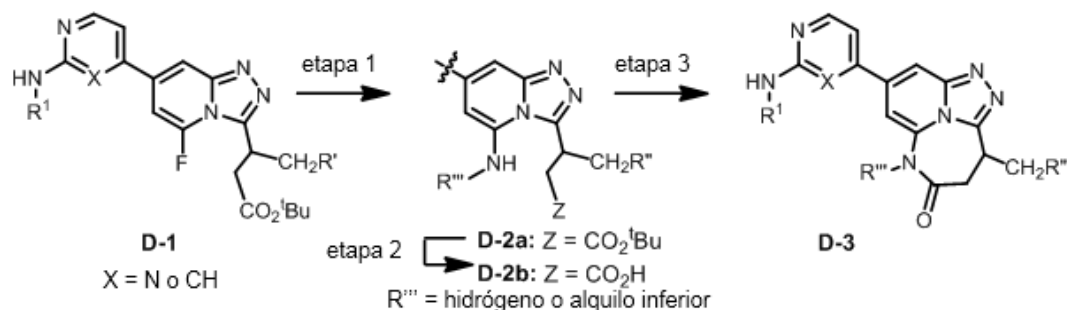
A-7b utiliza un proceso de 2 etapas que comprende la conversión del alcohol primario al bromuro correspondiente (u otro grupo saliente) y adición de un nucleófilo bivalente tal como Na_2S para desplazar el bromuro y átomo de fluro e introducir el nuevo anillo.

ESQUEMA DE REACCIÓN C



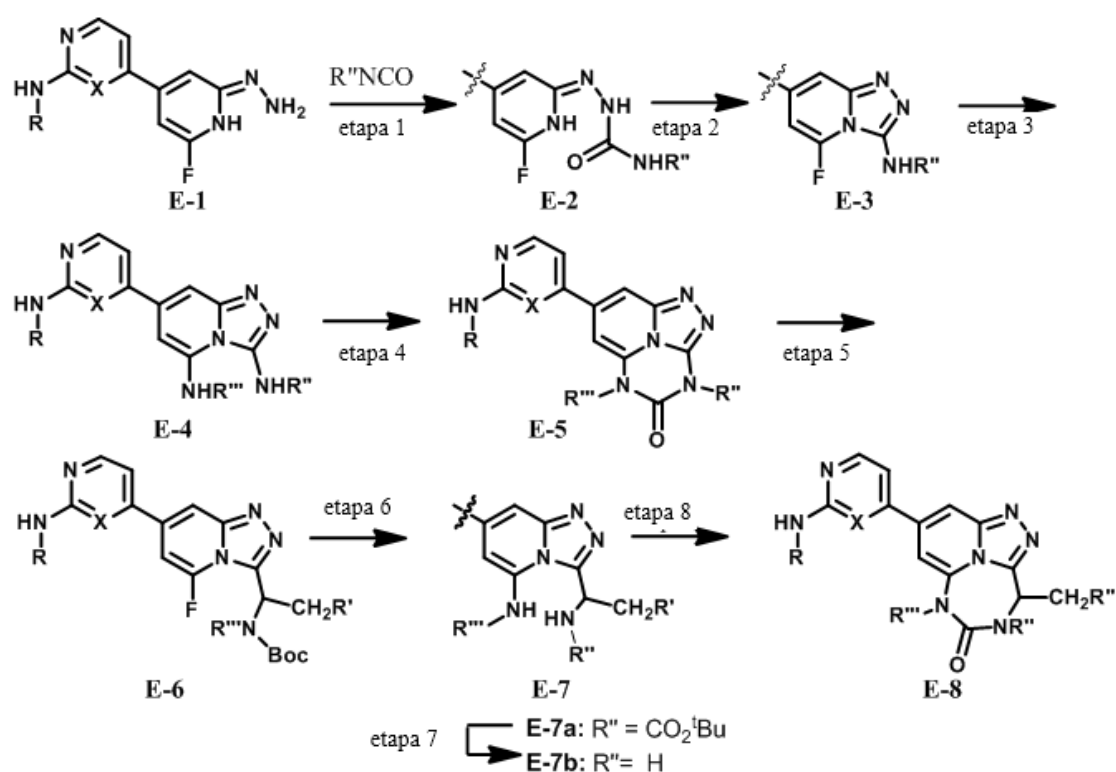
Un proceso de dos etapas para formar ϵ -lactamas tricíclicas comprende la síntesis de un núcleo de 5-fluorotriazolopiridina con una cadena lateral de ácido propanoico sustituido seguida por el desplazamiento del fluoruro con amoníaco o una amina primaria seguido por la condensación de la amina con el ácido carboxílico colgante del ESQUEMA DE REACCIÓN D. El material de partida indispensable **D-1** se preparó por una secuencia análoga del proceso representada en el ESQUEMA DE REACCIÓN A en donde el β - o γ -aminoácido N-protégido se reemplaza por un 2-sustituido-succinato de 4-*terc*-butilo. El desplazamiento del fluoruro por amoníaco o una amina primara proporciona **D-2a** ($\text{R}''' = \text{H}$ o Me , respectivamente). El éster *terc*-butílico se hidroliza y el aminoácido resultante **D-2b** se cicliziza a **D-3**. Un experto en la técnica apreciará que la δ -lactama correspondiente se puede preparar de manera análoga de un ácido malónico sustituido.

ESQUEMA DE REACCIÓN D



La 3,5-dihidro-1,2,3,5,8b-pentaaza-acenaftilen-4-ona (**E-5**) y 8,9-dihidro-6H-1,2,6,8,9b-pentaaza-benzo[cd]azulen-7-ona (**E-6**) se prepararon como se representa en el ESQUEMA DE REACCIÓN E. Las ureas de seis miembros se prepararon por condensación de la hidrazina **A-4b** con un isocianato para proporcionar **E-2** que se cicliza para proporcionar la triazolopiridina **E-3** la cual se trata con amoníaco o una amina primaria para proporcionar **E-4**. La ciclización con carbonil diimidazol proporciona la urea. La secuencia permite la introducción selectiva de sustituyentes en cada nitrógeno de la urea. Las ureas de siete miembros **E-8** se prepararon por condensación con un α -aminoácido N-protegido el cual se somete a condensación con la hidrazina y ciclización para proporcionar **E-6** que se convierte a la urea por desplazamiento del fluoruro como se describe anteriormente. Cuando se desean compuestos en donde R'' es metilo, los N-metil N-Boc- α -aminoácidos indispensables están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente.

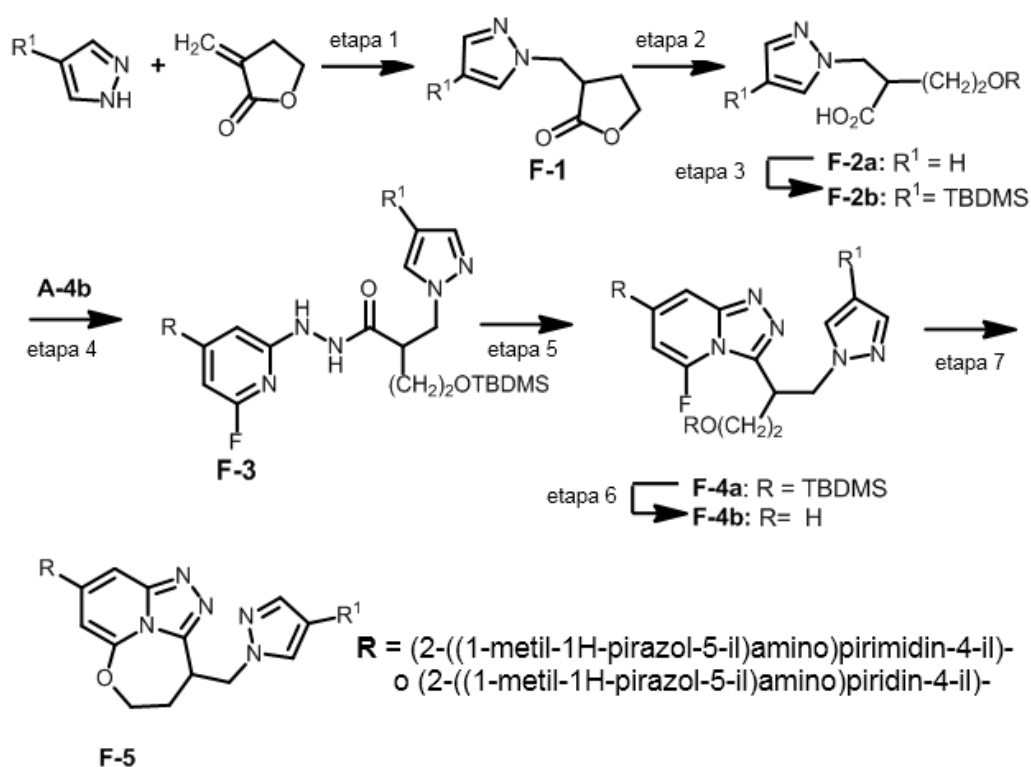
ESQUEMA DE REACCIÓN E



Los núcleos tricíclicos que contienen oxepina son accesibles de los γ -hidroxi carboxil ácidos correspondientes. Los compuestos que contienen un enlace de 1-pirazolilo o 1-imidazolilo se pueden preparar por adición de Michael de un nucleófilo a 3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona (ESQUEMA DE REACCIÓN F, etapa 1). La alquilación de γ -butirolactona con haluros de alquilo o haluros de bencilo

proporciona intermediarios de ácido 2-sustituido-4-hiroxibutanoico útiles. Alternativamente la 2-bromo-γ-butirolactona se puede desplazar con fenoles (ESQUEMA DE REACCIÓN G, etapa 1) para proporcionar análogos en donde el sustituyente en C-9 se une con un enlace de éter. Un experto en la técnica rápidamente apreciará que la adición de un alcohol o fenol a 3-metilendihidrofuran-2(3H)-ona proporcionará éter que contiene cadenas laterales (TABLA I, **I-29**). Después de la protección del grupo hidroxilo, la condensación con la hidrazona, la ciclización para formar el núcleo de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, la desprotección y finalmente el desplazamiento del fluoruro para introducir la oxepina proceden como se describe anteriormente.

ESQUEMA DE REACCIÓN F



Los análogos de 9-ariloxi- o heteroariloxi-)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzo[cd]azulen-4-ilo se prepararon de derivados de 2-ariloxi-3-hidroxi-4-butanóico opcionalmente sustituido o derivados de 2-heteroariloxi-3-hidroxi-4-butanóico opcionalmente sustituido como se representa en el ESQUEMA DE REACCIÓN G.



La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de fórmula I se midió estableciendo una línea celular de tumor de mamífero proliferante en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de fórmula I, cultivando las células durante un período desde aproximadamente 6 h a aproximadamente 5 d; y midiendo la viabilidad celular (Ejemplo Biológico 2). Los ensayos in vitro basados en células se utilizaron para medir la viabilidad, es *decir* proliferación (IC₅₀), citotoxicidad (EC₅₀).

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos

que contienen los compuestos de la invención y al menos un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como también métodos de uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la Fórmula I con el grado de pureza deseado se pueden formular mezclándolos con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos a receptores a dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de dosificación a temperatura ambiente y al pH apropiado. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero típicamente varía entre aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de la Fórmula I se formula en un amortiguador de acetato, a pH 5. En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula I son estériles. Los compuestos pueden ser almacenados, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones son formuladas, dosificadas, y administradas de forma coherente con las buenas prácticas médicas. Los factores de consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que está siendo tratado, la severidad del trastorno, el paciente particular a ser tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, la programación de administración, y otros factores conocidos por los profesionales médicos. La “cantidad efectiva” del compuesto a ser administrado será regida por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad ERK. Típicamente tal cantidad puede estar por debajo de la cantidad que sea tóxica para células normales, o el paciente en su totalidad.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede ser envasada en una variedad de formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un contenedor que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico o vidrio), sobrecitos, ampulas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El contenedor también puede incluir un montaje a prueba de falsificaciones para prevenir el acceso imprudente a los contenidos del envase. Además, el contenedor tiene colocado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las preparaciones de liberación sostenida pueden ser preparadas. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices

semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de la Fórmula I, tales matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y gama-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido glicólico-ácido láctico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis puede ser administrada una vez por día (QD), dos veces por día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra de forma oral, la píldora, cápsula, o tableta puede ser digerida diariamente o de manera menos frecuente por un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede repetir por un número de ciclos de terapia.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualesquiera medios adecuados, incluyendo oral, tópico (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmico, parenteral, subcutáneo, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmico, intratecal, epidural o intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, administración intralesinal. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, atomizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores de pH, endulzantes, agentes de volumen, y agentes más activos.

Una formulación típica es preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, H. C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2004**; Gennaro,

Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**; y Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, **2005**. Las formulaciones también pueden incluir uno o más amortiguadores, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes formadores de suspensión, conservadores, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la manufactura del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Para la administración oral, se pueden emplear tabletas que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son frecuentemente útiles para propósitos de formación de tabletas. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina duras rellenas. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen azúcar de leche o lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elíxires para administración oral, el compuesto activo en los mismos puede ser combinado con varios agentes endulzantes o saborizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es una tableta que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención compuesta con aproximadamente 90-30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo primero son mezclados y luego se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con estearato de magnesio y comprimir hasta la forma de tableta usando equipo convencional. Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto de la invención, por ejemplo 5-400 mg, en una solución amortiguadora adecuada, por ejemplo, un amortiguador de fosfato, adicionando un tonificador, por ejemplo, una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0.2 micras,

para remover impurezas y contaminantes.

En una modalidad, la composición farmacéutica también incluye al menos un agente antiproliferativo adicional.

Por lo tanto, una modalidad, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal de los mismos farmacéuticamente aceptable. Una modalidad adicional incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente composiciones que comprenden al menos un ingrediente activo como los definidos anteriormente junto con un portador veterinario por consiguiente. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administración de la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos los cuales son de otra manera inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas parenteralmente, de forma oral o por otra vía deseada.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula I es combinado en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antiproliferativas o que es útil para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferiblemente tienen actividades complementarias para el compuesto de la fórmula I de modo que los mismos no se afecten negativamente. La terapia de combinación puede proporcionar “sinergia” y demostrar “efecto sinérgico”, es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos en forma separada.

La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica individual, y administración consecutiva en cualquier orden, donde

preferiblemente existe un periodo de tiempo aunque ambos (o todos) agentes activos simultáneamente ejercen sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son aquellas usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recientemente identificado y otros tratamientos o agentes quimioterapéuticos.

Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden por consiguiente la administración de al menos un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable y el uso de al menos otro método de tratamiento de cáncer. Las cantidades de los compuestos de la fórmula I y los otros agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado.

Artículos de Manufactura

En otra modalidad de la invención, se proporciona un artículo de manufactura, o “kit”, que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos. En una modalidad, el kit comprende un contenedor que comprende un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o sal de los mismos farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o envase insertado en o asociado con el contenedor. El término “inserto de envase” es usado para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias que se relacionan con el uso de tales productos terapéuticos. Los contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envase blíster, etc. El contenedor puede estar formado a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor puede guardar un compuesto de la fórmula I o una formulación del mismo la cual es efectiva para tratar la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa para solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de la fórmula I. Alternativamente, o de manera adicional, el artículo de manufactura puede comprender además un segundo contenedor que comprende un diluyente farmacéutico, tal como agua bacteriostática para inyección (BWI), solución salina amortiguada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además

puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista del usuario y comercial, incluyendo otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas. En otra modalidad, los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de la fórmula I, tal como tabletas o cápsulas. Un kit puede incluir un número de dosificaciones unitarias. Un ejemplo de tal kit es “envase blíster”. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y son ampliamente usados para envasar formas de dosificación unitarias farmacéuticas.

De acuerdo con una modalidad, un kit puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de la fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativamente, o de manera adicional, el kit puede comprender además un tercer contenedor que comprende un amortiguador farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF), solución salina amortiguada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista del usuario y comercial, incluyendo otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

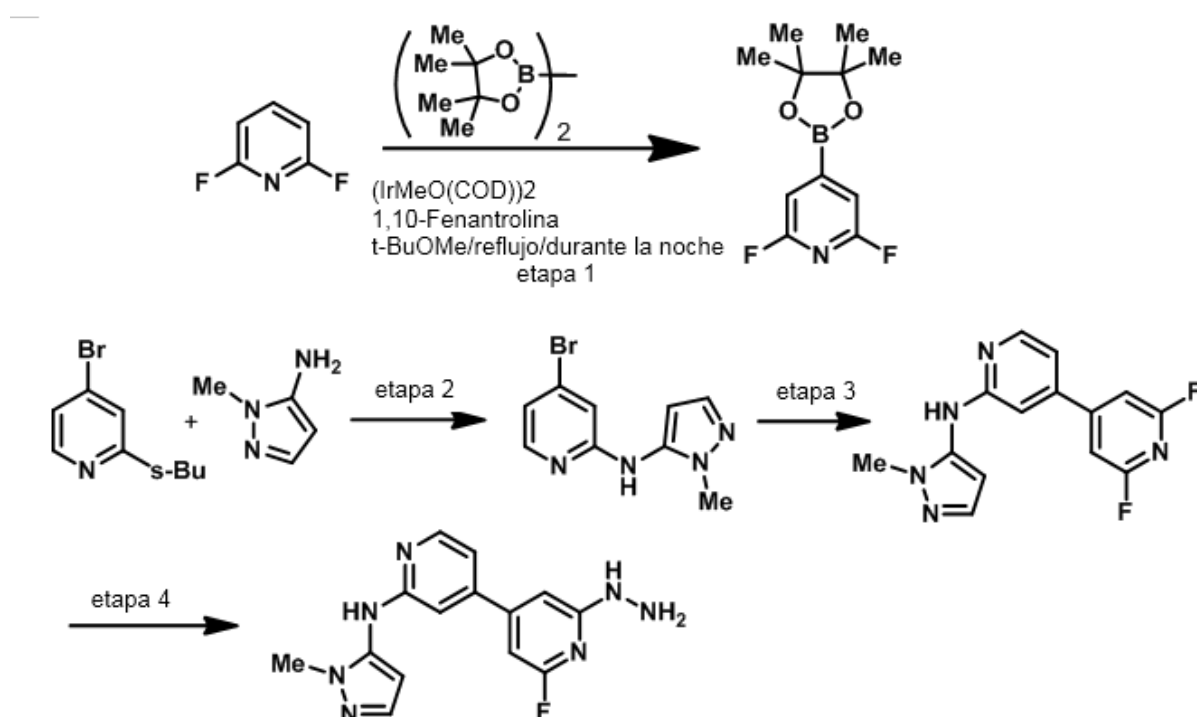
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y evaluación biológica de compuestos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y preparaciones que se dan a continuación se proporcionan para permitir a aquellos expertos en la técnica entender de manera más clara y llevar a la práctica la presente invención. Los mismos no deberán ser considerados como limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de los mismos. Los ejemplos de referencia que se dan a continuación ilustran procedimientos los cuales preparan las aminos requeridas para reunir los inhibidores ERK incluidos en la presente invención.

Los siguientes protocolos de métodos de cromatografía fueron usados para resolver las mezclas racémicas. La cromatografía analítica se realizó en una SFC (Cromatografía de Fluido Supercrítico) UPC2 de Waters Inc.. Las concentraciones de muestras típicamente fueron muestras de ca. 0.2 mg/ml y 2 μ l, se inyectaron en una columna de 5 micras (2.1 x 50 mm) Chiral AS-H de Chiral Technologies Inc. La muestra se eluyó con un gradiente de CO₂/MeOH (que contiene 0.1% NH₃ ac.) (5 a 60% MeOH por 2 min) a una velocidad de flujo de 4 ml/min. La temperatura de columna se mantuvo a 40°C y la contrapresión fue de 120 Bar. Los picos se detectaron con un detector de arreglo de diodos UV y se caracterizaron con un Detector de Espectrometría de Masa Cuádruple Único (SQD).

La SCF preparativa se realizó con una SFC Waters Inc.- Thar 350. Las concentraciones de muestras típicamente fueron muestras de ca. 30 mg/ml en MeOH y 1500 µl se inyectaron en una ChiralPak AS-H de 5 micras (30 x 250 mm) de Chiral Technologies Inc. La muestra se eluyó con eluyente isocrático que contiene gradiente de 70% CO₂ y 30% MeOH (que contiene 0.1% NH₃ ac.) a una velocidad de flujo de 150 ml/min. La temperatura de la columna se mantuvo a 20°C y la contrapresión fue de 100 Bar. Los picos se detectaron con un detector UV a 240 nm.

Ejemplo de Referencia 1

4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina



etapa 1: A la mezcla de 2,6-difluoropiridina (100 g, 0.869 mol) en MTBE (1.0 L) se añadió bis(pinacolato)diboro (250 g, 0.984 mol), bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio(I) (5.00 g) y 1,10-fenantrolina (5.00 g). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h bajo gas de nitrógeno. La mezcla se evaporó para proporcionar un sólido café que se disolvió en éter de petróleo, se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo el cual se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con éter de petróleo para proporcionar 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (80.0 g, 38.3%) como sólido blanco. ¹H NMR: CDCl₃ 400MHz: δ 7.09 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).

etapa 2: Una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (210 g, 1.2 mol), 1-metil-1H-pirazol-5-ilamina (140 g, 1.44 mol) y terc-butóxido de sodio (230 g, 2.4 mol) en

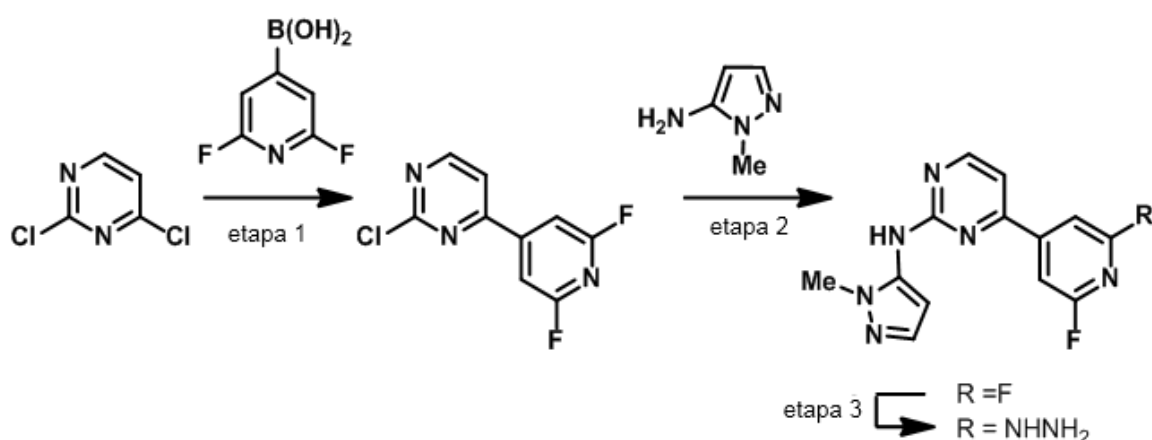
DMSO (4 L) se calentó a 125°C durante la noche. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/éter de petróleo (el producto se eluyó con 50% de EtOAc) para proporcionar 190 g de 4-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina como un sólido amarillo. ^1H NMR CDCl_3 400MHz; δ 7.90 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.40-7.50 (m, 1 H), 6.87 (dd, $J=5.2$, 1.6 Hz, 1 H), 6.56 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 3.61 - 3.77 (m, 3 H).

etapa 3: Una solución de 4-bromo-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina (120 g, 0.476 mol), 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1.5 equiv., 172 g, 0.714 mol), carbonato de cesio (310 g, 0.952 mol) y (dppf) Pd(II)Cl_2 (0.10 equiv., 172 g, 0.0476 mol) en MeCN (1 L) y agua (500 mL) se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h. La reacción se filtró a través de CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (el producto se eluyó con 10% de MeOH) para proporcionar 74 g de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina como un sólido amarillo. ^1H NMR CDCl_3 400MHz; δ 8.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J=5.2$, 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.94 (s, 2 H), 6.63 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 6.20 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H).

etapa 4: A una solución de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina (640 mg, 2.228 mmol) en EtOH (2700 mg, 3.4 mL, 58 mmol) se añadió hidrazina (0.196 mL, 197.7 mg, 65 % de solución acuosa). La reacción se calentó a 70 °C durante 6 h. El precipitado de reacción se filtró para proporcionar 468 mg de 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 2

4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina



Método A

etapa 1: Un vial se cargó con 2,4-dicloropirimidina (1.4 equiv., 1312.6 mg, 8.8106 mmol), ácido (2,6-difluoro-4-piridil)borónico (1 g, 6.29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.07 equiv., 325.60 mg, 0.44053 mmol), y Cs₂CO₃ (1.4 equiv., 2870.7 mg, 0.697 mL, 8.81 mmol) en MeCN (14 mL) y H₂O (6 mL), se desgasificó con N₂, se selló y se calentó a 95 °C durante 3 h. La solución se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 24 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 30% de EtOAc) para proporcionar 905 mg de 2-cloro-4-(2,6-difluoropiridin-4-il)pirimidina como un sólido blanquecino.

etapa 2: Un vial se cargó con 2-cloro-4-(2,6-difluoro-4-piridil)pirimidina (905 mg, 3.9763 mmol), 2-metilpirazol-3-amina (1.1 equiv., 424.8 mg, 4.3739 mmol), Cs₂CO₃ (1.5 equiv., 1943.4 mg, 5.9644 mmol), Xantfos (0.20 equiv., 460.16 mg, 0.79525 mmol), y Pd₂(dba)₃ (0.10 equiv., 364.12 mg, 0.39763 mmol) en dioxano (12 mL), se desgasificó con N₂, se selló y se calentó a °C durante 2 h. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (180 mg) y Xantfos (230 mg) adicionales y el calentamiento se continuó durante 2 h. La solución se filtró a través de CELITA, se dividió entre agua (100 mL) y EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 24 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 50% de EtOAc) para proporcionar 455 mg de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 3: A una suspensión de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (455 mg, 1.263 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió por goteo hidrazina (3.0 equiv., 0.123 mL, 3.788 mmol). La mezcla oscura resultante se calentó a 70 °C durante 8 h. La solución se enfrió y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con H₂O y se secó para proporcionar 254 mg de 4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina.

Método B

etapa 1: 2-Metilsulfanil-1H-pirimidin-6-ona (143 mg, 1.0058 mmol) y 2-metilpirazol-3-amina (2.0 equiv., 2.0115 mmol) se purificaron a 150 °C durante 24 h. La fusión se disolvió en DCM y se cargó en una columna de SiO₂ (12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 100 mg de 2-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-3H-pirimidin-4-ona.

etapa 2: Una mezcla de 2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirimidin-6-ona (1 g, 5.2304 mmol) y POCl₃ (10 mL, 106.2 mmol) en MeCN (10 mL) se calentó en un

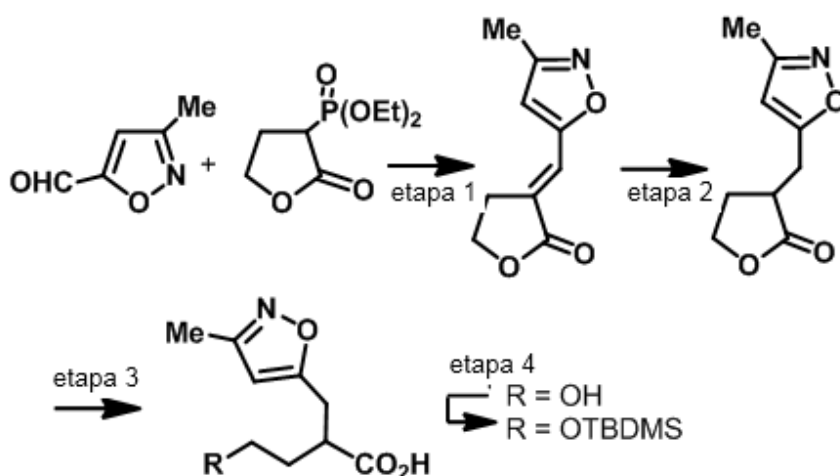
matraz abierto con condensador a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío, el residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ (24 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 50% de EtOAc) para proporcionar 720 mg de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina. ¹H NMR: CDCl₃ 400MHz; δ 8.28 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.10 (brs, 1 H), 6.82 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 6.30 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H).

etapa 3: Un vial se cargó con ácido (2,6-difluoro-4-piridil)borónico (1.20 equiv., 9.16 mmol), 4-cloro-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (1.60 g, 7.63 mmol), (dppf)PdCl₂ (0.08 equiv., 0.611 mmol) y Cs₂CO₃ ac. 1 M (1.50 equiv., 11.4 mmol, 1.0 mol/L) en MeCN (22 mL), se degasificó, se selló y se calentó a 95 °C durante 1.5 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo seco se cargó en una columna de SiO₂ de 40 g y se eluyó con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar 1.742 g de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina. ¹H NMR: CDCl₃ 400MHz; δ 8.62 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 2 H), 7.23 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 6.95 (brs, 1 H), 6.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H); LCMS: (M+H⁺): 289.0

etapa 4: A una suspensión de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (455 mg, 1.263 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió por goteo hidrazina (3.0 equiv., 123.9 mg, 0.123 mL, 3.788 mmol). La mezcla oscura resultante se calentó a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró *in vacuo* y se trituró con agua. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de EtOH, se secó para proporcionar 254 mg de 4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina.

Ejemplo de Referencia 3

Ácido 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((3-metilisoxazol-5-il)metil)propanoico



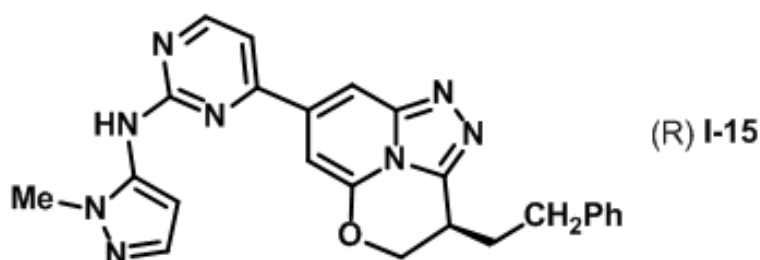
etapa 1: A la solución agitada de 4-metiltiazol-2-carbaldehído 1.8 g, 14.2 mmol) en DCM (50 mL) se añadió 3-(trifenilfosforaniliden)dihidrofuran-2(3H)-ona (9.8 g, 28.4 mmol, CASRN 34372-07-5). La mezcla se agitó a aproximadamente 26 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con gradiente de éter de petróleo/EtOAc (5 a 13% de EtOAc) para proporcionar (Z)-3-((4-metiltiazol-2-il)metilen)dihidrofuran-2(3H)-ona (1.35 g, rendimiento de 50%) como un sólido blanco.

etapa 2: A una solución de compuesto (Z)-3-((4-metiltiazol-2-il)metilen)dihidrofuran-2(3H)-ona (1.35 g, 6.9 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (10%, 100 mg). La mezcla se agitó bajo H₂ (30 psi) a aproximadamente 26 °C durante 16 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto 3-((4-metiltiazol-2-il)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (1.3 g, rendimiento de 95%) como un aceite amarillento.

El anillo de lactona se puede hidrolizar bajo condiciones básicas y el grupo hidroxilo del ácido hidroxilo resultante se puede sililar con *tert*-butildimetilclorosilano como se describe en el experimento 1.

Ejemplo 1

(R)-4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-15**)



Ácido 2-bencil-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico - *tert*-Butildimetilclorosilano (4.4 g, 2.5 equiv., 28.5 mmol) en DCM (20 mL) se añadió por goteo a una mezcla de ácido 2-bencil-3-hidroxi-propanoico (2.419 g, 11.41 mmol, CASRN 6811-98-9) e imidazol (9.0 g, 57.05 mmol, 5.0 equiv) en DMF (25 mL) enfriado a 0 a 5 °C. La mezcla se agitó durante 24 h, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, 1% ácido cítrico acuoso, agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 4.09 g de residuo aceitoso que se utilizó en el siguiente procedimiento sin purificación.

El residuo se añadió a una mezcla de K₂CO₃ (3.5 g, 2.5 equiv., 25 mmol) en agua (50 mL) y MeOH (100 mL). La mezcla se agitó durante 24 h, se concentró *in*

vacuo, se diluyó con agua (120 mL) y se extrajo dos veces con Et₂O. Los extractos orgánicos se desecharon y la solución acuosa se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla luego se extrajo con Et₂O, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 10.23 g de ácido 2-bencil-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propanoico. MS: *m/z* 295

etapa 5 (ESQUEMA DE REACCIÓN A): HATU (224 mg, 1.15 equiv., 0.5783 mmol) se añadió en porciones a una mezcla de hidrazona de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (151 mg, 0.5028 mmol), ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico (163 mg, 1.10 equiv., 0.5531 mmol) y TEA (0.21 mL, 3.0 equiv., 1.508 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, 1% ácido cítrico ac., NaHCO₃ ac., salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar la 2-bencil-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-N'-(6-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-iliden)propanhidrazida cruda (329 mg, 96%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: *m/z* 577.

etapa 6 - Dibromuro de trifenilfosfina (460 mg, 1.055 mmol, 2.5 eq) se añadió a una mezcla de 2-bencil-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-N'-(6-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-iliden)propanhidrazida (242 mg, 0.42 mmol) y DIPEA (0.46 mL, 2.635 mmol, 6.25 eq) en MeCN (6 mL) y la solución se calentó a 60-80 °C en un vial sellado durante 1 h. La mezcla se enfrió a RT y luego se agitó con agua (5 mL) durante 20 min. La mezcla se concentró a un volumen pequeño y se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con 1% ácido cítrico ac., agua, salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 12 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 100% de EtOAc) para proporcionar 212 mg (90%) de 4-(3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropan-2-il)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina. MS: *m/z* 559.

etapa 7: BF₃·Et₂O (0.18 mL, 1.43 mmol, 8.0 eq.) se añadió a una solución de 4-(3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropan-2-il)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla se agitó durante 4 h, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre NaHCO₃ ac. y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró con mezcla de hexano/Et₂O (2: 1) y se filtró para proporcionar 64 mg (80%) de 2-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-

3-il)-3-fenilpropan-1-ol. MS: m/z 445.

etapa 8: Método A: Hidruro de sodio (288 mg, 7.2 mmol, 20 eq, 60% de dispersión en aceite mineral) se añadió en porciones a una solución de 2-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-3-fenilpropan-1-ol (160 mg, 0.36 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó durante 20 min a RT y luego se calentó en un vial sellado a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a RT, se apagó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con MeTHF. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 12 g eluyendo en un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 40 mg (26%) de 4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina racémica (**I-17**).

etapa 8: Método B: Bis-(trimetilsilil)amida de sodio en THF (1 M, 0.11 mL, 0.11 mmol) se añadió en una porción a una solución vigorosamente agitada de 2-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-3-fenilpropan-1-ol (22 mg, 0.05 mmol) en DMF (1.0 mL) a 80 °C. Inmediatamente después de la adición la mezcla se apagó con 5% KHSO₄ ac. luego se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó en una columna de SiO₂ de 4 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0-8% de MeOH) para proporcionar 9.3 mg (44%) de 4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina racémica. MS: m/z 425

40 mg de la mezcla racémica se resolvieron por cromatografía SFC en un soporte quiral.

La (R)-4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((R)-**I-15**): 8.3 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1H); MS: m/z 425; y,

La (S)-4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((S)-**I-15**): 8.7 mg ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 3.03

(dd, $J = 14.0, 8.3$ Hz, 1H); MS: m/z 425.

La 4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-38**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La 4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-41**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-44**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-fluoro-bencil)-propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-46**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-48**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-49**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina (**I-52**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-

metilhexanoico se remplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(4-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-55**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi) 2-(4-clorobencil)-propiónico se remplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se remplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina

La 4-(3-(3-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-81**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-metoxibencil)-propiónico se remplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(3-cloro-4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-82**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-propiónico se remplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(3-cloro-4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-83**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-propiónico se remplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se remplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La 4-(3-(3-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-88**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-cloro-bencil)-propiónico se remplazó por el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-propiónico.

La 4-(3-ciclopropil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-95**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-ciclopropilpropanoico se remplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

La 4-(3-(3-clorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-96**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-cloro-bencil)-

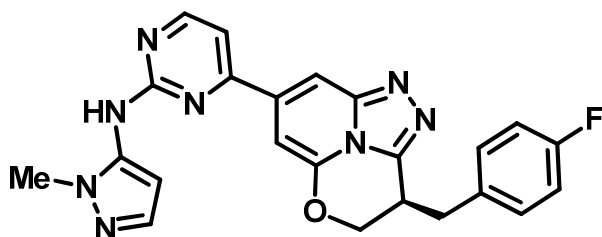
propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La 4-(3-(3-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-97**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-metoxibencil)-propiónico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-propil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina (**I-101**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pentanoico se reemplazó por el ácido 2-bencil-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-propanoico.

Ejemplo 2

4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-44**)



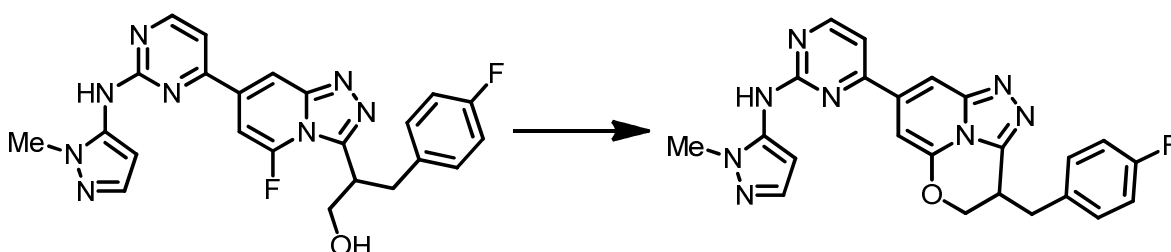
etapa 1: A una solución de 2-(4-fluorobencil)malonato de dimetilo (1 g, 4.037 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL) se añadió LiOH (106.36 mg 4.44 mmol) y la solución resultante se agitó a RT durante la noche. La solución se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (30 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 818 mg (89.5%) del monoéster como aceite claro que se utilizó sin purificación adicional: MS m/z 226.

etapa 2: A una solución enfriada con hielo de ácido 2-[(4-fluorofenil)metil]-3-metoxi-3-oxo-propanoico (818 mg, 3.61 mmol) en IPA (10 mL) bajo N₂ se añadió por goteo LiBH₄ en THF (2M, 3.61 mL, 7.23 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 5 h. Se apagó por adición por goteo de HCl 1N, con enfriamiento

(¡emisión de gas!) hasta que la solución fue ácida. El solvente orgánico se removió *in vacuo*. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron *in vacuo*, para proporcionar 740 mg (100%) de ácido 2-[(4-fluorofenil)metil]-3-hidroxi-propanoico como goma clara que se utilizó con purificación adicional: MS m/z 198.

etapa 3: Una mezcla de ácido 2-[(4-fluorofenil)metil]-3-hidroxi-propanoico (748 mg, 3.77 mmol), *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (3.41 g, 22.64 mmol), e imidazol (3.08 g, 45.29 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante la noche. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 24 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 50% de EtOAc) para proporcionar 516 mg (43.7%) de ácido 2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-(4-fluorofenil)propanoico como jarabe claro: MS m/z 312.

La condensación mediada por HATU de ácido 2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-(4-fluorofenil)propanoico e hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (etapa 4), la ciclización mediada por Ph₃P.Br₂ de la acil hidrazina (etapa 5) y la desililación por BF₃.OEt₂ del alcohol (etapa 6) se realizaron de acuerdo con etapa 5,6 y 7 del Ejemplo 1.



etapa 7: A una solución de 2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol (93 mg, 0.20 mmol) en THF (20 mL) se añadió DBU (0.45 mL, 3.01 mmol) y la solución resultante se agitó a RT durante 15 min, luego se calentó a 75 °C durante 4 h. DBU adicional (0.45 mL) se añadió y la solución se calentó a 65 °C durante la noche. La solución se concentró en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 32.5 mg (36.5%) de **1-44** como sólido amarillo.

El producto racémico se resolvió por cromatografía SFC en una columna quiral para proporcionar:

(*R*)-4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H),

8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 – 3.21 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.0, 7.9$ Hz, 1H); MS: m/z 442.

(S)-4-(3-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 – 3.25 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz, 1H); MS: m/z 442.

La 4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-50**) se preparó de manera análoga excepto el 2-(4-metoxibencil)malonato de dimetilo se remplazó por el 2-(4-fluorobencil)malonato de dimetilo.

(R)-4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 6H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H); MS: m/z 454.

(S)-4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 6H), 3.35 – 3.23 (m, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H); MS: m/z 454.

La 4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-53**) se preparó de manera análoga excepto el 2-(3,4-difluorobencil)malonato de dimetilo se remplazó por el 2-(4-fluorobencil)malonato de dimetilo.

(R)-4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 1.9$

Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H); MS: m/z 460.

(S)-4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.27 (q, J = 13.4, 9.1 Hz, 3H), 3.08 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H); MS: m/z 460.

La 4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-54**) se preparó de manera análoga excepto en la etapa 1, el 2-(4-fluorobencil)malonato de dimetilo se remplazó por 2-(3,4-difluorobencil)malonato de dimetilo y en la etapa 4, la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se remplazó por la 2'-fluoro-6'-hidrazinil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina.

(R)-4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H); MS: m/z 459.

(S)-4-(3-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.27 (q, J = 13.4, 9.1 Hz, 3H), 3.08 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H); MS: m/z 459.

La 4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina se preparó de manera análoga excepto en la etapa 1, el 2-(4-fluorobencil)malonato de dimetilo se remplazó por el 2-(4-metoxibencil)malonato de dimetilo y en la etapa 4, la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se remplazó por la 2'-fluoro-6'-hidrazinil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina.

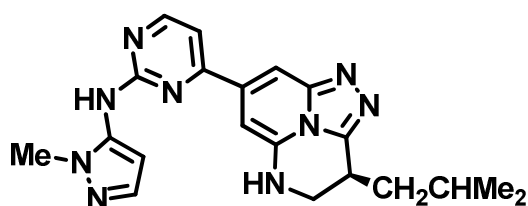
(R)-4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-trizaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H),

8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 11.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 18.6$ Hz, 6H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H); MS: m/z 453.

(S)-4-(3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 18.7$ Hz, 6H), 3.01 – 2.93 (m, 1H); MS: m/z 453.

Ejemplo 3

4-(3-isobutil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-10**)



etapa 5 (ESQUEMA DE REACCIÓN A): HATU (338 mg, 0.88 mmol) se añadió a una mezcla de hidrazona de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (218 mg, 0.72 mmol), ácido 2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico (218 mg, 0.88 mmol) y TEA (0.36 mL, 2.54 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó durante 2 h, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua, 1% ácido cítrico ac., NaHCO₃ ac. sat., agua, salmuera, luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 12 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 90% de EtOAc) para proporcionar 217 mg (52%) del N-[2-[(Z)-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-iliden]amino]carbamoil]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo. MS: m/z 577.

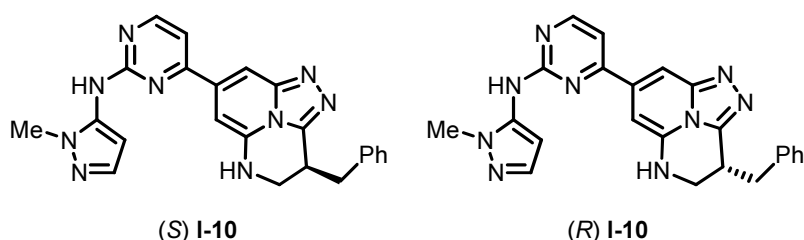
etapa 6: Una mezcla de N-[2-[(Z)-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-iliden]amino]carbamoil]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo (217 mg, 0.38 mmol), DIPEA (0.57 mL, 3.26 mmol) y Ph₃P.Br₂

(611mg, 1.45 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó en un vial sellado a 80 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a RT, se mezcló con agua (5 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla luego se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ ac. sat., 1% ácido cítrico ac., salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 12 g eluyendo con gradiente de MeOH/DCM (0 a 7% de MeOH) para proporcionar 130 mg (70%) de (2-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-4-metilpentil)carbamato de *terc*-butilo. MS: m/z 510.

etapa 7: Una mezcla de N-[2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo (130 mg, 0.26 mmol) en TFA (3 mL, 39.68 mmol) y DCM (3 mL) se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, el residuo se trituró con Et₂O y el Et₂O se decantó. El residuo semi-sólido de *bis*-trifluoroacetato de 4-(3-(1-amino-4-metilpentan-2-il)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (168 mg) se utilizó sin purificación adicional. MS: m/z 410.

etapa 8: Una mezcla de *bis*-trifluoroacetato de 4-(3-(1-amino-4-metilpentan-2-il)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (168 mg, 0.26 mmol) en piridina (8 mL) se calentó a 110 °C durante 30 min. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se recristalizó de la mezcla de EtOAc/MeOH para proporcionar 86 mg (87%) de 4-(3-isobutil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina racémica (**I-10**). MS: m/z 390.

La mezcla racémica se resolvió por cromatografía quiral para proporcionar:



(S)-4-(3-isobutil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**S**)-**I-10**, 34 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (ddd, J = 11.8, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 11.9, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 1.95 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.49 (dt, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS: m/z 390.

(*R*)-4-(3-isobutil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (*R*)-**I-10**: 34 mg. MS: m/z 390.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina (**I-1**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido (*R,S*)-2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se remplazó por el ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico (CASRN 67098-56-0).

(*R*)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina ((*R*) **I-1**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.51 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 6H), 6.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 – 3.49 (m, 1H). MS: m/z 410

(*S*)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)pirimidin-2-amina ((*S*) **I-1**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 6H), 6.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.4, 5.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 1H). MS: m/z 410.

La 4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-2**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se remplazó por el ácido N-Boc 3-amino-2-bencilpropiónico (CASRN 67098-56-0).

(*R*)-4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((*R*) **I-2**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 9.6, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.8, 9.5 Hz, 1H). MS: 424.

(*S*)-4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((*S*) **I-2**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 9.5, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.8, 9.5 Hz, 1H). MS: m/z 424.

La (*S*)-4-(3-isopropil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-

1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-3**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se reemplazó por el ácido (2S)-2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]-3-metil-butanoico, (CASRN 1233517-91-3). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (ddd, J = 12.3, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 2.21 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 6H). MS: m/z 376.

La 4-(3-(4-clorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-5**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido (R,S)-2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(4-clorofenil)propanoico.

La 4-(3-(4-metoxibencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-11**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido (R,S)-2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(4-metoxifenil)propanoico (CASRN 683218-95-3).

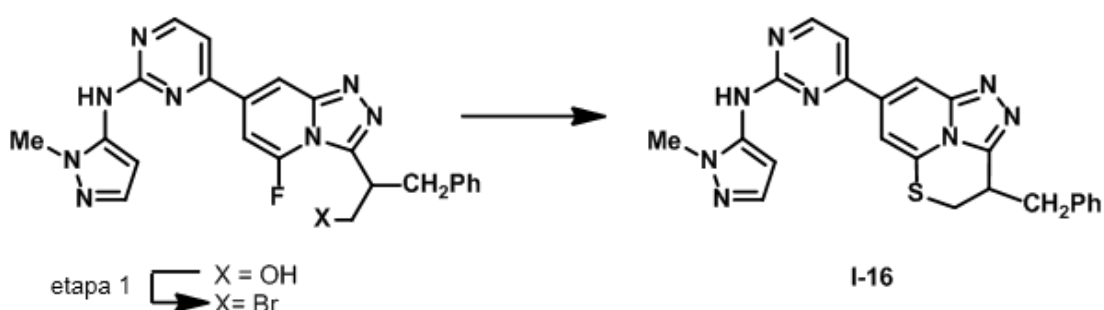
La 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-12**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido (R,S)-2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico.

La 4-(3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-14**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido (R,S)-2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (CASRN 1001179-21-0).

La 4-(3-(4-fluorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-21**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido (R,S)-2-isobutil-3-(Boc-amino)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(4-fluorofenil)propanoico (CASRN 1255099-58-1).

Ejemplo 4

4-(3-bencil-3,4-dihidro-5-tia-1,1,2a¹-triazacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-16**)



(ESQUEMA DE REACCIÓN C) etapa 1: Una mezcla de 2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-fenil-propan-1-ol (85 mg, 0.1912 mmol), $\text{Ph}_3\text{P}.\text{Br}_2$ (282.5 mg, 3.5 equiv., 0.6693 mmol) y DIPEA (0.267 mL, 8.0 equiv., 1.530 mmol) en MeCN (15 mL) se calentó en un vial sellado a 80 °C durante 3 h. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, ácido cítrico ac., agua, salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 de 12 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 7% de MeOH) para proporcionar 62 mg de 4-[3-(1-bencil-2-bromo-etil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina

etapa 2: Una mezcla de 4-[3-(1-bencil-2-bromo-etil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (62 mg, 0.1222 mmol) e hidrato de sulfanilsodio (45.7 mg, 5.0 equiv., 0.6110 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró *in vacuo* el residuo se dividió entre NaHCO_3 sat. y MeTHF. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 de 4 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 7% de MeOH) para proporcionar 40 mg de **I-16**. El producto racémico se resolvió por cromatografía SFC en una columna quiral.

La ciclización intramolecular de los derivados de bromoetilo con una amina secundaria también proporciona un procedimiento para preparar análogos con una amina terciaria en el tríciclo.

4-(3-bencil-5-etil-4,5-dihidro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina racémica(**I-17**)

Una mezcla de 4-[3-(1-bencil-2-bromo-etil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (47 mg, 0.093 mmol) y EtNH_2 (0.12 mL, 1.86 mmol) en THF se calentó en un vial sellado a 75 °C durante 3 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó en una columna de SiO_2 de 4 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar

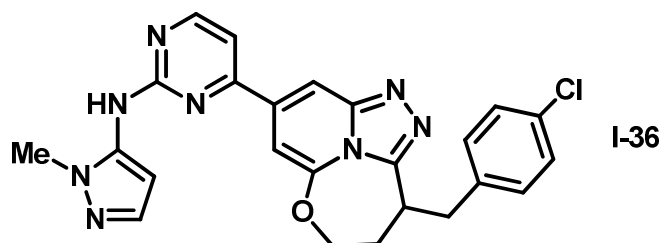
28 mg de 4-(3-bencil-5-etil-4,5-dihidro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina racémica como una espuma amarilla. MS: m/z 452. El producto racémico se resolvió por cromatografía SFC quiral.

(S)-4-(3-bencil-5-etil-4,5-dihidro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (11 mg) ((S) **I-17**): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.87 (dq, *J* = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 – 3.30 (m, 5H), 2.93 (dd, *J* = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS: m/z 452.

(R)-4-(3-bencil-5-etil-4,5-dihidro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (11 mg) ((R) **I-17**): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.87 (dq, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 – 3.30 (m, 5H), 2.93 (dd, *J* = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS: m/z 452

Ejemplo 5

4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-36**)



Una solución de 2-[(4-clorofenil)metil]butandioato de O⁴-*terc*-butil O¹-metilo (330 mg, 1.055 mmol) en DCM (4.0 mL) y TFA (2.0 mL) se agitó a RT durante 18 h. La reacción se concentró y se diluyó en agua luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El 3-[(4-clorofenil)metil]-4-metoxi-4-oxo-butanoico crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2: A una solución de ácido 3-[(4-clorofenil)metil]-4-metoxi-4-oxo-butanoico (270 mg, 1.0519 mmol) en THF (9.0 mL) a 0 °C se añadió BH₃.SMe₂ (1400 mg, 1.6 mL, 3.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el 2-[(4-clorofenil)metil]-4-hidroxi-butanoato de metilo. El producto crudo se utilizó con

purificación adicional.

etapa 3: Una solución de 2-[(4-clorofenil)metil]-4-hidroxi-butanoato de metilo (256 mg, 1.0548 mmol), *tert*-butildimetilclorosilano (655.7 mg, 4.220 mmol) e imidazol (574.6 mg, 0.558 mL, 8.440 mmol) en DMF (5.0 mL) se agitó a RT durante 18 h. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (el producto se eluyó con 10% de EtOAc).

etapa 4: A una solución de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-clorofenil)metil]butanoato de metilo (376 mg, 1.053 mmol) en THF (4.0 mL) y agua (4.0 mL) se añadió LiOH·H₂O (86 mg, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La reacción se concentró, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se utilizó con purificación adicional.

etapa 5: A una solución de 4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-cloro-bencil)-butírico (1.2 equiv., 313.5 mg, 0.9990 mmol), HATU (1.2 equiv., 387.6 mg, 0.9990 mmol) y DIPEA (2 equiv., 215.2 mg, 0.290 mL, 1.665 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (250 mg, 0.8325 mmol). La mezcla oscura resultante se agitó a RT durante 3 h. La reacción se apagó con NaHCO_3 1N, se diluyó con más agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 283 mg de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-clorofenil)metil]-N'-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]butanhidrazida como un sólido amarillo.

etapa 6: A una solución de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-clorofenil)metil]-N'-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]butanhidrazida (198 mg, 0.3167 mmol) en MeCN (12.0 mL) se añadió DIPEA (372.1 mg, 0.501 mL, 2.850 mmol) y $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Cl}_2$ (323.0 mg, 0.9501 mmol). La reacción se agitó a RT durante 1 h. La reacción se apagó con agua luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (el producto se eluyó con 5% de MeOH).

etapa 7: A una solución de 4-[3-[3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-[(4-clorofenil)metil]propil]-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (110 mg, 0.1812 mmol) en DCM (10.0 mL) se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

(123.6 mg, 0.1102 mL, 0.8709 mmol). La reacción se agitó a RT durante 18 h. El producto crudo se concentró y se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (el producto se eluyó con 10 % de MeOH).

etapa 8: A una solución de 4-(4-clorofenil)-3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butan-1-ol (70 mg, 0.1420 mmol) en THF (15.0 mL) se añadió NaH (34.08 mg, 0.8521 mmol, 60% de dispersión de aceite mineral). La reacción se agitó a RT durante 20 min luego se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (el producto se eluyó con 5% de MeOH) y finalmente se resolvió por SFC quiral.

(S) **I-36**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 – 9.47 (s, 1H), 8.63 – 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 – 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.07 – 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.34 – 6.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (ddd, J = 12.2, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.39 (ddd, J = 12.1, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (tt, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.67 (s, 3H), 3.66 – 3.57 (dd, J = 13.7, 5.2 Hz, 1H), 3.19 – 3.07 (dd, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 2.28 – 2.14 (dt, J = 15.6, 5.3 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (ddd, J = 18.9, 9.4, 4.3 Hz, 1H).

(R) **I-36**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 – 9.46 (s, 1H), 8.62 – 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 – 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 7.05 – 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.33 – 6.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (ddd, J = 12.4, 6.7, 4.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (ddd, J = 12.0, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (tt, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (s, 3H), 3.66 – 3.57 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (dd, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 1H).

La 4-(9-(4-fluorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-58**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 2-[(4-clorofenil)metil]butandioato de O⁴-*terc*-butil O¹-metilo se reemplazó por el 2-[(4-fluorofenil)metil]butandioato de O⁴-*terc*-butil O¹-metilo.

La 4-(9-(3-fluoro-4-metoxibencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-59**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 2-[(4-clorofenil)metil]butandioato de O⁴-*terc*-butil O¹-metilo se reemplazó por el 2-[(3-fluoro-4-metoxi-fenil)metil]butandioato de O⁴-*terc*-butil O¹-metilo.

La 4-(9-((benciloxi)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-29**) se puede preparar de manera

análoga excepto en la etapa 1, el 2-[(4-clorofenil)metil]butandioato de O⁴-*terc*-butil O¹-metilo se remplazó por el ácido 2-benciloximetil-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butírico.

La 4-(9-(2-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-30**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-butírico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(2-cloro-bencil)-butírico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se remplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-(3,3,3-trifluoropropil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-102**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5,5,5-trifluoro-pentanoico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-butírico.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-propil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina (**I-103**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pentanoico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-butírico y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se remplazó por la [4-(2-fluoro-6-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-propil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-104**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pentanoico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-butírico.

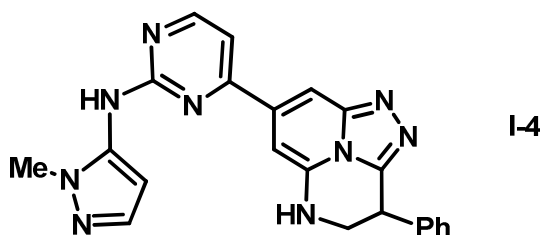
La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-106**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el ácido 2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4,4,4-trifluoro-butírico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-butírico.

La 4-(9-isobutil-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-107**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 5, el 2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4-metil-pentanoico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-cloro-bencil)-butírico.

Ejemplo 6

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-fenil-4,5-dihidro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-

il)piridin-2-amina (**I-4**)



etapa 1: A una solución de 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1, 128 mg, 0.4277 mmol) en DMF (6.0 mL) se añadió DIPEA (111.7 mg, 0.150 mL, 0.8553 mmol), ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil propiónico (151 mg, 0.5560 mmol) y HATU (234.7 mg, 0.5987 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT 2 h. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeON/DCM (el producto se eluyó con 10% de MeOH) para proporcionar 203 mg de N-[3-[2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-2-piridil]hidrazino]-3-oxo-2-fenil-propil]carbamato de *terc*-butilo.

etapa 2: A una mezcla de N-[3-[2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-2-piridil]hidrazino]-3-oxo-2-fenil-propil]carbamato de *terc*-butilo (203 mg, 0.3714 mmol), Ph_3P (147.6 mg, 0.5571 mmol) y TMSN_3 (45.04 mg, 0.0521 mL, 0.3714 mmol) en THF (3.5 mL) se añadió DEAD (114.1 mg, 0.10 mL, 0.5571 mmol). La reacción se agitó 15 min luego se concentró. El producto crudo se purificó por SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (eluido con 7% de MeOH) para proporcionar 87 mg de N-[2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo.

etapa 3: A una solución de N-[2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo (86 mg, 0.1627 mmol) en DCM (1.5 mL) se añadió TFA (0.3 mL). La reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró y se lavó con éter. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

etapa 4: Una solución de 4-[3-(2-amino-1-fenil-etil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina (70 mg, 0.1634 mmol) en piridina (6.0 mL) se calentó a 100 °C durante 30 min. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa y la mezcla racémica se resolvió por cromatografía quiral.

Pico 1 (S) **I-4**: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 – 8.85 (s, 1H), 8.23 – 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 6H), 7.15 – 7.10 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.30 – 6.25 (d, J = 1.9 Hz,

1H), 6.16 – 6.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.87 – 4.79 (dd, J = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (ddd, J = 11.8, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (ddd, J = 12.0, 6.7, 2.0 Hz, 1H).

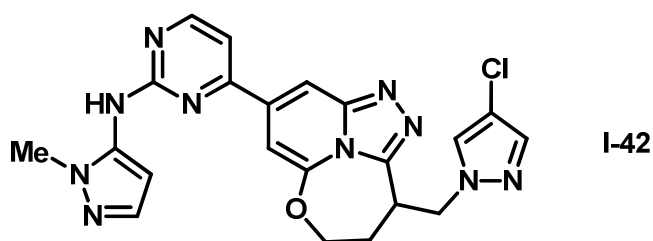
Pico 2 (R)-I-4: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 – 8.86 (s, 1H), 8.22 – 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 6H), 7.14 – 7.11 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 – 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.15 – 6.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.86 – 4.80 (dd, J = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (ddd, J = 12.0, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (ddd, J = 12.0, 6.7, 2.0 Hz, 1H).

La 4-(3-bencil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (I-7) del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil propiónico se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil propiónico se remplazó por el ácido α -[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]-bencil-3-propanoico (CASRN 26250-90-8).

La 4-(3-(4-clorobencil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (I-8) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil propiónico se remplazó por el ácido 2-(Boc-aminometil)-3-(4-clorofenil)-propanoico (CASRN 626220-65-3)

Ejemplo 7

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (I-42)



etapa 1 (ESQUEMA DE REACCIÓN F): Una mezcla de 4-cloropirazol (2.66 g, 24.6 mmol), 3-metilendihidro-2(3H)-furanona (2.16 g, 22 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (335 mg, 2.2 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre éter y 1% ácido cítrico ac.. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 4.9 g de una 3-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona cruda que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 201

etapa 2: Una mezcla de 3-[(4-cloropirazol-1-il)metil]tetrahidrofuran-2-ona (4.9 g, 22 mmol) y LiOH ac. (1.0 M, 44 mL, 44 mmol) en THF (10 mL) se agitó en un vial sellado a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a RT, se neutralizó con HCl ac. 4

N (11 mL, 44 mmol), se ajustó a pH 4 y se concentró a sequedad en un alto vacío para proporcionar una mezcla de ácido 2-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-4-hidroxibutanoico y cloruro de litio que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 219

etapa 3: *terc*-Butil-cloro-dimetil-silano (11.61 g, 77 mmol) en DCM (20 mL) se añadió por goteo a una mezcla cruda de ácido 2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-4-hidroxi-butanoico y LiCl de la etapa 2 seguido por imidazol (13.480 g, 198 mmol) en DMF (30 mL). La mezcla se agitó durante 36 h luego se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre una mezcla de EtOAc/Et₂O y agua. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con 1% ácido cítrico ac., agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el ácido 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)butanoico como un residuo aceitoso (5.01 g, 68%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 333.

etapa 4: HATU (2.52 g, 6.49 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]butanoico (2.0 g, 5.41 mmol), [4-(2-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (1.52 g, 5.41 mmol) y TEA (1.13 mL, 8.11 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua, NaHCO₃ ac., 1% ácido cítrico ac., agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 40 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 70% de EtOAc) para proporcionar 2.457 g (74%) de 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-N'-(6-fluoro-2'-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2(1H)-iliden)butanhidrazida. MS: m/z 614

etapa 5: Ph₃P.Br₂ (5.07 g, 12 mmol) se añadió en porciones a una mezcla de 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-n-[(z)-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]-1h-piridin-2-iliden]amino]butanamida (2457 mg, 4 mmol) y DIPEA (5.60 mL, 32 mmol) en MeCN (20 mL) bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a RT durante 2 h. agua (5 mL) se añadió a la mezcla anterior y después de la agitación durante 20 min la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, 1% ácido cítrico ac., agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar una mezcla de 4-(3-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina y óxido de trifenilfosfina que se utilizó en la siguiente etapa sin separación. MS: m/z 596

etapa 6 y 7: TBAF en THF (1M, 10 mL, 10 mmol) se añadió a una solución de 4-(3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (4.0 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se agitó durante 3 h, se concentró y el residuo se dividió entre MeTHF y agua. Los extractos orgánicos se lavaron 3 veces con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 80 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 1.40 g (76%) de 4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina racémica (**I-42**) como una espuma amarilla. MS: m/z 462 El producto racémico se resolvió por cromatografía SFC quiral.

(*R*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((*R*) **I-42**): 35 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 12.0, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.25 – 2.03 (m, 2H). MS: m/z 463.

(*S*)-4-(9-((4-Cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((*S*) **I-42**): 39 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.24 – 2.02 (m, 2H). MS: m/z 463.

La (*R*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina ((*R*) **I-47**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 4, la [4-(2-hidrazino-piridin-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la (2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina. La mezcla racémica se podría resolver por cromatografía SFC quiral. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 4.63 (ddt, *J* = 9.6, 8.3, 4.1 Hz, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 12.1, 8.1, 3.5 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.24 – 2.03 (m, 2H); MS: m/z 462.

La N-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-

dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-73**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 4-trifluorometilpirazol se utilizó en place de 4-cloropirazol para proporcionar la **I-73** racémica que se resolvió por cromatografía en un soporte quirál.

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina ((**S**) **I-73**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 2H), 4.51 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 4.18 (tt, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.26 – 2.08 (m, 2H). MS: *m/z* 497.

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina ((**R**) **I-73**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.51 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 4.19 (tt, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.25 – 2.08 (m, 2H). MS: *m/z* 497.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina (**I-89**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 4-trifluorometilpirazol se utilizó en lugar de 4-cloropirazol y en la etapa 4 la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina se utilizó en lugar de 4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina.

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina ((**R**) **I-89**) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 2H), 4.52 (ddd, *J* = 12.1, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.28 – 2.04 (m, 2H). MS: *m/z* 496

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)piridin-2-amina ((**S**) **I-89**) ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 4.78 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (ddd, *J* = 12.1, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 4.17 (tt, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.28-2.05 (m, 2H). MS: *m/z* 496

La 4-(9-((4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-56**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 4-ciclopropil-pirazol se utilizó en lugar de 4-cloropirazol para proporcionar la **I-56** racémica que se resolvió por cromatografía en un soporte quiral.

(*R*)-4-(9-((4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((*R*) **I-56**) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 4.68 – 4.41 (m, 3H), 4.07 (tt, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.22 – 1.96 (m, 2H), 1.66 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.86 – 0.71 (m, 2H), 0.50–0.36 (m, 2H). MS: *m/z* 496 MS: *m/z* 469

(*S*)-4-(9-((4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina ((*S*) **I-56**) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 4.68 – 4.41 (m, 3H), 4.07 (tt, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.22 – 1.96 (m, 2H), 1.66 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.86 – 0.71 (m, 2H), 0.50–0.36 (m, 2H). MS: *m/z* 469.

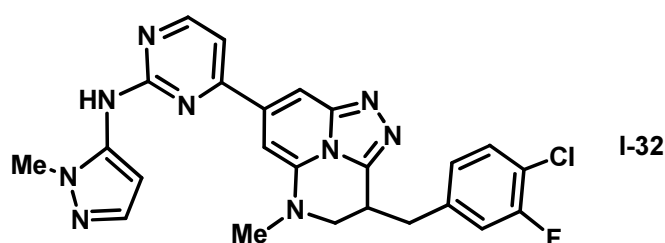
La N-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-92**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 4, el ácido 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]butanoico se reemplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-butírico.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-93**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 4, el ácido 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]butanoico se reemplazó por el ácido 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-butírico.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-((4-metiltiazol-2-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-109**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 4, el 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]butanoico se reemplazó por el ácido 4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-butírico.

Ejemplo 8

4-(3-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-32**)



etapa 1: A una solución de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico (268 mg, 0.8077 mmol) en THF (6 mL) enfriado en baño de hielo se añadió MeI (10 equiv., 1.146 g, 0.5030 mL, 8.077 mmol) seguido por adición en porciones de NaH (4 equiv., 129.2 mg, 3.231 mmol, 60% de dispersión de aceite mineral). La mezcla resultante se agitó durante la noche a RT. La reacción se apagó con NaHCO₃ sat., se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

etapa 2: A una solución de ácido 2-[[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico (1.3 equiv., 149.7 mg, 0.4329 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (1.5 equiv., 193.8 mg, 0.4995 mmol) y 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0.3330 mmol) seguido por DIPEA (2 equiv., 86.08 mg, 0.116 mL, 0.6660 mmol) y la solución resultante se agitó a RT durante 2 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 194 mg de N-[2-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-3-[2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]hidrazino]-3-oxo-propil]-N-metil-carbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 3: A una solución de N-[2-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-3-[2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]hidrazino]-3-oxo-propil]-N-metil-carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0.3025 mmol) en THF (5 mL) se añadió Ph₃Br₂ (3 equiv., 390.9 mg, 0.9075 mmol) seguido por DIPEA (5 equiv., 0.264 mL, 1.512 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con 0.5% ácido cítrico, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en

SiO₂ (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 200 mg de N-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]propil]-N-metil-carbamato de *terc*-butilo como un aceite amarillo.

etapa 4: A una solución de N-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]propil]-N-metil-carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.3278 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0.8 mL) y la solución se agitó a RT durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se utilizó sin purificación adicional.

etapa 5: Una solución de 4-[3-[1-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-(metilamino)etil]-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (170 mg, 0.3334 mmol) en piridina (4 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió y se concentró *in vacuo* para proporcionar **I-32**. El producto se purificó por rHPLC y se resolvió en una columna de SFC quiral.

La 4-(3-bencil-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-9**) se puede preparar de manera análoga excepto la etapa 1 se omitió y en la etapa 2, el ácido 2-[[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico se reemplazó por la N-Boc-N-metil-fenilalanina (CASRN 64623-83-8).

La 4-(3-(4-clorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-13**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 2-[[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-fenil)propanoico.

Pico 1 (*R*) **I-13** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 – 8.82 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.27 – 7.23 (s, 1H), 7.19 – 7.14 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (s, 1H), 6.31 – 6.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.14 – 6.07 (s, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (s, 3H), 3.51 – 3.44 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.43 – 3.33 (dd, *J* = 13.8, 5.6 Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (s, 3H), 3.02 – 2.93 (dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz, 1H).

Pico 2 (*S*) **I-13** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 – 8.82 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (dd, *J* = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.28 – 7.23 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.30 – 6.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (tt, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (s, 3H), 3.51 – 3.44 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.42 – 3.35 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 3.10 – 3.03 (s, 3H), 3.02 – 2.93 (dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz, 1H).

La 4-(3-(4-metoxibencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-18**) se puede preparar de manera

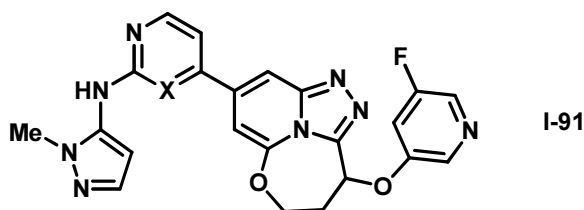
análoga excepto en la etapa 1, el ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-metoxi-fenil)propanoico y en la etapa 2, la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina se reemplazó por la (2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La 4-(3-isobutil-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-20**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1 se omitió y en la etapa 2, el ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico se reemplazó por N-Boc-N-metil leucina (CASRN 13734-32-2).

La 4-(3-(4-fluorobencil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-42pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-31**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)propanoico se reemplazó por el ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-3-(4-fluoro-fenil)propanoico.

Ejemplo 9

4-(9-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-91**)



(ESQUEMA DE REACCIÓN G) etapa 1: A una solución de 5-fluoropiridin-3-ol (1.02 g, 9.00 mmol) en DMF (30 mL) se añadió K₂CO₃ (1.25 equiv) y la solución se agitó a RT durante 5 min. α-Bromo-γ-lactona (1.35 g, 1350 mg, 0.775 mL, 8.18 mmol) se añadió por goteo y se agitó a RT durante el fin de semana. La solución se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ en una columna ISCO de 40 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (0 a 20% de EtOAc) para proporcionar 0.795 g de 3-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]tetrahydrofuran-2-ona como un sólido blanco.

etapa 2: A una solución de 3-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]tetrahydrofuran-2-ona (795 mg, 4.0323 mmol) en MeOH (12 mL) y THF (4 mL) se añadió LiOH 1 M (1.2 equiv., 4.84 mL, 4.8387 mmol, 1.00 M) y la solución se agitó durante la noche a RT. La

solución se concentró *in vacuo*, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Se añadió sal a la fase acuosa y la solución de salmuera se extrajo con 10% de MeOH/EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 0.47 g de ácido 2-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-4-hidroxi-butanoico como un sólido blanquecino.

etapa 3. A una solución de ácido 2-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-4-hidroxi-butanoico (0.47 g, 470 mg, 2.2 mmol) en DMF (8 mL,) se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (3 equiv., 1000 mg, 6.6 mmol) e imidazol en H_2O (5 equiv., 760 mg, 11 mmol) y la solución se agitó a RT durante la noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 1.04 g de ácido 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(5-cloro-3-piridil)oxi]butanoico como un jarabe claro que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 4: A una solución de ácido 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(5-cloro-3-piridil)oxi]butanoico (1.5 equiv., 863.9 mg, 2.498 mmol) en DMF (10 mL) se añadió HATU (1.5 equiv., 969.0 mg, 2.498 mmol), 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (500 mg, 1.665 mmol) y DIPEA (2 equiv., 0.581 mL, 3.330 mmol) en esa secuencia y la solución resultante se agitó a RT durante 2 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó en una columna de SiO_2 ISCO de 24 g eluyendo con gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 637 mg de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-N'-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]-2-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]butanhidrazida como un sólido amarillo claro.

etapa 5: A una solución de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-N'-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]-2-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]butanhidrazida (444 mg, 0.7258 mmol) en MeCN (12 mL) se añadió $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$ (3 equiv., 937.9 mg, 2.178 mmol) y DIPEA (4 equiv., 0.506 mL, 2.903 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante 1.5 h. Se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con 5% ácido cítrico, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron en CELITA y se purificaron en una columna de SiO_2 ISCO de 24 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM para proporcionar 311 mg de 3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]propan-1-ol como sólido amarillo.

etapa 6: A una suspensión de 4-[3-[3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]propil]-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (310 mg, 0.5221 mmol) en DCM (10 mL) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6

equiv., 444.6 mg, 0.3963 mL, 3.133 mmol) y la solución resultante se agitó a RT durante la noche. La reacción se apagó con NaHCO_3 sat., las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar 198 mg de sólido amarillo de 3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]propan-1-ol.

etapa 7: A una mezcla de 3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]propan-1-ol (198 mg, 0.4130 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (8 equiv., 132.2 mg, 3.304 mmol, 60 % de dispersión de aceite mineral) y la solución resultante se agitó a RT durante 15 min luego se calentó a 65 °C durante 1 h. Dos equiv. adicionales de NaH se añadieron y se calentaron a 70 °C durante 1 h que resultó en la conversión completa. La reacción se apagó con pocas gotas de agua, se concentró en CELITA y se purificó en una columna ISCO de 12 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 68 mg de sólido amarillo que se resolvió en una columna de SFC quiral para proporcionar 26.8 mg (S) **I-91** y 25.6 mg de (R) **I-91**.

(S) **I-91**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 – 8.21 (m, 3H), 7.76 (dt, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.50 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (ddd, J = 12.6, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 12.6, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (qdt, J = 11.6, 7.1, 4.1 Hz, 2H); MS: m/z 459.

(R) **I-91**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 3H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.51 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (ddd, J = 12.3, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 12.6, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (dddd, J = 22.4, 18.3, 9.0, 4.9 Hz, 2H); MS: m/z 459.

La 4-(9-(4-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-66**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por el 4-fluorofenol.

La 4-(9-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-77**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por la 3-cloro-5-hidroxipiridina.

(S) **I-77** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 – 8.24 (m, 3H), 7.94 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (ddd, J = 12.6, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 12.6, 7.0, 3.7 Hz, 1H),

3.71 (s, 3H), 2.78 (dtdt, J = 19.6, 11.6, 7.3, 3.9 Hz, 2H); MS: m/z 475.

(*R*) **I-77** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 – 8.24 (m, 3H), 7.94 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (ddd, J = 12.7, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 12.7, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.77 (qdt, J = 15.8, 7.9, 4.1 Hz, 2H); MS: m/z 475.

La 4-(9-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (**I-78**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por la 3-cloro-5-hidroxipiridina, y en la etapa 4, y la (6'-fluoro-2'-hidrazino-[4,4']bipiridinil-2-il)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina.

La 4-(9-(4-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-108**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por el 4-fluorofenol.

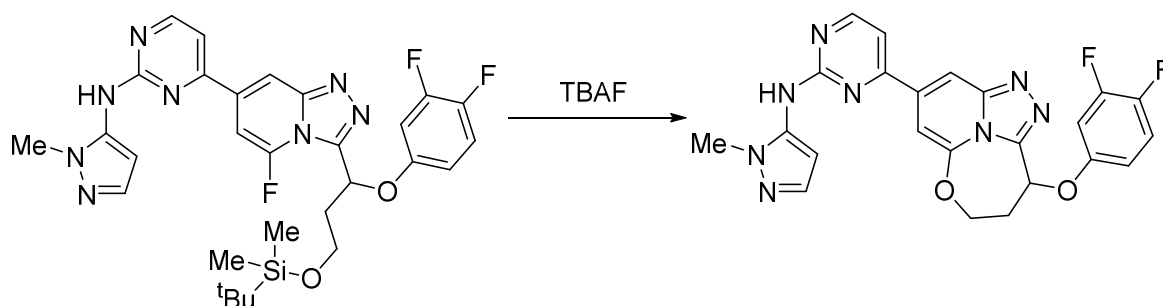
La -4-(9-(3-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por el 3-fluorofenol.

(*S*)-4-(9-(3-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.85 (ddd, J = 12.6, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 12.7, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.74 (tdd, J = 15.3, 7.8, 4.1 Hz, 2H); MS: m/z 458.

(*R*)-4-(9-(3-fluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.85 (ddd, J = 12.6, 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 12.5, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.74 (dqt, J = 15.0, 7.4, 3.6 Hz, 2H); MS: m/z 458.

La 4-(3-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(3,4-difluorofenoxi)propil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina se puede preparar de manera análoga excepto excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por el 3,4-difluorofenol y en la etapa final, la destilación se realizó

con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) que resultó en la ciclización espontánea del alcohol.



etapa alterna 6: A una solución de 4-[3-[3-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(3,4-difluorofenoxi)propil]-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (250 mg, 0.40 mmol) en THF (4 mL) se añadió por goteo fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.0 M, 1.0 mL, 1.02 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 2 h. Se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en CELITA. El producto se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 60 mg (31%) de 4-(3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(3,4-difluorofenoxi)propil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina como sólido café claro.

(*S*)-4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-112a1-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (24.5 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dtd, *J* = 8.8, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 6.36 – 6.27 (m, 2H), 4.85 (ddd, *J* = 12.6, 6.8, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 12.5, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.74 (dddd, *J* = 15.7, 13.4, 7.7, 4.3 Hz, 2H); MS: *m/z* 476.

(*R*)-4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (24.0 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dtd, *J* = 8.8, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 – 6.27 (m, 2H), 4.85 (ddd, *J* = 12.4, 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 12.5, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 2H); MS: *m/z* 476.

La 4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina se puede preparar de manera análoga

excepto en la etapa 4, la 4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina se reemplazó por la 2'-fluoro-6'-hidrazinil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina. El producto racémico se purificó por cromatografía SFC en una columna quirál.

(S)-4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.15 (m, 4H), 7.11 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 6.95 (dtd, J = 9.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.36 – 6.26 (m, 2H), 4.85 (ddd, J = 12.5, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 12.5, 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.73 (ddd, J = 11.5, 7.3, 4.2 Hz, 2H); MS: m/z 475.

(R)-4-(9-(3,4-difluorofenoxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.36 – 6.26 (m, 2H), 4.85 (ddd, J = 12.5, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 12.5, 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39 – 3.24 (m, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 2H); MS: m/z 475.

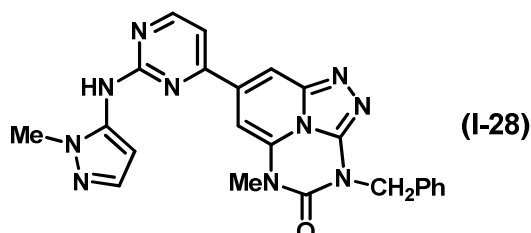
La (S)-4-(9-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 5-fluoropiridin-3-ol se reemplazó por el 1-metil-1H-pirazol-4-ol.

(S)-4-(9-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 12.5, 6.5, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J = 12.5, 7.1, 4.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.77 – 2.61 (m, 2H); MS: m/z 444.

(R)-4-(9-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 12.5, 6.6, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J = 12.5, 7.1, 4.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.79 – 2.58 (m, 2H); MS: m/z 444.

Ejemplo 10

3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona (**I-28**)



(ESQUEMA DE REACCIÓN E) etapa 1: A una solución de hidrazona de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (500 mg, 1.665 mmol) en DMF (12 mL) se añadió isocianato de bencilo (0.0268 mL, 1.00 equiv., 1.665 mmol) en dos porciones. La mezcla se agitó durante 30 min luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido resultante 1-bencil-3-[(Z)-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-iliden]amino]urea se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2: A una solución de 1-bencil-3-[(Z)-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-iliden]amino]urea (701 mg, 1.617 mmol) y DIPEA (2.82 mL, 16.17 mmol, 10.0 equiv) en MeCN (30 mL) se añadió PPh₃.Br₂ (3.483 g, 8.087 mmol, 5.0 equiv). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, se agitó durante 30 min, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se extrajo con MeTHF y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua, 1% ácido cítrico ac. y agua. La solución resultante se secó ((MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 9% de MeOH) para proporcionar 522 mg de N-bencil-5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina.

etapa 3: Una mezcla de N-bencil-5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (132 mg, 0.3178 mmol) y solución etanólica de metilamina 8 M (8 mol/L) en EtOH (5 mL, 40 mmol) se agitó durante 2 h a RT. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre MeTHF y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a ca. 5 por adición cuidadosa de 1% ácido cítrico ac.. La fase acuosa se extrajo con MeTHF y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 4: Una mezcla de N³-bencil-N⁵-metil-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3,5-diamina (130 mg, 0.3048 mmol) y 1,1'-

carbonildiimidazol (0.2471 g, 1.524 mmol) se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se dividió entre agua y MeTHF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con 1% ácido cítrico ac., agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Después del reposo durante 2 d el precipitado resultante se recolectó, se lavó con MeOH frío. El producto crudo (72 mg) se disolvió en DMF y se sometió a purificación por HPLC RP que proporcionó 42 mg de **I-28**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

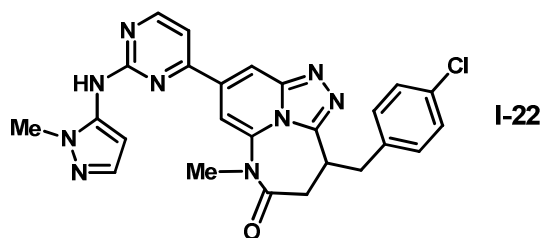
La 3-(4-clorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona (**I-98**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el isocianato de 4-clorobencilo se reemplazó por el isocianato de bencilo.

La 3-(3,5-difluorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona (**I-99**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el isocianato de 3,5-difluorobencilo se reemplazó por el isocianato de bencilo.

La 3-(3-clorobencil)-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona (**I-100**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el isocianato de 4-clorobencilo se reemplazó por el isocianato de bencilo.

Ejemplo 11

(S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (**I-22**)



etapa 1: A una mezcla de ácido 4-*tert*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico (165.3 mg, 0.5531 mmol), hidrazona de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (151 mg, 0.5028 mmol) y TEA (0.168 mL, 2.4 equiv., 1.207 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (2.10 mg, 0.5531 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el

residuo se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, ácido cítrico ac., agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 338 mg de 3-[(4-clorofenil)metil]-4-[(2Z)-2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-iliden]hidrazino]-4-oxo-butanoato de *terc*-butilo que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 2: A una mezcla de 3-[(4-clorofenil)metil]-4-[(2Z)-2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-iliden]hidrazino]-4-oxo-butanoato de *terc*-butilo (338 mg, 0.4945 mmol) y DIPEA (9.0 equiv., 4.450 mmol) en MeCN se añadió en porciones $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$ (4.0 equiv., 1.978 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h que proporcionó una mezcla de dos nuevos compuestos. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 15 min, luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, ácido cítrico ac., agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 de 40 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 100% de EtOAc) para proporcionar 177 mg de 4-(4-clorofenil)-3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butanoato de *terc*-butilo.

etapa 3 (las etapas 3 a 5 corresponden a las etapas 1 a 3 representadas en el ESQUEMA DE REACCIÓN D: Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butanoato de *terc*-butilo y MeNH_2 en THF (2M, 3 mL, 6 mmol) se calentó en un vial sellado a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró, el residuo se dividió entre EtOAc y 5% ácido cítrico ac.. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 138 mg de 4-(4-clorofenil)-3-[5-(metilamino)-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butanoato de *terc*-butilo que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 4: Una solución de 4-(4-clorofenil)-3-[5-(metilamino)-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butanoato de *terc*-butilo (138 mg, 0.2404 mmol), DCM (2 mL) y TFA (8 mL) se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, el residuo se disolvió en MeCN y se concentró de nuevo. El ácido pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butanoico resultante fue un aceite rojo que se utilizó sin elaboración adicional.

etapa 5: A una solución del producto crudo de la etapa 4 (0.24 mmol), TEA y DMF (4 mL) se añadió en una porción HATU (110 mg, 0.2893 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente

con agua, ácido cítrico ac., agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 de 4 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 84 mg de **I-22** que se resolvió en una columna de SFC quiral para proporcionar 30 mg (S)-**I-22** y 30 mg de (R)-**I-22**.

La 9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-40**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 9-bencil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-61**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(fenil)metil]-4-oxo-butanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-62**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-butanoico.

La 9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-63**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-butanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-9-propil-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-64**) se puede preparar de manera análoga excepto la hidrazina de fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó el ácido por 2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pentanoico.

La 9-ciclopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-65**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-(ciclopropil)-4-oxo-butanoico.

La 9-bencil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-67**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(fenil)metil]-4-oxo-butanoico.

La 9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-68**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-4-metilpentanoico.

La 9-isopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-69**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 4-(*terc*-butoxi)-2-isopropil-4-oxobutanoico.

La (S)-9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-70**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-butanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se remplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-71**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoico.

La 9-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-74**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-4-oxo-butanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se remplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-75**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se remplazó por el ácido 2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-4-metilpentanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se remplazó por 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-79**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-butanoico.

La 9-(3-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-80**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(3-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico.

La 9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-84**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-(*terc*-butoxi)-2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4-oxobutanoico.

La 9-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-85**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-4-oxo-butanoico.

La 6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-86**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

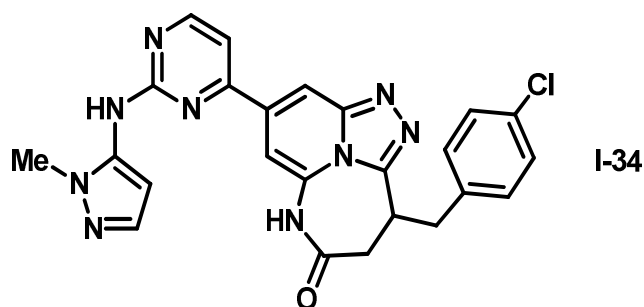
La 9-isopropil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-87**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-(*terc*-butoxi)-2-isopropil-4-oxobutanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

La 9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-94**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido 4-*terc*-butoxi-2-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-butanoico se reemplazó por el ácido 4-(*terc*-butoxi)-2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4-oxobutanoico.

cloropiridin-2-il)metil)-4-oxobutanoico y la hidrazina de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

Ejemplo 12

9-(4-clorobencil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (**I-34**)

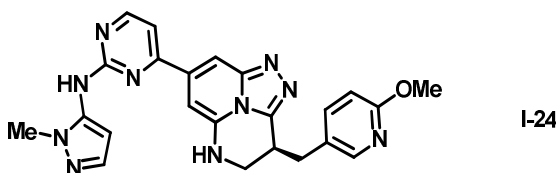


etapa 1: Se pasó amoníaco a través de una solución de sal de *bis*-TFA de ácido 4-(4-clorofenil)-3-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butanoico (90 mg, 0.1224 mmol) en DMSO (2 mL) durante 30 min. El vial se selló y se mantuvo durante la noche. La mezcla se mezcló con agua y se concentró para remover el amoníaco. La solución residual se diluyó con agua y se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. Un precipitado se recolectó, se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar 45 mg de ácido 3-[5-amino-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-4-(4-clorofenil)butanoico.

etapa 2: A una mezcla de ácido 3-[5-amino-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-4-(4-clorofenil)butanoico (45 mg, 0.08930 mmol) y DIPEA (2.0 equiv., 0.1786 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (33.65 mg, 1.05 equiv., 0.09377 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y MeTHF. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, NaHCO₃ ac. sat., ácido cítrico ac., agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo seco se cargó en una columna de SiO₂ de 4 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 33 mg de material que contuvo una impureza. El producto se volvió a purificar en una columna HPLC de fase inversa para proporcionar 13.5 mg de producto que se resolvió en una columna de SFC quiral.

Ejemplo 13

4-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-24**)



etapa 1: A una solución de 6-metoxipiridin-3-carbaldehído (1 g, 7.28 mmol) y cianoacetato de metilo (1.2 equiv., 867 mg, 8.75 mmol) en MeOH se añadió por goteo piperidina (1.08 mL, 931 mg, 1.5 equiv). La reacción resultante se agitó durante la noche a RT. El precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc/heptano (ca. 1: 5) y se secó para proporcionar 1.54 g de (Z)-2-ciano-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilato de metilo como un sólido cristalino blanco.

etapa 2: A una solución de (E)-2-ciano-3-(6-metoxi-2-piridil)prop-2-enoato (710 mg, 3.254 mmol) en MeOH (20 mL) y THF (10 mL) se añadió Co(II)Cl₂ (871.1 mg, 6.507 mmol, 2 equiv) y la solución resultante se agitó durante varios minutos. La solución se enfrió en un baño de hielo y NaBH₄ (738.6 mg 19.522 mmol, 6 equiv.) se añadió en porciones. La mezcla se agitó durante 4 h a RT luego se acidificó con HCl 1 N. Los solventes volátiles se removieron *in vacuo* y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se hizo básica con NaHCO₃ ac. sat., se saló con NaCl y se concentró *in vacuo* para proporcionar 2-(aminometil)-3-(6-metoxi-2-piridil)propanoato de metilo como sólido gris que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 3: A una solución de 2-(aminometil)-3-(6-metoxi-2-piridil)propanoato de metilo (287 mg, 1.28 mmol) en THF (8 mL) y agua (2 mL) se añadió NaHCO₃ (169.75 mg 1.92 mmol, 1.5 equiv) seguido por carbonato de *terc*-butoxicarbonil *terc*-butilo (279.31 mg, 1.28 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a RT. La solución se diluyó con EtOAc (20 mL) y la fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 408 mg de 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoato de metilo que se utilizó sin purificación adicional.

etapa 4: A una solución de 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoato de metilo (406 mg, 1.258 mmol) en THF (7 mL) y agua (2 mL) se añadió LiOH (1.3 equiv. 0.282 mL, 0.635 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a RT. Unos 20 mg adicionales de LiOH se añadieron y la agitación continuó durante otras 4 h. Los solventes se removieron *in vacuo* y el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoico resultante se utilizó sin

purificación adicional.

etapa 5: A una mezcla de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoico (310 mg, 0.999 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU 387.6 mg (0.999 mmol) y 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0.666 mmol) luego se añadió DIPEA (172.2 mg, 0.232 mL, 1.332 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante 2.5 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 137 mg de N-[3-[2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]hidrazino]-2-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-oxo-propil]carbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo.

etapa 6: A una solución de N-[3-[2-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]hidrazino]-2-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-oxo-propil]carbamato de *terc*-butilo (135 mg, 0.2278 mmol) en THF (3 mL) se añadió $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$ (294.4 mg, 0.6834 mmol) seguido por la adición lenta de DIPEA (0.199 mL, 147.2 mg, 1.139 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1.5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos combinados se lavaron con 5% ácido cítrico, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 83 mg de N-[2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-(6-metoxi-3-piridil)propil]carbamato de *terc*-butilo.

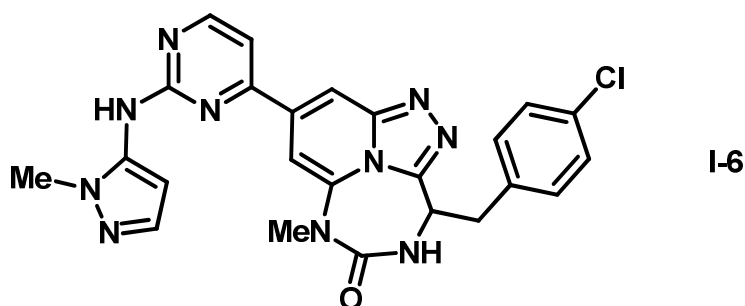
El compuesto del título se puede preparar a partir de N-[2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-3-(6-metoxi-3-piridil)propil]carbamato de *terc*-butilo utilizando el procedimiento en las etapas 3 y 4 del Ejemplo 3.

La 4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-27**) se puede preparar de manera análoga excepto el 6-metoxipiridin-2-carbaldehído se reemplazó por el 6-metoxipiridin-3-carbaldehído en la etapa 1.

La (S)-4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaacenaftilen-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (**I-43**) se puede preparar de manera análoga excepto el 2-metoxipiridin-3-carbaldehído se reemplazó por el 6-metoxipiridin-3-carbaldehído en la etapa 1.

Ejemplo 14

(*R*)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (**I-6**)



etapa 1: HATU (153 mg, 0.40 mmol) se añadió a una mezcla de hidrazona de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (104 mg, 0.33 mmol), ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (125 mg, 0.4 mmol) y TEA (0.138 mL, 1.0 mmol) en DMF (1.5 mL). La mezcla se agitó durante 2 h y se dividió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, NaHCO₃ ac., 1% ácido cítrico ac., agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 195 mg (89%) de (*R*)- (3-(4-clorofenil)-1-(2-(6-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ilidene)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 582.

etapa 2: Una mezcla de (*R*)-(2-(4-clorofenil)-1-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (195 mg, 0.3 mmol), Ph₃P.Br₂ (506 mg 1.2 mmol) y DIPEA (0.46 mL, 2.644 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó a 80 °C durante 40 min en un vial sellado. La mezcla se enfrió a RT, se mezcló con agua (1 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla se dividió entre EtOAc y H₂O, los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ ac., 1% ácido cítrico ac., agua y salmuera, luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 12 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 7% de MeOH) para proporcionar 120 mg (72%) de (*R*)-(2-(4-clorofenil)-1-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo como una espuma amarilla. MS: m/z 564.

etapa 6 (ESQUEMA DE REACCIÓN E): Una mezcla de N-[(2*S*)-3-(4-clorofenil)-2-[5-fluoro-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il]propil]carbamato de *terc*-butilo (44 mg, 0.078 mmol) y MeNH₂ (2 M, 3.0 mL, 66.0 mmol) en THF se agitó a RT durante 30 min. La mezcla se concentró *in vacuo*, el

residuo se disolvió en TEA que contiene MeOH y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de hexano y Et₂O (2: 1) y se filtró para proporcionar 43 mg (99%) de (*R*)-(2-(4-clorofenil)-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-5-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. MS: m/z 575

etapa 7: A una solución de HCl en dioxano (4 mL) se añadió a una solución de (*R*)-(2-(4-clorofenil)-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-5-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (43 mg, 0.075 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla se agitó durante 4 h y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró para proporcionar el tetraclorhidrato de (*R*)-3-(1-amino-2-(4-clorofenil)etil)-*N*-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 475.

etapa 8: 1,1'-Carbonildiimidazol (65 mg, 0.4 mmol) se añadió a tetraclorhidrato de 3-[(1*R*)-1-amino-2-(4-clorofenil)etil]-*N*-metil-7-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina (46 mg, 0.074 mmol) en MeCN (3 mL). La mezcla se irradió en un microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ de 4 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 7% de MeOH) para proporcionar 12 mg de (*R*)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (**I-6**) como una espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.21 (s, 3H). MS: m/z 501.

La (*R*)-9-isobutil-6,8-dimetil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (**I-19**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-4-metil-pentanoico se reemplazó por el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico. MS: m/z 447.

La (*R*)-9-isobutil-8-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona (**I-23**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el 2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-4-metil-pentanoico se reemplazó por el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico y en la etapa 5 la metilamina se reemplazó por amoníaco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*

= 1.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.96 (dt, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J = 13.4, 9.2, 5.8 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
MS: m/z 433

La 9-isobutil-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-25**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico se reemplazó por el ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoico.

La (*R*)-9-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-26**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico se reemplazó por el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoico y la hidrazona de 6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona se reemplazó por la 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)piridin-2-amina.

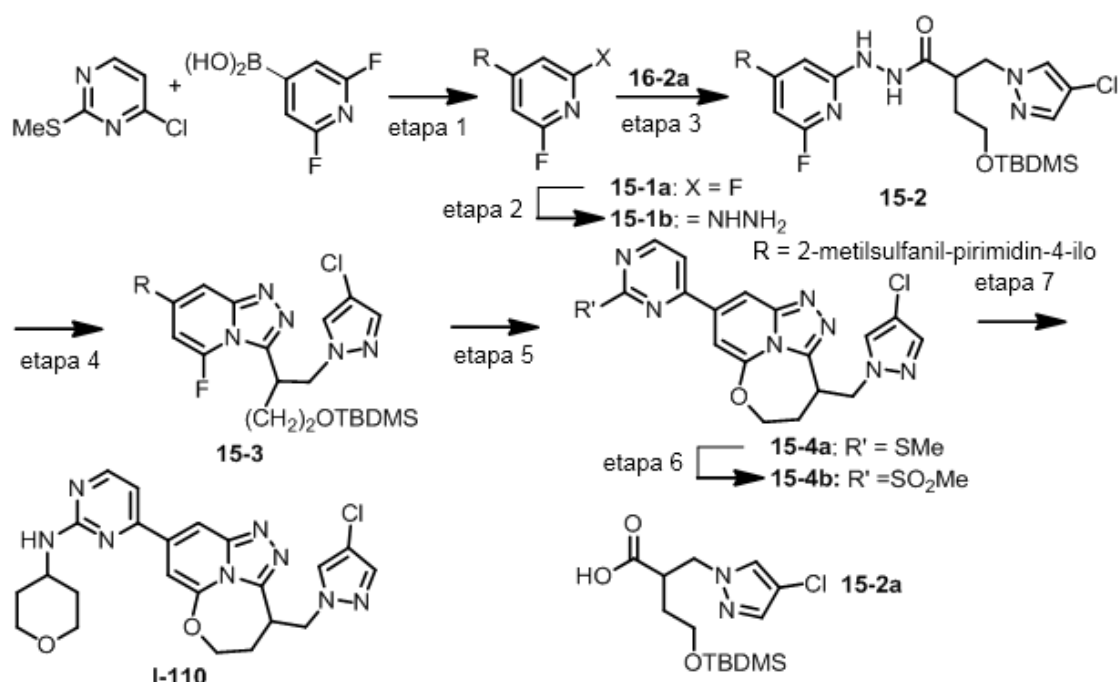
La (*R*)-9-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-35**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico se reemplazó por el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoico.

La (*R*)-9-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-39**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico se reemplazó por el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluorofenil)propanoico.

La (*R*)-9-(ciclopropilmetil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona (**I-51**) se puede preparar de manera análoga excepto en la etapa 1, el ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico se reemplazó por el ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico.

Ejemplo 15

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina (**I-110**)



y (dppf)PdCl₂.DCM (1.07 g, 1.24 mmol) en agua (15 mL) y MeCN (45 mL) se desgasificó con N₂, se tapó en un tubo de reacción de vidrio (150 mL), se calentó a 95 °C durante 2.5 h. Después que se enfrió, se filtró a través de una almohadilla corta de CELITA, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 40 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 15% de EtOAc) para proporcionar 2.66 g (89%) de 4-(2,6-difluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina como sólido blanco. MS: m/z 239.

etapa 2: A una suspensión de 4-(2,6-difluoro-4-piridil)-2-metilsulfanil-pirimidina (2.66 g, 11.1 mmol) en EtOH (70 mL) se añadió hidrazina (1.11 mL, 33.4 mmol) y se calentó a 70 °C durante 5.5 h. Después del enfriamiento, la solución se concentró *in vacuo* y se trituró con agua. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua, se secó bajo alto vacío para proporcionar 2.69 g (96%) de 4-(2-fluoro-6-hidrazinilpiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (**15-1b**) como sólido blanquecino. MS: m/z 251.

etapa 3: A una solución de ácido 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]butanoico (1.34 g, 4.04 mmol) en DMF (20 mL) se añadió HATU (1.70 g, 4.37 mmol), [6-fluoro-4-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-piridil]hidrazina (0.845 g, 3.36 mmol) y DIPEA (0.88 mL, 5.04 mmol) en ese orden y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2.5 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con 5% ácido cítrico, salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 24 g) y se eluyó

con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 1.37 g (72%) de 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-N'-(6-fluoro-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butanhidrazida (**15-2**) como sólido café. MS: m/z 566.

etapa 4: A una solución de 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-N'-[6-fluoro-4-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-piridil]butanhidrazida (2.04 g, 3.60 mmol) en MeCN (30 mL) y DIPEA (3.14 mL, 18.0 mmol) se añadió $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$ (4.56 g, 10.8 mmol) en porciones y la solución se agitó a RT durante 1 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos combinados se lavaron con 5% ácido cítrico, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 (Columna ISCO de 40 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 1.38 g (70%) de 3-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-5-fluoro-7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (**15-3**) como goma café rojiza. MS: m/z 548.

etapa 5: A una solución de *terc*-butil-[4-(4-cloropirazol-1-il)-3-[5-fluoro-7-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]butoxi]-dimetil-silano (658 mg, 1.20 mmol) en THF (15 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio en THF ((1.0 M, 3 mL, 2.96 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante 1.5 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 278 mg (56%) de **15-4a** como sólido amarillo. MS: m/z 413.

etapa 6: A una solución de 9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azuleno (278 mg, 0.67 mmol) en DCM (7 mL) enfriado en baño de hielo se añadió mCPBA (451.6 mg, 2.01 mmol) en porciones y se agitó a RT durante 1.5 h. Se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat., NaHCO_3 sat. se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 279 mg (93%) de **15-4b** como sólido café, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 445.

etapa 7: A una solución de 9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azuleno (279 mg, 0.62 mmol) en DMSO (2.5 mL) se añadió 4-aminotetrahidropirano (0.40 mL, 3.75 mmol) y DIPEA (0.65 mL, 3.75 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con 5% ácido cítrico, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2

(Columna ISCO de 12 g) eluyendo con gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 187 mg (64%) de **I-110** racémica como sólido amarillo. MS: m/z 466.

La mezcla racémica se resolvió por cromatografía SFC en un soporte quiral:

(*R*) **I-110** (38.7 mg) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 4.50 (ddd, J = 12.1, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.89 (dt, J = 11.3, 3.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 1.88 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.55 (qd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H); MS: m/z 466.

(*S*) **I-110** (38.2 mg) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 4.50 (ddd, J = 12.1, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.89 (dt, J = 11.3, 3.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 1.88 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H); MS: m/z 466.

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(oxetan-3-il)pirimidin-2-amina se preparó de manera análoga excepto en la etapa 7, 4-amino tetrahidropiran se remplazó por 3-amino-oxetane. La mezcla racémica se resolvió por cromatografía SFC en una columna quiral para proporcionar:

(*R*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(oxetan-3-il)pirimidin-2-amina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.69 – 4.44 (m, 5H), 4.12 (tt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.03 (m, 2H); MS: m/z 438.

(*S*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(oxetan-3-il)pirimidin-2-amina: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.69 – 4.44 (m, 5H), 4.12 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.03 (m, 2H); MS: m/z 438.

La 4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina se preparó de manera análoga excepto en la etapa 7, el 4-amino tetrahidropirano se remplazó por la isopropilamina. La mezcla racémica se resolvió por cromatografía SFC en una columna quiral para proporcionar:

(*R*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 2H), 4.49 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 3.7 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); MS: *m/z* 424

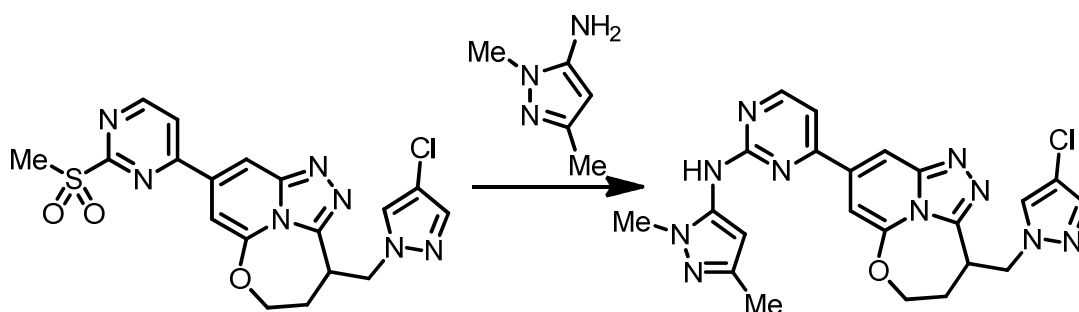
(*S*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 2H), 4.49 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 2H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); MS: *m/z* 424.

Ejemplo 16

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina



A una solución de 9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azuleno (**15-4b**, 200 mg, 0.44 mmol), 2,5-dimetilpirazol-3-amina (149.5 mg, 1.34 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió NaH (35.80 mg, 28 mmol, 60% de dispersión de aceite mineral). La reacción se agitó a RT durante 45 min, se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con 5% ácido cítrico, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 95 mg (88.5%) del compuesto del título como sólido amarillo.

La mezcla racémica se resolvió por cromatografía SFC en una columna quiral para proporcionar:

(*R*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹

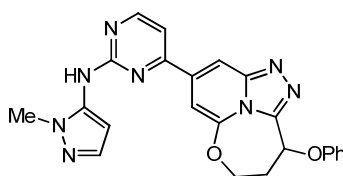
triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 2H), 4.50 (ddd, J = 12.1, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.22 – 2.06 (m, 5H); MS: m/z 476.

(*S*)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 2H), 4.50 (ddd, J = 12.0, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.21 – 2.07 (m, 6H); MS: m/z 476.

Ejemplo 17

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-
triazabenz[cd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (**I-90**)



etapa 1: A una solución de fenol (1.25 g, 13.33 mmol) en DMF (35 mL) se añadió K₂CO₃ (2.09 g, 15.15 mmol), se agitó durante 10 min luego α-bromo-γ-butirolactona (1.14 mL, 12.12 mmol) se añadió por goteo y la solución resultante se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 40 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/heptano (0 a 20% de EtOAc) para proporcionar 1.03 g (47.7%) de 3-fenoxitetrahydrofuran-2-ona como líquido claro. MS: m/z 178

etapa 2: A una solución de 3-fenoxitetrahydrofuran-2-ona (1.03 g, 5.78 mmol) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se añadió LiOH (208 mg, 8.67 mmol) y la solución resultante se agitó a RT durante 18 h. Se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y

se concentraron *in vacuo*, para proporcionar 1.05 g (92.6%) de ácido 4-hidroxi-2-fenoxi-butanoico como jarabe claro que se utilizó sin purificación adicional: MS m/z 196.

etapa 3: A una solución de ácido 4-hidroxi-2-fenoxi-butanoico (1.0 g, 5.1 mmol) en DMF (20 mL) se añadió *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (2.30 g, 15 mmol) e imidazol (1.40 g, 20 mmol). La solución se agitó a RT durante 18 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*, y se secaron bajo alto vacío para proporcionar 1.38 g (87%) de ácido 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-fenoxi-butanoico como jarabe claro. MS: m/z 310,

etapa 4 (ESQUEMA DE REACCIÓN G): A una solución de ácido 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-fenoxi-butanoico (672.1 mg, 2.16 mmol) en DMF (8 mL) se añadió HATU (969.0 mg, 2.49 mmol), 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (500 mg, 1.66 mmol) y DIPEA (0.58 mL, 3.33 mmol) en ese orden, y la reacción se agitó a RT durante 2 h. Se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 24 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 763 mg (77.3%) de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N'-(6-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-fenoxibutanhidrazida como sólido amarillo. MS: m/z 592

etapa 5: A una solución de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-N'-[6-fluoro-4-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]-2-fenoxi-butanhidrazida (763 mg, 1.28 mmol) en MeCN (15 mL) se añadió DIPEA (0.89 mL, 5.14 mmol), seguido por Ph₃P.Br₂ (1.63 g, 3.86 mmol) en porciones pequeñas y la solución se agitó a RT durante 2 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO₂ (Columna ISCO de 24 g) eluyendo con gradiente de MeOH/DCM (0 a 5% de MeOH) para proporcionar 470 mg (63.5%) de 4-(3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenoxipropil)-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina compuesto como sólido amarillo. MS: m/z 574

etapa 6: A una suspensión de 4-[3-[3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-fenoxi-propil]-5-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina (470 mg, 0.61 mmol) en DCM (15 mL) se añadió BF₃.OEt₂ (0.46 mL, 3.68 mmol) y la solución resultante se agitó a RT durante 18 h. La reacción se apagó con NaHCO₃ sat., se diluyó con agua, se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos

combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en CELITA. El producto crudo se purificó por SiO_2 (Columna ISCO de 12 g) y se eluyó con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 130 mg (46%) de 3-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-3-fenoxipropan-1-ol.

etapa 7: A una mezcla de 3-(5-fluoro-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-3-fenoxipropan-1-ol (130 mg, 0.28 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (90.33 mg, 2.25 mmol, 60% de dispersión de aceite mineral)), se agitó durante 15 min luego se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante 60 min. La reacción se apagó con pocas gotas de agua, se concentró en CELITA. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 (Columna ISCO de 4 g) y se eluyó con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 8% de MeOH) para proporcionar 61 mg (49%) de N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo. MS: m/z 440

La mezcla racémica se resolvió por cromatografía SFC en un soporte quiral:

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (S) **I-90**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.36 – 6.27 (m, 2H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.63 (ddd, J = 12.7, 7.0, 4.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 3.28 (d, J = 2.4 Hz, 12H), 2.73 (dq, J = 6.7, 4.4 Hz, 2H); MS: m/z 440.

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)pirimidin-2-amina (R) **I-90**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 – 6.26 (m, 2H), 4.86 (ddd, J = 11.6, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 12.0, 6.7, 4.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.73 (dq, J = 9.1, 4.8 Hz, 2H); MS: m/z 440.

La N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)piridin-2-amina se preparó de manera análoga excepto en la etapa 4-(2-fluoro-6-hidrazino-4-piridil)-N-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-2-amina se reemplazó por 2'-fluoro-6'-hidrazinil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina y el producto racémico se resolvió por SFC en una columna quiral por separación quiral.

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86

(s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.35 – 6.26 (m, 2H), 4.86 (dt, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.73 (dt, J = 6.9, 4.3 Hz, 2H); MS: m/z 439.

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(9-fenoxi-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenzocd]azulen-4-il)piridin-2-amina: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.35 – 6.26 (m, 2H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 1H), 3.69 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.80 – 2.68 (m, 2H); MS m/z 439.

Ejemplo Biológico 1

Ensayo Enzimático de ERK-2

Los compuestos se analizaron en un ensayo enzimático utilizando ERK-2 humana (Cinasa Activada por Mitógeno 1), expresada recombinantemente como una proteína de fusión 6-His n-terminal en *E. coli* y correspondiente a aa 8-360. El sustrato utilizado fue el péptido S/T17 Omnia fluorescente (Invitrogen de Carlsbad, CA; Cat. KNZ1171C). Los compuestos de prueba se diluyeron en DMSO en diluciones den serie de 3 veces a 100x concentraciones finales. Además del compuesto, el ensayo contuvo HEPES 50 mM [pH 7.3], MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, 0.005% Triton-X100, enzima ERK-2 5 nM, sustrato de péptido S/T17 6.25 μM y ATP 25 μM (correspondiente a la K_m observada) para un volumen de reacción total de 25 μl. El ensayo se corrió a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanca de 384 cavidades (Nunc, Inc de Naperville, ILO; Cat. 267462) colectando datos cada 50 segundos durante aproximadamente 30 minutos en un lector de placas Envision (PerkinElmer, Inc. de Waltham, MA); Excitación de 340 nm/Emisión de 495 nm. Los datos recolectados de cada cavidad se ajustaron a una línea recta, y las velocidades resultantes se utilizaron para calcular el porcentaje de control. El porcentaje de control se graficó contra la concentración del compuesto, y los valores de IC₅₀ se determinaron utilizando un ajuste de cuatro parámetros. La Tabla 1 contiene datos representativos de los compuestos descritos en la presente. Los datos representativos están en la TABLA 1 (*supra*).

Ejemplo Biológico 2

Ensayo de Fosforilación de P90RSK(Ser380) Celular

La inhibición de la fosforilación de P90RSK(Ser380) estimulada por PMA se determinó siguiendo el ensayo mecanicista celular *in vitro*, el cual comprende incubar las células con un compuesto durante 1.5 horas y cuantificar la señal de pP90RSK(Ser380) fluorescente en células fijas y normalizar la señal de GAPDH.

Materiales y Métodos: Las células HepG2 se obtuvieron de ATCC y crecieron en DMEM suplementado con 10% suero bovino fetal. Las células se colocaron en placas en placas de 96 cavidades a 35,000 células/cavidad y se dejaron unir durante la noche a 37°C/5% CO₂. Los compuestos diluidos luego se añadieron a una concentración final de 0.5% DMSO. Después de 1.5 horas de incubación del compuesto, las células se estimularon con la adición de PMA (12-miristato 13-acetato de forbol) a una concentración final de 100 ng/mL; la estimulación de PMA fue una incubación de 30 minutos a 37°C/5% de CO₂. Después de la estimulación de PMA de 30 minutos, las células se lavaron con PBS y se fijaron en 3.7% de formaldehído en PBS a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. Fue seguido por otro lavado en PBS y luego permeabilización en 100% de MeOH a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. Después de la incubación por permeabilización, las células se lavaron en PBS/0.05% de Tween-20, seguido por un bloque en amortiguador de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) durante al menos 1 hora. Los anticuerpos para P90RSK(Ser380) fosforilado (Cell Signaling #9335, conejo monoclonal) y GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, ratón monoclonal) se añadieron a las células y se incubaron durante la noche a 4°C. El anticuerpo pP90RSK(Ser380) se utilizó a una dilución de 1:250; GAPDH se utilizó a una dilución de 1:10,000. Después del lavado con PBS/0.05% de Tween-20, las células se incubaron con anticuerpos secundarios fluorescentemente marcados (Anti-conejo-Alexa Flour680, Invitrogen Cat#A21109; Anti-ratón-IRDye800CW, Rockland Inc. Cat#610-131-121) durante 1 hora. Ambos anticuerpos secundarios se utilizaron a una dilución de 1:1000. Las células luego se lavaron y analizaron para fluorescencia a ambas longitudes de onda utilizando el Sistema de Imágenes Infilarrojo Odyssey (LI-COR Biosciences). La señal de P90RSK(Ser380) fosforilado se normalizó a la señal de GAPDH. Los datos representativos están en la TABLA II (*infra*).

(S) I-22	0.00141	(R) I-73	0.00447
I-28	0.00505	(S) I-29	0.00794
Compuesto	P- P90RSK (S380) IC ₅₀ (μM)	Compuesto	P-P90RSK (S380) IC ₅₀ (μM)
(S)-I-7	0.00387	(S) I-36	0.00245
(S) I-21	0.00432	(R) I-48	0.00173
(R) I-15	0.00291	(R) I-66	0.001

Ejemplo de Formulación 1

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos objeto para la administración vía varias rutas se prepararon como se describe en este Ejemplo.

Composición para Administración Oral (A)

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	20.0%
Lactosa	79.5%
Estearato de magnesio	0.5%

Los ingredientes se mezclaron y dispensaron en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una.

Composición para Administración Oral (B)

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	20.0%
Estearato de magnesio	0.5%

Croscarmelosa de sodio	2.0%
Lactosa	76.5%
PVP	1.0%
(polivinilpirrolidina)	

Los ingredientes se combinaron y granularon utilizando un solvente tal como metanol. La formulación luego se secó y se formó en tabletas (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de tabletas apropiada.

Composición para Administración Oral (C)

Ingrediente	% en peso/peso
Compuesto activo	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
Azúcar granulado	25.5 g
Sorbitol (70% solución)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Saborizante	0.035 mL
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s. a 100 mL

Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión para administración oral.

Formulación Parenteral (D)

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	0.25 g
Cloruro de sodio	c.s. para volverse isotónico
Agua inyectable para	100 mL

El ingrediente activo se disolvió en una porción del agua inyectable. Una cantidad suficiente de cloruro de sodio luego se añadió con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se llevó hasta el peso con el resto del agua inyectable, se filtró a través de un filtro de membrana de 0.2 micras y se empacó bajo condiciones estériles.

Formulación de Supositorio (E)

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	1.0%
Polietilenglicol 1000	74.5%
Polietilenglicol 4000	24.5%

Los ingredientes se fundieron juntos y se mezclaron en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contienen 2.5 g de peso total.

Formulación Tópica (F)

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0.15
Propil parabeno	0.05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0.01
Agua	c.s. 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinaron y se calentaron a aproximadamente 60°C con agitación. Una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C luego se añadió con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y luego se añadió agua c.s. a aproximadamente 100 g.

Las características descritas en la descripción anterior, o las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función descrita, o un método o proceso para lograr el resultado descrito, como sea apropiado, pueden, por separado, o en cualquier combinación de tales características, ser utilizadas para realizar la invención en diversas formas de la misma.

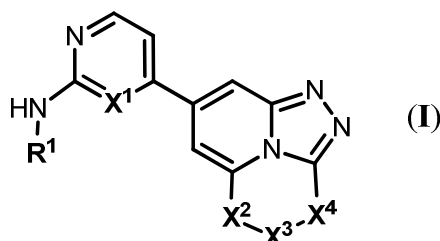
La invención anterior se ha descrito en algún detalle por vía de ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y entendimiento. Será obvio para uno de experiencia en la técnica que los cambios y modificaciones se pueden poner en práctica dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se entenderá que la descripción anterior se pretende que sea ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención, por lo tanto, no se debe determinar con referencia a la descripción anterior, sino en su lugar se debe determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los cuales tienen derecho tales reivindicaciones.

Las patentes, solicitudes publicadas, y literatura científica referidas en la presente

establecen el conocimiento de aquellos expertos en la técnica y se incorporan por este medio como referencia en su totalidad al mismo grado como si cada una fuera específica e individualmente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, caracterizado porque:



X¹ es N o CH;

X² es NR^a, O o S;

X³ es (CR⁴)₁₋₃, CH₂NR^b, C(=O), C(=O)NR^b o C(=O)O con la condición que: cuando **X³** es CH₂NR^b, la porción tricíclica de (I) es un 6,7,8,9-tetrahidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azuleno,

cuando **X³** es C(=O)NR^b, la porción tricíclica de (I) es una 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-ona,

cuando **X³** es CH₂C(=O), la porción tricíclica de (I) es una 8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-ona, y

cuando **X³** es C(=O)O, la porción tricíclica de (I) es una 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(9H)-ona;

X⁴ es CR²R³ o NR³ con la condición que cuando **X⁴** es NR³, **X²** es NR^a y **X³** es C(=O);

R¹ es (i) un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros o, (ii) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) alquilo de C₁₋₁₀,
- (b) alquenilo de C₁₋₁₀,
- (c) haloalquilo de C₁₋₁₀,
- (d) cicloalquilo de C₃₋₇ o cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆,
- (e) halocicloalquilo de C₃₋₇ o halocicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆,
- (f) hidroxialquilo de C₁₋₁₀ o dihidroxialquilo de C₁₋₁₀,
- (g) alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₆,
- (h) alquiltio de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₆,
- (i) cianoalquilo de C₁₋₁₀,
- (j) fenilo, fenil-alquilo de C₁₋₃, fenoxi o benciloxi-alquilo de C₁₋₃,
- (k) heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₃ o heteroariloxi en

donde la porción de heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirid-2(1H)-ona y 1-alquilpirid-2(1H)-ona y cada heteroarilo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, óxido, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, ciano, cicloalquilo de C₃₋₆ y alquilo de C₁₋₆ en donde el alquilo de C₁₋₆ independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo o alcoxi de C₁₋₆; y,

(l) feniltio o feniltio-alquilo de C₁₋₆;

R³ y **R⁴** son independientemente en cada ocurrencia hidrógeno o alquilo de C₁₋₃;

R^a y **R^b** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₃; o,

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

en donde cualquier porción de fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆ o alquilo de C₁₋₆ en donde el alquilo de C₁₋₆ independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo o alcoxi de C₁₋₆; y,

en donde cada cicloalquilo independientemente se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ o haloalcoxi de C₁₋₆.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **CH₂** y **X⁴** es **CR²R³**.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **C(=O)** y **X⁴** es **CR²R³**.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **(CH₂)₂** y **X⁴** es **CR²R³**.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **CH₂NR^b** y **X⁴** es **CR²R³**.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **C(=O)CH₂** y **X⁴** es **CR²R³**.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **C(=O)NR^b** y **X⁴** es **CR²R³**.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **O**, **X³** es **CH₂** y **X⁴** es **CR²R³**.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **O**, **X³** es **(CH₂)₂** y **X⁴** es **CR²R³**.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque **X²** es **NR^a**, **X³** es **C(=O)** y **X⁴** es **NR³**.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9,

caracterizado porque R^2 es fenil-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, caracterizado porque R^2 es heteroaril-alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, caracterizado porque R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque CR^2R^3 está en la configuración (S).

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque CR^2R^3 está en la configuración (R).

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque:

X^2 es O,

X^3 es CH_2 o $(CH_2)_2$, y,

R^1 es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o pirazolilo opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque X^3 es $(CH_2)_2$ y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es heteroaril-metilo opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es fenoxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque R^1 es 1-metil-1H-pirazol-5-ilo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es bencilo.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es (1H-pirazol-1-il)metilo opcionalmente sustituido.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 es (4-cloro-1H-pirazol-1-il)metilo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 es (4-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)metilo.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^2 es (4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilo.
28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R^2 es fenoxi opcionalmente sustituido.
29. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque se selecciona de la lista que consiste de los compuestos I-1 a I-109 en la TABLA 1.
30. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizado porque se utiliza para el tratamiento de cáncer o una enfermedad hiperproliferativa.
31. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizado para el uso como un medicamento.
32. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizado para el uso en terapia.
33. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
34. Un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en una célula, caracterizado porque comprende tratar la célula con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
35. Un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
36. Un método para tratar o aliviar la gravedad del cáncer o un trastorno hiperproliferativo en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
37. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el trastorno hiperproliferativo se selecciona del grupo que consiste de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cáncer del tracto genitourinario, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, cánceres de cabeza y cuello, hepatoma, queratoacantoma, cáncer de riñón, carcinoma de células grandes, leucemias, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, trastornos linfoides, cáncer de piel de melanoma y no melanoma, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, linfoma no Hodgkins, cáncer de ovarios, carcinoma papilar, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, carcinoma de células pequeñas, cáncer

testicular, tetracarcinomas, cáncer de la tiroides, y carcinoma no diferenciado.

38. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el trastorno hiperproliferativo se selecciona del grupo que consiste de melanoma, cáncer pancreático, cáncer de la tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovarios.

39. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el trastorno hiperproliferativo se selecciona del grupo que consiste de leucemia mielógena aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple y leucemia mieloide.

40. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 se coadministra con al menos otro agente quimioterapéutico utilizado para tratar o aliviar un trastorno hiperproliferativo.

41. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

42. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para el uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

43. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;

9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

(S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

(R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-

triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina; o
 (S)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-
 triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto se selecciona de:

4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(9-(4-clorobencil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

3-bencil-5-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaacenaftilen-4(5H)-ona;

9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

(S)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

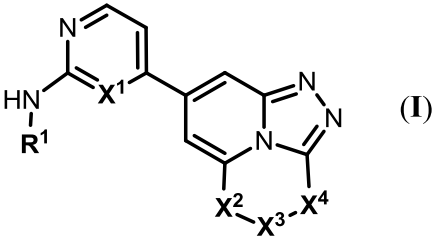
(R)-9-(4-clorobencil)-6-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-8,9-dihidro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-ona;

4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina; o

(S)-4-(9-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-8,9-dihidro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

O una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-06-16 (51) Clasificación Internacional: C07D 498/16 (71) Solicitante(s): GENENTECH, INC. (72) Inventor(es): KOLESNIKOV, Aleksandr y DO, Steven. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/912,905 06-12-13 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-07-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03-12-14 No. de solicitud: PCT/US2014/068452 (87) Publicación internacional Fecha: 11-06-15 No. Publicación: WO 2015/085007 A1  (I)	
(54) Título: INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA	
(57) Resumen: Resumen.- La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula I en donde R¹, X¹, X², X³ y X⁴ como se define en la presente son inhibidores de la cinasa ERK. También se describen composiciones y métodos para tratar trastornos hiperproliferativos. Sector: Preparaciones médicas, compuestos heterocíclicos.	

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-06-16 (51) Clasificación Internacional: C07D 498/16 (71) Solicitante(s): GENENTECH, INC. (72) Inventor(es): KOLESNIKOV, Aleksandr y DO, Steven. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/912,905 06-12-13 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-07-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03-12-14 No. de solicitud: PCT/US2014/068452 (87) Publicación internacional Fecha: 11-06-15 No. publicación: WO 2015/085007 A1 (54) Título: INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA	

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 498/16	
(22) Fecha de solicitud: 30-06-16		(71) Solicitante(s): GENENTECH, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/912,905	(32) Fecha 06-12-13	(33) País US
		(72) Inventor(es): KOLESNIKOV, Aleksandr y DO, Steven.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 06-07-16	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 11-06-15	
	Fecha de presentación de la solicitud: 03-12-14	No. publicación: WO 2015/085007 A1	
	No. de solicitud: PCT/US2014/068452		
54) Titulo: “INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA”			

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula I en donde **R¹**, **X¹**, **X²**, **X³** y **X⁴** como se define en la presente son inhibidores de la cinasa ERK. También se describen composiciones y métodos para tratar trastornos hiperproliferativos.

Sector: Preparaciones médicas, compuestos heterocíclicos.

OFICINA DE PATENTES Y REGISTRO DE MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA PROPIEDAD INTELECTUAL Y DIRECTOR DE LA OFICINA DE PATENTES Y
REGISTRO DE MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

ENERO 23, 2014

PTAS

BRIAN L. BUCKWALTER
1 DNA WAY
LEGAL DEPARTMENT, MS #49
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990

502644428

OFICINA DE PATENTES Y REGISTRO DE MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
AVISO DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESION

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA RAMA DE INSCRIPCION DE CESIONES DE LA OFICINA DE REGISTRO DE PATENTES Y REGISTRO DE MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES CON EL NÚMERO DE CARRETE Y DEL MARCO REFERENCIADO ABAJO.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE PATENTES Y REGISTRO DE MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ALGÚN ERROR O TIENE PREGUNTAS REFERENTES A ESTA NOTIFICACIÓN, USTED PUEDE CONTACTAR A LA RAMA DE INSCRIPCIÓN DE CESIONES AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 01/21/2014

CARRETE/MARCO: 032012/0262
NÚMERO DE PÁGINAS: 3

ESCRITO: CESION DE INTERESES DE LOS CESIONARIOS (VER DOCUMENTO PARA LOS DETALLES)

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PR5732

CEDENTE:
KOLESNIKOV, ALEKSANDR

FECHA DOC: 01/14/2013

CEDENTE:
DO, STEVEN

FECHA DOC: 01/17/2014

CESIONARIO
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990

NÚMERO DE APLICACIÓN: 61912905
NÚMERO DE PATENTE:
TÍTULO: INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA

FECHA DE PRESENTACIÓN: 12/06/2013
FECHA DE EXPEDICIÓN:

RAMA DE INSCRIPCIÓN DE CESIONES
DIVISIÓN ARCHIVOS PÚBLICOS

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, Aleksandr Kolesnikov y Steven Do (Cada uno un "Cedente") han inventado una nueva y útil invención en

INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA

Para la cual una aplicación provisional con Serial No. 61/912,905 (Expediente No. PR5732) para Cartas de Patente ha sido presentada por ellos el 6 de diciembre de 2013; y

CONSIDERANDO QUE, GENENTECH, INC., una Compañía organizada y existente bajo y por virtud de las leyes del Estado de Delaware teniendo su base de negocios en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990 está deseoso de adquirir un interés en y a dicha invención, y en y a la Cartas de Patentes adquiridas en adelante;

AHORA, POR LO TANTO, a todos aquellos que les pueda interesar, sea conocido que:

Para su buena y valiosa consideración, el recibo del cual es reconocido por la presente, los Cedentes firmantes han vendido, cedido, transferido y establecido a la mencionada GENENTECH INC., sus sucesores y cesionarios, la totalidad y exclusivo derecho, título e interés incluyendo todos los derechos bajo la Convención Internacional de París para la Protección de Propiedad Industrial en y a la invención mencionada anteriormente, y en y a cualquiera y a todas las aplicaciones presentadas y Cartas de Patentes otorgadas y expedidas en adelante, o cualquier continuación, división, renovación o sustitución en adelante, y en cuanto a las Cartas de Patentes cualquier reexpedición en adelante, no solamente para, a, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, pero para, a y en todos los otros países; y ha sido y por la presente autorizado y solicitado que las agencias del gobierno apropiadas emitan dichas Cartas de Patentes a la mencionada GENENTECH INC., de acuerdo con esta Cesión.

Los firmantes CEDENTES pactan y acuerdan cooperar con GENENTECH INC., y habilitan a la mencionada GENENTECH INC., a disfrutar al máximo el derecho, título e interés transmitidos en la presente, en los Estados Unidos y otros países. Dicha cooperación por los firmantes CEDENTES incluye su puntual producción de hechos y datos pertinentes, entrega de testimonios, ejecución de peticiones, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia, todas en la medida que se consideren necesarias o deseables por la mencionada GENENTECH INC., (a) para perfeccionar el derecho, título e interés transmitidos por el presente; (b) para el procesamiento de cualquiera de dichas aplicaciones; (c) para presentar y procesar aplicaciones para reexpediciones de cualquiera de las patentes mencionadas; (d) para interferencias u otros procedimientos prioritarios que involucren dicha invención; y (e) para procedimientos legales involucrando dicha invención y cualquier aplicación o aplicaciones en adelante y cualquier patente otorgada en adelante, incluyendo sin ninguna limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, impugnaciones prioritarias, procedimientos de uso público, acciones por infracciones y acciones judiciales; a condición, sin embargo, que el costo en que se incurra por los firmantes CEDENTES al proveer dicha cooperación deberá ser pagado por la mencionada GENENTECH INC.,

Los términos y convenios de esta cesión se acostumbrarán para el beneficio de la mencionada GENENTECH INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y

serán vinculantes para los firmantes CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales y cesionarios.

Los firmantes CEDENTES por el presente garantizan y representan que ellos no han firmado y no firmará ninguna cesión, contrato o entendimiento en conflicto con la presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL yo/nosotros firmamos a continuación;

(firma)	1-14-2014
Aleksandr Kolesnikov	Fecha
Dirección de Correspondencia	
1 DNA Way	
South San Francisco, Ca 94080	
Nacionalidad: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	

(firma)	1-17-2014
Steven Do	Fecha
Dirección de Correspondencia	
1 DNA Way	
South San Francisco, Ca 94080	
Nacionalidad: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 23, 2014

PTAS

BRIAN L. BUCKWALTER
1 DNA WAY
LEGAL DEPARTMENT, MS #49
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990

502644428

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/21/2014

REEL/FRAME: 032012/0262
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: PR5732

ASSIGNOR:
KOLESNIKOV, ALEKSANDR

DOC DATE: 01/14/2013

ASSIGNOR:
DO, STEVEN

DOC DATE: 01/17/2014

ASSIGNEE:
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080-4990

APPLICATION NUMBER: 61912905

FILING DATE: 12/06/2013

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SERINE/THREONINE KINASE INHIBITORS

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, Aleksandr Kolesnikov and Steven Do (each an "ASSIGNOR"), have invented a new and useful invention in

SERINE/THREONINE KINASE INHIBITORS

for which a provisional application Serial No. 61/912,905 (Docket No. PR5732) for Letters Patent has been filed by them on December 6, 2013; and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

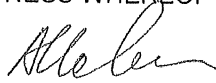
That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the undersigned ASSIGNOR(S) have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all applications filed and Letters Patents granted and issued therefor, or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

The undersigned ASSIGNOR(S) covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by the undersigned ASSIGNOR(S) includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance, all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by the undersigned ASSIGNOR(S) in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon the undersigned ASSIGNOR(S), their respective heirs, legal representatives and assigns.

The undersigned ASSIGNOR(S) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF I/we undersign as follows;



1-14-2014

Aleksandr Kolesnikov

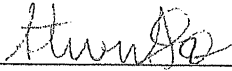
Date

Mailing address:

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080

Citizenship: USA



1/17/2014

Steven Do

Date

Mailing address:

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080

Citizenship: USA

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2014/068452

International filing date (day/month/year)
03.12.2014

Priority date (day/month/year)
06.12.2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/16 C07D471/16 A61K31/4353

Applicant
GENENTECH, INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item V

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

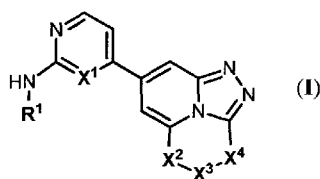
1. Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2013/130976 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US]; BLAKE JAMES F [US]; CHIC) 6 September 2013 (2013-09-06)
- D2 US 2010/093718 A1 (BERDINI VALERIO [GB] ET AL) 15 April 2010 (2010-04-15)
- D3 EP 2 002 836 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]) 17 December 2008 (2008-12-17)

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

2. Subject matter

The present invention relates to compounds of formula I wherein:



X^1 is N or CH;

X^2 is NR^a , O or S;

X^3 is $(\text{CR}^4_2)_{1-3}$, CH_2NR^b , C(=O) , C(=O)NR^b or C(=O)O

R^1 is cyclic ring

which inhibit serine/threonine kinases and which are useful for treating hyperproliferative and neoplastic diseases by inhibiting signal transduction pathways which commonly are overactive or overexpressed in cancerous tissue. The present

compounds are selective inhibitors of ERK (extracellular-signal regulated kinase). The present invention further relates to methods for treating cancer or hyperproliferative diseases with compounds within the scope of the present invention

3. Novelty

Document D1 disclose serine/threonine kinase inhibitors useful as anti-cancer, which structurally differs from the compounds of this application by having a mono cyclic pyridine group instead of a tricyclic heteroring.

Document D2 disclose anti-cancer compounds, which structurally differs from the compounds of this application by having a bicyclic heteroring group (see compounds 25 and 31) instead of a tricyclic heteroring.

Document D3 disclose tricyclic heteroring serine/threonine kinase inhibitors useful as anti-cancer(see claims 8 and 14), which structurally differs from the compounds of this application by having a different substituent on the tricyclic heteroring than the compounds of this application.

The compounds disclosed in D1-D3 differ structurally speaking by at least 2 structural feature from those of this application.

The subject matter of claims 1-44 is novel.

4. Inventive step

Document D2, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses anti-cancer compounds (see claim 1) from which the subject-matter of claim 1 differs in that it contains a tricyclic heteroring core instead of a bicyclic one and a further difference lies in that the NH-R1 substituent is on a different position on the heteroring.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of novel compounds useful for the treatment of cancer diseases.

Starting from D2 as being the closest prior art (closest specific structures are compounds 25 and 31), the skilled man would have to proceed at least to 2 structural modification in order to derive to the claimed compounds of this application, therefore it would be impossible for him to predict that such structural modification would leave the overwhole molecule as active against cancer. Combining D2 with D3 is not straightforward.

Therefore the subject matter of claims 1-44 can be considered as inventive.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Should this application be further proceeded into a European phase then we would draw the attention to the following issues:

1. In claim 1, there is s reference to a proviso for X3 and X4.

During the search phase we could not retrieve any document leading to these provisos.

The Applicant would be kindly invited to provide us with a reason why these provisos have been introduced into claim 1 as originally filed.

2. In claim 1, the groups R1 and R2 disclose the wording "optionally substituted", these wordings will need to be clearly defined or removed.

3. In claim 1, pen-ultimate paragraph: the following underlined wording is missing:

"wherein any phenyl moiety is optionally substituted with one or more..."

4. Claim 29 refers to a Table 1 of the description, this will not be allowable.

5. Claims 34 and 35 do not meet the requirements of clarity for the following reasons. The therapeutic application of the products is functionally defined by a mechanism of action (i.e. by their capability of inhibiting ERK protein kinase activity), which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).

The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application, or by showing that means are available (in the form of experimental tests or testable criteria, either disclosed in the patent application or known from the common general knowledge), which would allow the skilled person to recognise which additional conditions fall within the functional definition.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01 000-096WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/068452	International filing date (<i>day/month/year</i>) 3 December 2014 (03-12-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 6 December 2013 (06-12-2013)
Applicant GENENTECH, INC.		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**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
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

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

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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/US2014/068452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/16 C07D471/16 A61K31/4353
ADD.

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 A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/130976 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US]; BLAKE JAMES F [US]; CHIC) 6 September 2013 (2013-09-06) claims 1,64-67	1-44
A	----- US 2010/093718 A1 (BERDINI VALERIO [GB] ET AL) 15 April 2010 (2010-04-15) paragraph [0001] example 31 claim 1	1-44
A	----- EP 2 002 836 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]) 17 December 2008 (2008-12-17) claims 1,3,8,11	1-44



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 application or patent 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

10 February 2015

Date of mailing of the international search report

25/02/2015

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/068452

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013130976	A1	06-09-2013	AR 090220 A1 29-10-2014
			CA 2866086 A1 06-09-2013
			CO 7081155 A2 10-10-2014
			EP 2820009 A1 07-01-2015
			TW 201339146 A 01-10-2013
			US 2013252934 A1 26-09-2013
			US 2014249127 A1 04-09-2014
			WO 2013130976 A1 06-09-2013

US 2010093718	A1	15-04-2010	AU 2007337895 A1 03-07-2008
			CA 2672213 A1 03-07-2008
			CN 101679409 A 24-03-2010
			EP 2121687 A2 25-11-2009
			JP 5442449 B2 12-03-2014
			JP 2010513448 A 30-04-2010
			US 2010093718 A1 15-04-2010
			WO 2008078100 A2 03-07-2008

EP 2002836	A1	17-12-2008	NONE



(51) International Patent Classification:

C07D 498/16 (2006.01) A61K 31/4353 (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/068452

(22) International Filing Date:

3 December 2014 (03.12.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/912,905 6 December 2013 (06.12.2013) US

(71) Applicant: GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way,
South San Francisco, Minnesota 94080-4990 (US).(72) Inventors: KOLESNIKOV, Aleksandr; c/o GEN-
ENTECH, INC., 1 DNA Way, South San Francisco, Cali-
fornia 94080-4990 (US). DO, Steven; c/o GENENTECH,
INC., 1 DNA Way, South San Francisco, California
94080-4990 (US).(74) Agents: HARRIS, Robert J. et al.; Viksnins Harris &
Padys PLLP, 7900 International Drive, Suite 670, Bloom-
ington, Minnesota 55425 (US).

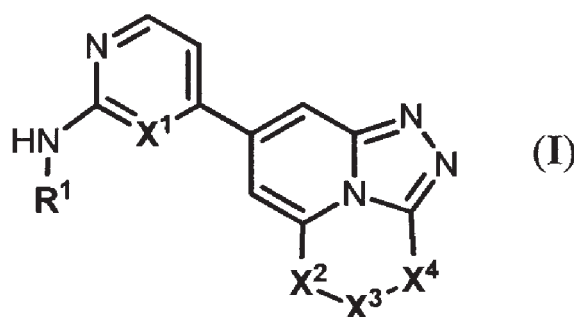
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

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

Published:

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

(54) Title: SERINE/THREONINE KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds having the formula I wherein R¹, X¹, X², X³ and X⁴ as defined herein are inhibitors of ERK kinase. Also disclosed are compositions and methods for treating hyperproliferative disorders.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Traducción Oficial N° 10-31-191

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

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

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 02731 A 10:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

174484
Ilbca Escañ
Cuya Firma Aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODO FIN

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

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

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

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

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

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

PODER DE REPRESENTACION LEGAL

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

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

Firma (ilegible)

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

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



Traducción Oficial N° 10-31-192

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

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

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial

Inglés Español Inglés

Resolución Minjusticia No 0920

Agosto de 1996

DE LO QUE CONSTA QUE LA FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL QUE SE TIENE A LA VISTA

24 SET 2008

PAULO MONTEZ BARRAS
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174485

2005 OCT 31 A 10:59

Tibay Espinosa
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE DELEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO CONSTA DEL DATO DEL EMPLEO
DE FOLIO 1, HAY QUE COPIAR LA
FOTOCOPIA COMO SE LE INDICA
EN EL TEXTO DE LA VISTA
24 SET 2008
[Signature]
CARLOS MENDEZ RAMAZOS
NOTARIO

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

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

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

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

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

Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACIÓN: 4212779

FECHA 10-07-05

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



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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

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

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174467

2005 OCT 31 A 10:59

Filber Espinoza
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

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

Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212780

FECHA: 10-07-05

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


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



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

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

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

ARTÍCULO 1

El nombre de la Corporación es: Genentech Inc.

ARTÍCULO 2

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

ARTÍCULO 3

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

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



ARTICULO 4

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

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

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

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

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



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

SECCIÓN 4.03. *Acciones Preferenciales*

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

ARTÍCULO 5

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

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

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

SECCIÓN 5.02. *Modificación del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01 (b) de este Certificado de Incorporación sólo puede modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para Votar sobre ella, que representen más del 60% de

[Firma]

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



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

ARTÍCULO 6

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

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


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 1920
Agosto de 1996



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

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

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

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

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



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial

Inglés Español Inglés

Resolución Minjusticia No. 0920

Agosto de 1996

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

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

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

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

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

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



ARTÍCULO 7

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

ARTÍCULO 8

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

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



Ilbar A. Español
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
 Traductor e Interpretre Oficial
 Inglés Español Inglés
 Resolución Mijusticia 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



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpreté 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



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



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete 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 registrará por las disposiciones de estos Estatutos de la Corporación Modificados y Reformulados, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y alguna otra ley aplicable. Para los propósitos de este Artículo 9, las expresiones la "**Corporación**" y "**Roche**" tienen los significados manifestados en la Sección 8.05.

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



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

SECCIÓN 9.03 - *Ninguna Responsabilidad Por Actividades de Buena Fe.*

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

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

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



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

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



Traducción Oficial N° 10-31-194

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174488

Tobar Espinola
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
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 DE MODIFICACION DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA QUINCE (15) DE MAYO DEL AÑO 2000, A LAS 5:00 P.M.

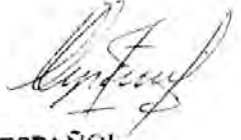
Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212781

FECHA: 10-07-05

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


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



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

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

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

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

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

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



(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.



Traducción Oficial N° 10-31-195

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

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

2005 OCT 31 A 10:59

JEFE DE DELEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

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

Firma: Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212782

FECHA: 10-07-05

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


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



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

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

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

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

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

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

COMO NOTARIO PUBLICO (E) DEL CIRCUITO
DE AGOSTA, PASO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA SE CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA

24 SET 2008

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

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

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

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

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

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

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.



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

Traducción Oficial N° 10-31-196

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

Secretario de Estado



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

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

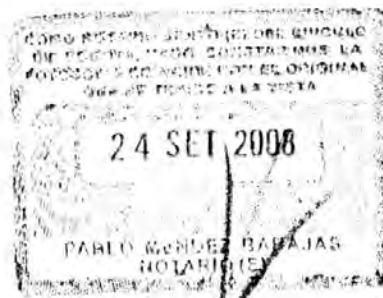
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174490

2005 OCT 31 A 11:00

Illegible
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Illegible
JEFE DE LEGACIONES
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 Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



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

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

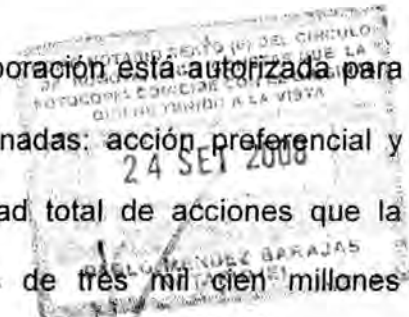
POR LA PRESENTE CERTIFICA:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.



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



Paulo Mendez Barajas
Secretary of State



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

SS.

On

9/13/2005

before me,

Teri Lee, Notary Public

Date

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

personally appeared

Timothy R. Schwartz

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



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

WITNESS my hand and official seal

Teri Lee
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Columbia Power

Document Date:

9/13/2005

Number of Pages:

1

Signer(s) Other Than Named Above:

None

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

☐ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s):

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney-in-Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other:

Signer Is Representing:



Los abajo firmados,

GENENTECH, INC.

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

con domicilio en

1 DNA way

South San Francisco, CA 94080, USA

The undersigned,

Genentech, Inc

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

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080, USA

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos 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 días de Sep. 2005

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

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

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

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

Given and signed this

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See attached

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

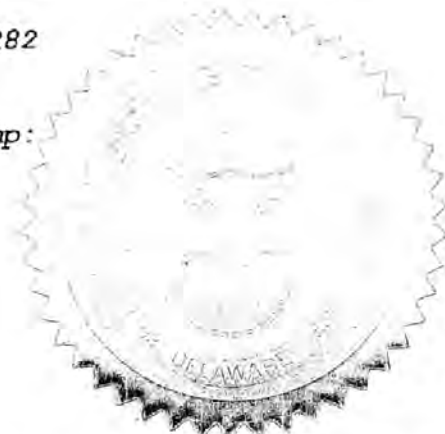
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265282

9. Seal/Stamp:



10. Signature:



Delaware

PAGE 1

The First State

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

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

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

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

2112549

050823723



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

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212779

DATE: 10-07-05

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

5. at Dover, Delaware

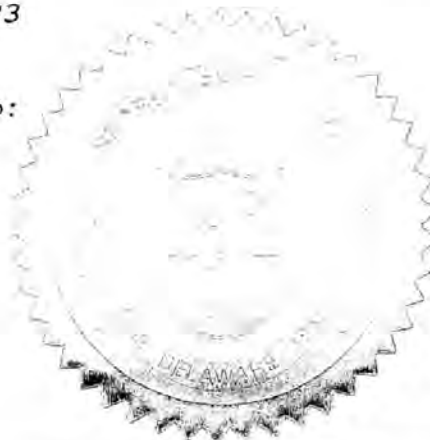
6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265283

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Harriet Smith Windsor
NOTARIO SEPTO (N) DEL QUE LA
SECRETARY OF STATE
PROSECUTOR - FUNDADO CON EL ORIGINAL
QUE EL TENIDO A LA

24 SET 2008

RAELO MEWEL BARAJAS
NOTARIO

Delaware

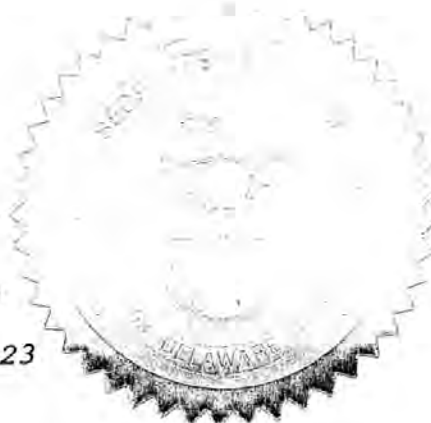
PAGE 1

The First State

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

2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 4212780

DATE: 10-07-05

AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

GENENTECH, INC.

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

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

ARTICLE 1

The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

ARTICLE 2

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

ARTICLE 3

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



ARTICLE 4

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

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

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

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

SECTION 4.03. *Preferred Stock.*

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



ARTICLE 5

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

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

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

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

ARTICLE 6

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

ARTICLE 7

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

ARTICLE 8

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

ARTICLE 9

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



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

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

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

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

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



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

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



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

GENENTECH, INC.

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



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

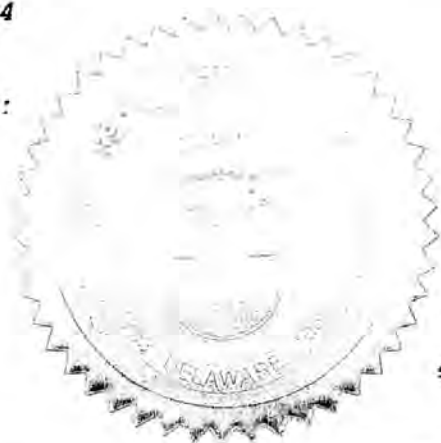
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265284

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

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



2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 4212781

DATE: 10-07-05

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

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

DOES HEREBY CERTIFY:

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

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

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

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

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

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

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

GENENTECH, INC.

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



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

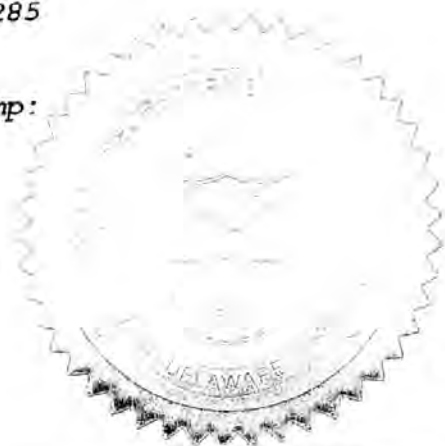
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265285

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

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

2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State LA
AUTHENTICATION ON 4212782



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

80747



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

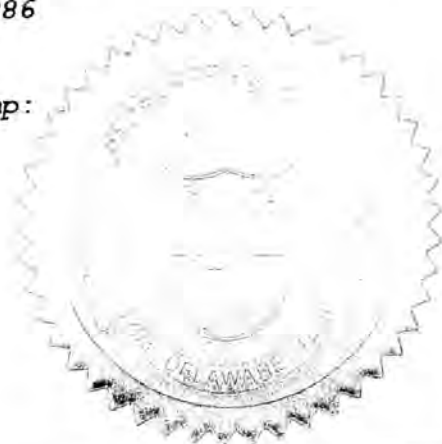
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265286

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

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

2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212783

DATE: 10-07-05

CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

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

DOES HEREBY CERTIFY:

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

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

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

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

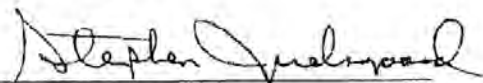
THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

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

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

GENENTECH, INC.

By:



Name: Stephen G. Juelsgaard

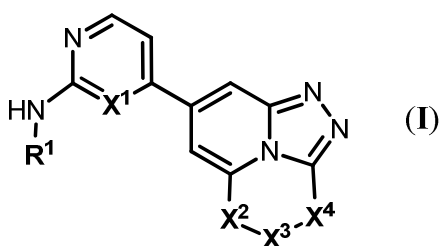
Title: Executive Vice President, General Counsel
and Secretary



INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula I en donde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 como se define en la presente son inhibidores de la cinasa ERK. También se describen composiciones y métodos para tratar trastornos hiperproliferativos.



SECTOR: Preparaciones médicas, compuestos heterocíclicos.