11-586

<.3

Hc: 2(X,997.2, 15014u Dp 2929 NULj;9Aoc,Nf 11 P bY be 379 FAShNAOONAL3 At 444 RSPUS A-4:QLJE 17 ---------------
’-UPLR1N1 [NDJNCIA DL INDU$TRIt\ Y COMERCJO
DTVI’JON DL NUE\ AS CRLACIONES
L. S. D.

Re: Expcdicnte No. 04.108.715
Solicituci de patente a nombre de NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.

Yo, D1LL\ RODRIGLEZ 1)’ALEM.AN, identificada como aparece al pie de mi firma, domici]iacia en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada

If

de la socicciad NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de America solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 3990 notificado por fijación en lista ci 14 de matzo de 2008, relacionado COfl ci concepto tØcnico de fondo No. 0432, cuyo termino fue pro rrogado mediante escrito radicado el 30 de mayo de 2008, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere ci artIculo 34 de la Decision
486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trÆmlte,lresento junto con estc memorial un nuevo capItulo reivindicatorio en ci
cual se realizan las siguientes modificaciones.

11 Sc corrige ci capltulo reivindicatorio para especificar aün mÆs la materia
objeto de la solicitud.

00, 1.2 Se corrige ci capitulo reivindicatorio para eliminar las reivindicaciones
objetaclas por exCe.pciOneS a la paten tabilidad.

1.3 Se corrige ci capItul.o reivindicatorio para eliminar las reivindicaciones
objetadas pot tratarse de tin uso o segundo uso.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las. mismas no ampilan
de ninguna ruancra la materia objcto de la presente solicitud y se realizaron con ci animo de superat las objeciones de ciaridad, unidad de invenciOn y patentabilidad planteadas por ci examinador en su conccpto tØcnico.

Pant este cfecto, me permito acompaæar ci rccibo de pago No. 08-59,005 con ci cual queda cubierta la tasa correspondietite a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capItUi() reivindicatorio,

P586

2 Excepciones a la Patentabilidad

LI flUCV() capítulo reivindicatotia clirnina las reivindicaciones 74 76, 78 80, 82 y 83, con lo cual se subsana Ia objeciôn presentada relacionada con la no patentabi1idad dc tnctodos tcrapØuticos.

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

El exarninadot objeta las reivindicaciones 85 y 86 por tratarsc de reivindicaciones de uso que, en consecuencia, no son patentables de acuerdo con la Decision 486. Pot tal motivo se ban eliminado dichas reivindicaciones con ci fin de subsanar esta objecion.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a Ia luz de lo divulgado par las antcrioridades WO 00/62778 (en adelante Dl) y WO 97/12876 (en adeiantc D2). De acucrdo con los argumcntos presentados pot ci examinador "El prohiema ticnico planteado en es/a solicitud. Ia necesidad de compuestos inhihidores de quinasa FSAF, poxencialmente efedivos corno agenies lerapiuticos contra lurnores, se hab/a resuelto prey/amen/c med/cm/c cimismo tzpo de compuesiosya conocidos. Por es/a raón Sc considera
que las sits/i/in/ones por medio de Y son emdenies para una persona medianamente versada en
Ia mateiia." Al respecto ci solicitante quisieta hacer las siguientes observaciones.

Respecto a la antetioridad Dl ci tØcnico con habilidad ordinaria en la materia,
ttas leer cuidadosarnente la solicitud, habrIa notado que de todos los compuestos
aill divulgados solamente I se aproxima a los compuestos de Ia presente solicitud,
40 ci compuesto 572 en Ia pÆgina 209 de Dl. Si bien se ha modificado ci capItulo reivindicatorio para que no queden semejanzas, aun es necesario anotar que el
poceso dc cicsatroliar nuevos compuestos va ma’s allÆ de vet una formula conocida y modificar un par de sustituyentes de manera aleatoria.

Al respecto es importante citar lo establecido pot ci Manual Andino de Patentes
ci cual, en ci numeral 10.3 dice lo siguiente:

"Para juzgar si Ia invención definida por las reivindicaciones
realmente se deriva de manera evidente del estado de la tØcnica,
hay que deterininar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre Østa y el estado de la tØcnica ma’s
cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las difrrencias entre la solicitud y dicho estado de lii tØcnica." (Resaitado fuera del texto)

P-586

El exarninador cn su cstudio se limita simplemente a decir que son parecidos y que pot IC) tanto, serla ObViO para ci tecrnco con habilidad en la materia derivar la presente solicitud de 10 divulgado pot Ia anterioridad Dl. No hay ningün tipo de anÆlisis que dernucstrc porque ci tØcnico con habilidad en la materia se basarla en lo dilVulgado pot Dl para derivar la invcnción en estudio. Los compuestos de la presente solicitud son parecidos, pero nada en Dl indica que se pueden efectuar modificaciones a los compuestos all divulgados para obtener nuevos inhibidores
de quinasa RAE.

Mils aün, la anterioridad Dl no ensena 0 sugierc quØ sustituciones se pueden
realizar fli C01fl0 licvar a cabo tales sustituciones. Pot i1timo, ci tØcnico con habilidad en la materia no pede estabiccer a partit de Dl que los compuestos sirnilares tengan tarnbiØn propiedades como inhibidores de quinasa RAP, Para ci
. tØcnico es bien sahido quc cualquier modificación a los sitios activos del inhibidor pueden hacer imposible su unióna la cnzirna, volviØndolo incficaz, y el exarninador no proporciona argumentos o evidencia que demuestren que la anteriondad Di ya sugcrIa las modificaciones de la presente solicitud y que tales modificaciunes permitla.n conservar su actividad inhibidora.

En cuanto a D2, ci examinador argurnenta que Øste representa ci estado del arte
rnÆs ccrcano. Como vcrernos a continuación, al parecer ci exarninador basa su anÆlisis enci hecho clue tanto D2 como la presente solicitud divu].gan inhibidores de quinasa RAE, y nada rnÆs. Como se pucde aprcciar, los compuestos de D2 tiencn una cstructu.ra principal de ainilo de imidazol, sustituido en los carbonos del anillo pot un grupo piridina sustituido o sin sustituir, un grupo fenilo sustituido 0 sin sustituir y un grupo piperidina sustituido o sin sustituir.

Tales compuestos no se parecen a los de la presente solicitud, los cuales rienen una cstructura principal dc bcnzazol unido pot un lado a una piridina pot rnedio die un cnlazantc 0 u S. y unido pot ci otro lado a un grupo Al pot medio de un enlazante NH--. Por lo tanto, es ciaro que la antcrioridad D2 no enseæa iii sugierc compuestos similares a los de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, cabe pregunrarse de quØ manera pucde una solicitud que lo iinico quc hace cs divulgad inhibidores dc quinasa RAP puedc afectar la altura inventiva dc otra solicitud que divulga inhibidorcs de quinasa RAF, cuando ninguna de las dos solicitudes compa.tte una sola caracterIstica mÆs allÆ dc la actividad dc las mismas? Los compuestos son diferentcs, los proccsos son ciaramentc diferentes, y los mecanismos de acción de dichos compuestos son dcfinitivarncntc diferentes. Pot lo tanto, no hay ningün motivo para suponer que un tØcnico con habilidad ordinaria en la materia sc haya basado en D2 para derivar Ia materia objeto de la presente solicitud.

lodo lo anterior clararncnte evidencia un aniiisis superficial tanto de la solicitud Conic) del arte previo. La altura inventiva de una solicitud no se ye afectada

P-586

simplcrnentc pot su parecido cOfl lo divulgado pot: ci arte p:revio, el examinador debe pt-opotcionar argumentos que demuestren en que apartes especIficos del arte prcvio citado pudo haberse basado el solicitante para derivar su invención. A falta de dichos argumentos queda claro que ci cstudio de la invención se llcvó a cabo de manera incorrecta, en cc)ntravla de lo estabiecido pot el Manual Andino de Patentes y en det.rimento dirccto del derecho del solicitantc a que se haga una evaluacion justa de su invenciOn.

Sc ha demostrado que ni hi anterioridad Dl ni la anterioridad D2 enseæan o sugiercn los compuestos de la prescnte solicitud, ni mucho menos como obtencrios. ’iambiØn se ha demostrado que lo unico que compartcn las anteriondades citadas la solicitud son sus propiedades como inhibidores de
quinasa R\1-’. El examinador no dcrnuestra como pudo ci tØcnico con habilidad
. en la matcria derivar la invención a partir de lo enseæado por ci arte previo, pot lo tanto in la antcrlc)ridad Dl ni la anterioridad D2 afectan la aitura inventiva de la presente solicitud.

En resurnen, me perrrnto decir que gracias a las modificaciones expuestas en ci
punto 1 de. este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la prcsc.ntc solicitud cumple cabairnente con los requisitos de ciaridad, unidad e invcnción y patcntabilidad respecto a los benzazoies sustituidos expuestos en el capItulo reivindicatorio. Pot lo tanto, solicito comedidamente a ese dcspacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder ci privilcgio de patente dc invención a la solicitud en cstudio.

Seæ9rSupeti’ndcnte,

5LlA RODIGuEZ D’ALEMAN

CC. 41.654.884 de4gf
TI? 20824
COd. 008
CHR/ sri

MO -

P-586

SUPERINTENDENCIA OF INDUSTRIA V CONER;IU

NIT 800176089-2

RECIBU OFICIL DE CAJA OS - 59005 cECHA JULIO 23 OE 2008

S.)Pt-. kN I L:NL).r4CA PL I Nt)Ua I i-,IA f Cc1L:.k(.IL)

iIiIIlIIIIllhIIIIIIIIlIIiIIIIIIIIIHIlIIII1
No. 04-108715- -00010-0000
 c:Il- 2()08-07-28 4u Dep 202() NU ( kLA(i
a ii PA LIYII t:v 37It -ASh NA(.k)NALJ
Act 444 -th:SPUES ARWL’ EO(Oc 7

rn CONS18 N C ION *****

OEPQS1TANTE TIPU PA6O 6cNc0 CUENTA No. PAOO FEW P60 Yr. P80

CLR.IE MULlET V CO. COLOMBCONSIGNACION BNC0 OE 8080TA 062754387 693136 23/07/2008 50740.00000

**tU C 0 N C E P F 0 Mtt

CANT. RENTISTICO CONCERTO
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

1 50005-01-03 C/NBJU DE NODLIDAD V MODIFICA 12 MARCS V LEMAS COMERC1LES
TOTAL

SON: CIENTO TRES NIL PESOS

S

PE6PONSABLE

RECISO DE CHWA APLICDO AL EXPEDIENTE No.

TOTAL CONCEPTtJ --------------------------

103!00’ 00
103,000.06

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Formula (I):

X2
Ai
 XI

’

’U

donde, X1 y X2 son seleccionados independientemente de =
N-,-NR4, -0-, o -S-, estableciendo que X1 es -NR4, -0- o -S-,

S por consiguiente X2 es = N-, 0 Si X2 es -NR4-, -0- o -S-,

entonces X1 es = N-, y ambos X1 y X2 no son = N-;
Y es 0 6 S;
A1 es aiquil sustituido o no sustituido, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, aril policIclico, arilalguil policiclico, heteroaril, biaril, heteroarilaril, heteroarliheteroaril, cicloalquilalquil, heterocicloalquilalquil, arilaiquil, heteroarilaiquil, biarilaiquil, o heteroarilarilaiquil;
A2 es piridilo sustituido o no sustituido;
R1 es 0 6 H, y R2 es NR5R6 a hidroxil; a R es tornado
junta a R2 para formar una heterocicloalquil sustituido o no Ssustituido o un grupo heteroaril; donde, la linea punteada representa un enlace singular o doble;
R3 es hidrOgeno, halOgeno, bajoalquil, a bajoalcoxi;
R4 es hidrOgeno, hidroxil, aiquilamino, dialquilamino o
aiquil;
R5 y R6 son seleccionados independientemente de
hidrógeno, y aILquil sustituidos o no sustituidos, alcox–alquil, arninoalquil, amidoalquil, acil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, alquiloxialquilheterociclo, y heteroarilaiquil; a R5 y R6 son tomados on conjunto para formar una heterociclo sustituido a no sustituido o heteroaril; y
las sales farmacØuticamente aceptadas, esteres y prodrogas.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 donde X1 es NR4.

3. Un compuesto de la reivind–cación 2 donde R4 es hidrógeno.

4. Un compuesto de la reivindicación 2 donde R4 es metil.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 donde Y es 0.

6. Un compuesto de la reivindicaciOn 1 donde A1 es seleccionado de los grupos consistentes de fenil sustituidos o no sustituidos, piridil, piridinil, fenilaiquil, piridilaiquil, pirimidinilaiquil, heterociclilcarbonifenil, heterociclilfenil, heterociclilaiquilfenil, clorofenil, fluorofenhl, bromofenil, iodofenil, dihalofenil, nitrofenil, 4-bromofenil, 4-clorofenil, alquilbenzoato, alcoxifenil, dialcoxifenhl, dialquilfenhl, trialquilfenil, tiofeno, tiofeno-2-carboxilato, aiquiltiofenil, trifluorometilfenil, acetilfenhl, sulfamoilfenil, bifenil, ciclohexilfenil, feniloxifenhl, dialquilaminofenil, alquilbromofenil, aiquilciorofenil, aiqulifluorofenhl, trifluorometilciLorofenil, trifluorometilbromofenil, indenhl, 2,3-dihidroindenil, tetralinil, tritluorofenil, (trifluorometil)tiofenil, alcoxibifenhl, morfolinil, N-piperazinhl, N-morfonhlilalquil, piperazinilaiquil, ciclohexilaiquil, indolil, 2, 3-dihidroindolil, 1-acetil-2, 3-dihidroindolil, cicloheptil, biciclo[2.2.1]hept-2-il, hidroxifenil, hidroxiaiquilfenil, pirrolidinil, pirrolidin-1-ii, pirrolidin-1-ilalquil, 4-amino(imino)metilfenil, isoxazolil, indazolil, adamantil, biciclohexil, quinuclinidil, imidazolil, bencimidazolil, imidazolilfenhl, fenilimidazolil, ptalamido, naftil, benzofenona, anilinil, anizolil, quinolinil, quinolinonhl, fenilsulfonil, fenilaiquilsulfonil, 9H-flouren-1-il, piperidin-1-il,

I

piperidin-1-ilalquil, ciclopropil, ciclopropilaiquil, pirirnidin--5-ilfenhl, quinolidinilfenil, furanil, furanilfenil, N-metilpiperidin-4-il, pirrolidin-4-ilpiridinil, 4-diazepan-1-i1, hidroxipirrolidin-1-il, dialquilarninopirrilidin-1-i1, 1,4’-bipiperidin-l’-il, y (1,4’ -bipepiridin-1’ -ilcarbonhl)fenhl.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R1 es 0 y
la linea punteada representa un enlace singular o doble.

8. El compuesto de la reivindicación 1 donde R2 es NR5R6,
R5 es hidrógeno y R6 es seleccionado de hidrOgeno, y aiquil sustituidos o no sustituidos, alcoxialquil, aminoalquil, arnidoalquil, acil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, alquiloxialquilheterociclo, y heteroarilalquil.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R1 es tornado junto con R2 para formar heterocicloalquil sustituidos o no sustituidos o grupo heteroaril.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R3 es un bajoalcoxi.

11. Un compuesto de la reivindicación 10 donde R3 es metoxi.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R4 es un bajoalquil.

13. Un compuesto de la reivindicaciOn 12 donde R4 es metil.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 R1 es 0, R2 es NR5R6, R5 es H, y R6 es metil.

15. Un compuesto de formula (II):

= 0

NT,

- Y- A2

R2AlN--<

(II)

donde Y es 0 S;
Al es cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil, aril, aril policIclico, arilaiquil policIclico, heteroaril, biaril, heteroarilaril, heteroarilheteroaril, cicloalquilalquil,
. heterocicloalquilalquil, arilaiquil, heteroarilaiquil, biarilaiquil, o heteroarilarilaiquil;
A2 es piridilo sustituido o no sustituido;
R1 es 0, y R2 es NR5R6; o R1 es tornado junto a R2 para
formar un heterocicloalquil sustituido o no sustituido o un
grupo heteroaril; donde, la ilnea punteada representa un
enlace singular o doble;
R3 es hidrOgeno, halógeno, bajoalquil, o bajoalcoxi;
R4 es hidrógeno,o bajoalquil;
R5 y R6 son seleccionados independienternente de
hidrógeno, y alquil sustituidos o no sustituidos,
. alcoxialquil, aminoalquil, amidoalguil, acil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, alquiloxialquilheterociclo, y heteroarilaiquil; o R5 y R6 son tornados en conjunto para formar una heterociclo sustituido a
no sustituido o heteroaril; y
las sales farmacØuticarnente aceptadas, Østeres y
prodrogas.

16. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R4 es hidrógeno

17. Un compuesto de la reivindicaciOn 15 donde R4 es
rnetil.

18. Un compuesto de la reivindicación 15 donde Y es 0.

19. Un compuesto de la re–vindicación 15 donde A1 es seleccionado de los grupos consistentes de fenil sustituidos o no sustituidos, piridil, piridinil, fenilalguil, piridilaiquil, pirimidinilaiquil, heterociclilcarbonifenil, heterociclilfenil, heterociclilaiquilfenil, clorofenil, fluorofenil, bromofenil, iodofenil, dihalofenil, nitrofenil, 4-bromofenil, 4-clorofenil, alquilbenzoato, alcoxifenil, dialcoxifenil, dialquilfenil, trialquilfenil, tiofeno, tioteno-2-carboxilato, alquiltiofenil, trifluorometilfenil, acetilfenil, sulfamoilfenil, bifenil, ciclohexilfenil,
fenhloxifenil, dialquilaminofen–1, alquilbromofenil,
alquilclorofenil, alquilfluorofenil,
trifluorometilciorofenil, trifluoromethibromofenil, indenil,
2,3-dihidroindenil, tetralinhl, trifluorofenil,
(trifluorometil)tiofenhl, alcoxibifenhl, morfolinil, N-
piperazinil, N-morfonililalquil, piperazinilaiquil,
ciclohexhlalquil, indolil, 2, 3-dihidroindolil, 1-acetil-2, 3-
dihidroindolil, cicloheptil, biciclo[2.2.1}hept-2-il,
hidroxifenil, hidroxialquilfenil, pirrolidinil, pirrolidin-1-ii, pirrolidin-1-ilalquil, 4-amino(imino)metilfenil, isoxazolil, indazolil, adamantil, biciclohexil, quinuclinidil, imidazolil, bencimidazolil, imidazolilfenil, fenilimidazolil, ptalamido, naftil, benzofenona, anilinil, anizolil, quinolinhl, quinolinonil, fenilsulfonhl, fenilaiquilsulfonil, 9}-flouren-1-il, piperidin-1-il,
piperidin-1-ilalquil, ciclopropil, ciclopropilaiquil,
pirimidin-5-ilfenil, quinolidinhlfenil, furanil,
furanilfenil, N-metilpiperidin-4-il, pirrolidin-4-
ilpiridinil, 4-diazepan-1-il, hidroxipirrolidin-1-il, dialquilaminopirrilidin-1-ilL, 1, 4’-bipiperidin-l’-il, y (1,4’ -bipepiridin-1’ -ilcarbonhl)fenil.

20. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R1 es 0 y
la ilnea punteada representa un enlace singular o doble.

21. El compuesto de la reivindicación 15 donde R2 es NR5R6, R5 es hidrógeno y R6 es seleccionado de hidrógeno, y aiquil sustituidos o no sustituidos, alcoxialquil, arninoalquil, arnidoalquil, acil, ciclLoalquil, heterocicloaiquil, aril, heteroaril, alquiloxialquilheterociclo, y heteroarilaiquil.

22. Un compuesto de la reiv–ndicaciÆn 15 donde R1 es tornado junta con R2 para formar heterocicloalquil sustituidos a no sustituidos o grupo heteroaril.

23. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R1 es 0,
R2 es NR5R6, R5 es H y R6 es metil

24. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R3 es bajoalcoxi

25. Un compuesto de la reivindicación 24 donde R3 es un metoxi.

26. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R4 es bajoalquil.

27. Un compuesto de la reivindicación 26 donde R4 es metil.

28. Un compuesto de formula (III):

H Ii’ A2
A1ft- 4çf
- J
R3 (Il)

donde X es NR4, 0 S;
Al es cicloalquil
heterocicloalquil, aril, policIclico, heteroaril, heteroarilheteroaril,

sustituido o no sustituido, aril policiclico, arilaiquil biaril, heteroarilaril, cicloalquilalquil,

heterocicloalquilalquil, arilaiquil, heteroarilalquil, biarilalquil, o heteroarilarilalquil;
A2 es piridilo sustituido 0 no sustituido;
R1 es 0, y R2 es NR5R6; o R1 es tornado junto a R2 para formar un heterocicloalquilL sustituido o no sustituido o un grupo heteroaril; donde, la lInea punteada representa un enlace singular o doble;
R3 es hidrOgeno, halógeno, bajoalquil, 0 bajoalcoxi;
R4 es hidrógeno,o bajoalguil;
R5 y R6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, y aiquil sustituidos o no sustituidos, alcoxialquil, arninoalcjuil, amidoalquil, acil, cicloalquil,
heterocicloalquil, aril, heteroaril,
alquiloxialquilheterociclo, y heteroarilaiquil; o R5 y R6 son tornados en conjunto para formar una heterociclo sustituido 0 no sustituido 0 heteroaril; y
las sales farrnacØuticamente aceptadas, esters y prodrogas.

29. Un compuesto de la reivindicaciOn 28 donde X es NR4.

30. Un compuesto de la reivindicaciOn 29 donde R4 es

31. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R4 es
metil.

32. Un compuesto de la reivindicacidn 28 donde A1 es seleccionado de los grupos consistentes de fenil sustituidos 0 no sustituidos, piridil, piridinil, fenilalquil, piridilaiquil, pirimidinilaiquil, heterociclilcarbonifenil,
heterociclilfenil, heterociclilaiquilfenil, clorofenil,
fluorofenil, bromofenil, lodofenil, dihalofenil, nitrofenil, 4-brornofenil, 4-clorofenil, alquilbenzoato, alcoxifenil, dialcoxifenil, dialquilfenil, trialqu–lfenil, tiofeno,
tiofeno-2-carboxilato, alquiltiofenil, trifluorornetilfenil,

acetilfenil, sulfamoilfenil, bifenil, ciclohexilfenil,
feniloxifenil, dialquilarninofenil, alquilbromofenhl,
aiquliclorofenil, alquilfluorofenil,
trifluorornet.ilclorofenil, trifluorometilbromofenil, indenil,
2,3-dihidroindenil, tetralinil, trifluorofenil,
(trifluorometil)tiofenhl, alcoxibifenil, morfolinil, N-
piperazinhl, N-morfonhlilalquil, piperazinilalquil,
ciclohexilalquil, indolil, 2, 3-dihidroindolil, 1-acetil-2, 3-
dihidroindolil, cicloheptil, biciclo2.2.1]hept-2-il,
hidroxifenil, hidroxialquilfenil, pirrolidinil, pirrolidin-i-ii, pirrolidin-i-ilalquil, 4-arnino(imino)rnetilfenil, isoxazolil, indazolil, adarnantil, biciclohexil, quinuclinidil, imidazolil, bencirnidazolil, irnidazolilfenil, fenilirnidazolil, ptalarnido, naftil, benzofenona, anhlinil, anizolil, quinolinil, quinolinonhl, fenilsulfonil, fenilaiquilsulfonil, 9H-f lauren-i-il, piperidin-1-il,
piperidin-i-ilalquil, ciclopropil, ciclopropilaiquil,
pirirnidin-5-ilfenil, quinolidinhlfenil, furanhl,
furanhlfenil, N-rnetilpiperidin-4-hl, pirrolidin-4-
i1piridinil, 4-diazepan-i-hl, hidroxipirrolidin-i-ii, dialquilarninopirrhlidin-i-il, 1, 4’-bipiperidin-l’-il, y (1, 4’-bipepiridin-l’--ilcarbonhl)fenil.

33. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R1 es 0 y
la linea punteada representa un enlace singular o doble.

34. Un compuesto de la reivinclicación 28 donde R2 es NR5R6, R5 es hidrógeno y R6 es seleccionado de hidrógeno, y aiquil sustituidos o no sustituidos, alcoxialquil, aminoalquil, arnidoalqu–l, acil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril,
alquiloxialquilheterochclo, y heteroarhlalquil.

35. Un compuesto de la reivhndicachón 28 donde R1 es tornado junto con R2 para formar heterociclLoalquil sustituidos o no sustituidos a grupo heteroaril.

4;

36. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R4 es bajo-alcoxi.

37. Un compuesto de la reivindicación 36 donde R3 es metoxi.

38. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R4 es bajo-a:Lquil.

39. Un compuesto de la reivindicación 38 donde R4 es

40. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R1 es 0,
R2 es NR5R6, R5 es H y R6 es metil.

41. Un compuesto de formula (IV):

Y’r,

li?-Rl

A1U
XD1.

donde X es NR4, 0 0 S;
Y es 0 0

Al es cicloalguil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil, aril, aril policIclico, arilaiquil policiclico, heteroaril, biaril, heteroarilaril, heteroarilheteroaril, cicloalquilalquil, heterocicloalquilalquil, arilalquil, heteroarilaiquil, biarilaiquil, o heteroarilarilalquil;
R1 es 0, y R2 es NR5R6; o R1 es tornado junto a R2 para format un heterocicloalquil sustituido o no sustituido o un grupo heteroaril; donde, la lInea punteada representa un enlace singular o doble;
R3 es hidrOgeno, halOgeno, bajo-aiquil, o bajo-alcoxi;
R4 es hidrOgeno,o bajo-aiquil;

R5 y R6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, y aiquil sustituidos o no sustituidos, alcoxialquil, aminoalquil, amidoalguil, acil, cicloalqu–l,
heterocicloalquil, aril, heteroaril,
alquiloxialquilheterociclo, y heteroarilaiquil; o R5 y R6 son tomados en conjunto para formar una heterociclo sustituido o no sustituido o heteroaril; y
las sales farmacØuticamente aceptadas, esters y prodrogas.

42. Un compuesto de la reivindicación 41 donde X es NR4.

43. Un compuesto de la reivindicación 42 donde R4 es
hidrógeno.

44. Un compuesto de la reivindicación 42 donde R4 es
metil.

45. Un compuesto de la reivindicaciôn 41 donde Y es 0

46. Un compuesto de la reivindicaciOn 41 donde A1 es seleccionado de los grupos consistentes de fenil sustituidos o no sustituidos, piridil, piridinhl, fenilaiquil, piridilaiquil, pirimidinilaiquil, heterociclilcarbonifenil,
heterociclilfenil, heterociclilaiquilfenil, clorofenil,
fluorofenil, bromofenil, iodofenil, dihalofenil, nitrofenil, 4-bromofenil, 4-clorofenil, alquilbenzoato, alcoxifenhl, dialcoxifenil, dialquiltenil, trialquilfenil, tiofeno,
tiofeno-2-carboxilato, alquiltiofenil, trifluorometilfenil,
acetilfenil, sulfamoilfenil, bifenil, ciclohexilfenil, feniloxifenil, dialguilaminofenil, alquilbromofenil, aiquilciorofenil, alquilfluorofenil,
trifluorometilciorofenhl, trifluoromethibromofenil, indenil,
2,3-dihidroindenil, tetralinil, trifluorofenil,
(trifiuorometil)tiofenhl, alcoxibifenil, morfolinil, N-piperazinil, N-iTtorfonhlilalquil, piperazinilalguil,

ciclohexilaiquil, indolil, 2,3-dihidroindoiji, 1-acetil--2,3-- dihidroindolil, cicloheptil, biciclo[2.2.1]hept-2-jl, hidroxifenil, hidroxialquilfenil, pirrolidinil, pirrolidin-1-
– 1, pirro1idin-1-ilalqui1, 4-.-amino(imino)metilfenhl, isoxazolil, indazolil, adamantil, biciclohexil, quinuclinidil, irnidazolil, bencirnidazolil, irnidazolilfenil, fenhlimidazolil, ptalarnido, naftil, benzofenona, anhlinil, anizolil, quinolinil, quinolinonil, fenilsulfonil, fenhlaiquilsulfonil, 9H-flouren-.1-jl, piperidin-1--.il, piperidin-1--ilalquil, ciclopropil, ciclopropilaiquil, pirimidin-5--ilfenil, quinolidinhlfenil, furanil, furanilfenil, N-rnetilpiperidin-4-il, pirrolidin-4-- i1piridinil, 4-diazepan-1-il, hidroxipirrolidiri-1---jl, dialquilarninopirrilidin-1.-j1, 1, 4’-bipiperidin-l’il, y (1, 4’ -bipepiridin--1’ -ilcarbonil) fenil.

47. Un compuesto de la reivindicaciOn 41 donde R1 es 0 y
la linea punteada representa un enlace singular o doble.

48. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R2 es NR5R6, R5 es hidrogeflo y R6 es seleccionado de hidrOgeno, y aiquil sustituidos o no sustituidos, alcoxialquil, arninoalquil, arnidoalquil, acil, cicloalquil, hterOCiClOalqU1l, aril, heteroaril, alquiloxialquilheterociClo, y heteroarilaiquil.

49. Un compuesto de la reivindicaciófl 41 donde R1 es tornado junto con R2 para forrnar heterocicloalqUil sustituidos o no sustituidos o grupo heteroaril.

50. Un compuesto de la reivindiCaCidfl 41 donde R3 es

bajoalCOxi.

51. Un compuesto de la reivindicaCiófl 50 donde R3 es

metoxi.

4 a.

52. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R4 es bajoalquil.

53. Un compuesto de la reivindicación 52 donde R4 es metil.

54. Un compuesto de la reivindicaciôn 41 donde R1 es 0,
R2 es NR5R6, R5 es H y R6 es metil.

55. Una composición comprendiendo una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1, 15, 28, o 44 efectivos para inhibir la actividad Raf en un sujeto humano o animal cuando le es administrada esta composición junto con un portador farmacØuticamente aceptable.

56. Una composiciÆn de la Solicitud 55 que incluye adicionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento del cancer.

57. Una composiciOn de la reivindicación 56 en donde al menos un agente adicional para el tratamiento del cancer es seleccionado de irinotecano, topotecano, gemcitabino, 5-fluorouracil, carboplatino leucovorino, cisplatino, taxanos, tezacitabino, ciclofosfamida, alcaloides ymca, imatinib, antraciclinos, rituximab y trastuzumab.