

Clarke, Mo

COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-108715- -00014-0000

Fecha: 2011-02-01 15:09:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

P-586

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04.108.715

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14384 notificado por fijación en lista el 5 de noviembre de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3593, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 – 57 reivindicaciones, en el cual se realizan modificaciones tendientes a subsanar las objeciones presentadas por el examinador a la claridad de la misma.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador solicita que se corrija el título para ajustarlo de manera más precisa a la materia objeto de la solicitud. Por tal motivo, el solicitante cambia el título por: “BENZAZOLES SUSTITUIDOS”.

Por otro lado, el examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando que es demasiado amplio y emplea términos que carecen de concisión. Particularmente, el examinador pide que se limite el alcance de las reivindicaciones a los compuestos soportados por los ejemplos. Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

- En primer lugar, el artículo 30 de la Decisión 486 establece que

“Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.” (Negrita personal)

P-582

Por otro lado, el Artículo 28 de la misma norma dice:

*“Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. **La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:***

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.” (Negrita personal)*

Como se puede observar, ni el Artículo 30, ni el Artículo 28 establecen que la materia de las reivindicaciones deba limitarse de manera exclusiva a los ejemplos. Por el contrario, la suficiencia de una solicitud se establece a la luz de **toda** la solicitud, no solo a parte de ésta. Si existe alguno de los sustituyentes reivindicado que no se encuentre mencionado en la descripción, entonces el solicitante con gusto lo retirará del capítulo reivindicatorio. Mientras tanto, puesto que todos y cada uno de los sustituyentes se encuentran contenidos en la descripción el examinador debe aceptar, a la luz de los Artículos 28 y 30, que el alcance de la invención es claro para el experto medio en la materia.

Por otro lado, el Artículo 51 dice que:

“Artículo 51.- El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas.”

Como se puede observar, la descripción y los ejemplos de la presente solicitud ofrecen amplio sustento para las sustituciones propuestas por el solicitante en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto, de la siguiente manera (los números entre paréntesis corresponden a los ejemplos):

A1:

alquilo sin sustituir (313)

alquilo sustituido (11, 15, 18, 206, 216, 218, 219, 228, 233, 250, 256, 314, 322, 325, 369, 1031, 1077, 1081 y 1083)
 carbocicloalquilo sin sustituir (195, 200, 213, 243, 245, 320)
 carbocicloalquilo sustituido (244, 368, 370, 371)
 heterocicloalquilo sustituido (270, 367)
 arilo monocarbocíclico sin sustituir (5, 1024)
 arilo monocarbocíclico sustituido (2, 6, 9, 13, 14, 15 – 25, 27 – 77, 79 – 89, 110 – 119, 121 – 194, 203, 208, 230, 267, 329, 331 – 350, 352 – 366, 475, 640 – 686, 780 – 782, 813)
 heteroarilo monocíclico sin sustituir (752)
 heteroarilo monocíclico sustituido (26, 224, 225, 234, 249, 330, 365, 366, 783, 801, 802)
 arilo policíclico fusionado sin sustituir (78, 90, 203, 235, 251, 252, 254, 265, 271, 273, 297, 305, 309, 751, 815 – 819)
 arilo policíclico fusionado sustituido (8, 18, 209, 227, 311, 319, 351)
 -CO₂-alquilo sin sustituir (255)
 -C(O)-arilo monocíclico sin sustituir (10)
 -C(O)-arilo monocíclico sustituido (691 – 693, 698)
 -SO₂-alquilo sustituido (316)

R1: hidrógeno (2, 397); alquilo inferior (279); alcoxi inferior (705)

R4: hidrógeno (2); alquilo inferior (175, 247, 427)

R5 y R6 se seleccionan independientemente de:

hidrógeno (397, 1053)
 alquilo sin sustituir (2 – 26, 372, 374, 398, 506, 513, 521, 526, 543, 544, 823 – 844, 853, 908, 1060 – 1067)
 alquilo sustituido (117, 373, 378, 379, 381, 385, 387, 389, 393, 395, 396, 400 – 404, 406, 407, 409, 411 – 413, 415 – 425, 428 – 430, 444, 445, 452, 481, 490, 492, 494 – 502, 507, 508, 510, 512, 562, 804 – 812, 914 – 917, 948, diferentes estructuras sin numerar en la tabla 14, 1056, 1068 – 1075)
 alcoxi sin sustituir (1000)
 heterocicloalquilo sin sustituir (118, 384, 408, 410, 949)
 heterocicloalquilo sustituido (27, 377, 383, 414, 431, 479, 851, 901)
 carbocicloalquilo sin sustituir (Tabla 14, 6^o ítem)
 carbocicloalquilo sustituido (399)
 arilo carbocíclico sin sustituir (909)
 arilo carbocíclico sustituido (1001 – 1013)
 heteroarilo sin sustituir (390)
 -CO₂-alquilo sin sustituir (1054)
 -C(O)-alquilo sin sustituir (1055)

O R₅ y R₆ se toman juntos para formar:

heterocicloalquilo sin sustituir (376, 394, 540)

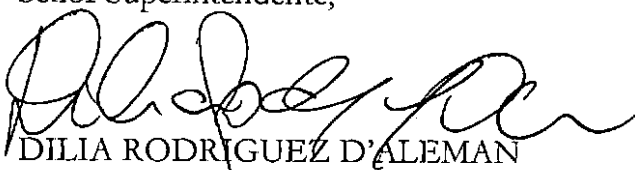
heterocicloalquilo sustituido (382, 405)

El examinador objeta el uso del término “prodroga”, con el fin de subsanar esta objeción el solicitante elimina dicho término del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto. Por otro lado, el examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 56 y 57 no se “... *encuentran soportadas de manera suficiente por el capítulo descriptivo*”, a lo cual el solicitante se permite llamar la atención del examinador a los folios 151 a 153, donde no solo se establece la posibilidad de combinar los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) con agentes anticancerígenos, sino que además se proporciona una amplia lista de los agentes anticancerígenos preferidos. Por lo tanto, y a la luz de los Artículos antes mencionados, las reivindicaciones en comento si están debidamente soportadas por el capítulo descriptivo.

En vista de los argumentos expuestos, es evidente que la solicitud es clara, concisa y se encuentra debidamente sustentada por la descripción, ya que todos los compuestos y términos empleados en la solicitud y en especial en el capítulo reivindicatorio son claros y el alcance de las reivindicaciones se encuentra sustentado por la descripción. De ninguna manera la norma andina establece que no se pueden aceptar reivindicaciones cuya materia es novedosa, inventiva y se encuentra plenamente sustentada, simplemente porque el alcance de la misma deje cubiertas todas las posibles sustituciones que una persona versada en la materia podría llegar a realizar una vez tenga acceso a esta solicitud y a la información que el inventor ha divulgado en ella.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, unidad de invención y patentabilidad respecto a los benzazoles sustituidos expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

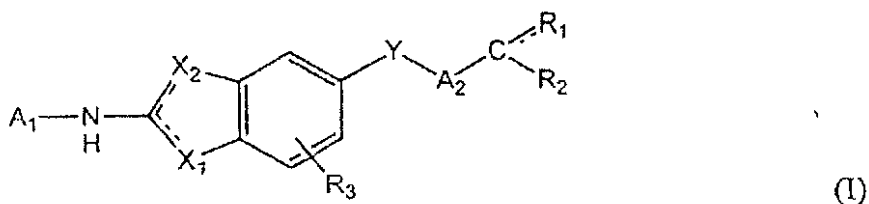
TP 20824

Cód. 008

CHR/srr

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



donde, X_1 y X_2 son seleccionados independientemente de $=N-$, $-NR_4$, $-O-$, o $-S-$, estableciendo que X_1 es $-NR_4$, $-O-$ o $-S-$, por consiguiente X_2 es $=N-$, o si X_2 es $-NR_4$, $-O-$ o $-S-$, entonces X_1 es $=N-$, y ambos X_1 y X_2 no son $=N-$;

Y es O ó S ;

A_1 alquilo sin sustituir, alquilo sustituido, carbocicloalquilo sin sustituir, carbocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo monocarbocíclico sin sustituir, arilo monocarbocíclico sustituido, heteroarilo monocíclico sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido, arilo policíclico fusionado sin sustituir, arilo policíclico fusionado sustituido, $-CO_2$ -alquilo sustituido, $-C(O)$ -arilo monocarbocíclico sin sustituir, $-C(O)$ -arilo monocarbocíclico sustituido, o $-SO_2$ -alquilo sustituido;

A_2 es piridilo sustituido o no sustituido;

R_1 es O ó H , y R_2 es NR_5R_6 o hidroxilo; o R_1 es tomado junto a R_2 para formar una heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo; donde, la línea punteada representa un enlace sencillo o doble;

R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_4 es hidrógeno o alquilo;

R_5 y R_6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquilo sustituido, alcoxi sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo sustituido, arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, $-CO_2$ -alquilo sustituido, y $-C(O)$ -alquilo sin sustituir; o R_5 y R_6 son tomados en conjunto para heterocicloalquilo sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido; y

las sales y esteres farmacéuticamente aceptables de estos..

2. Un compuesto de la reivindicación 1 donde X_1 es NR_4 .

3. Un compuesto de la reivindicación 2 donde R_4 es hidrógeno.

4. Un compuesto de la reivindicación 2 donde R_4 es metil.

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

6. Un compuesto de la reivindicación 1 donde A_1 es seleccionado del grupo que consiste de: fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilalquilo, piridilalquilo, pirimidinilalquilo, heterociclicarbonilfenilo, heterociclicilfenilo, heterociclicilalquilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenil, iodofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, alquilbenzoato, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, dialquilfenilo, trialquilfenilo, tiofeno, tiofen-2-carboxilato, alquiltiofenilo, trifluorometilfenilo, acetilfenilo, sulfamoilfenilo, bifenilo, ciclohexilfenilo, feniloxifenilo, dialquilaminofenilo, alquilbromofenilo, alquilclorofenilo, alquilfluorofenilo, trifluorometilclorofenilo, trifluorometilbromofenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, tetralinilo, trifluorofenilo, (trifluorometil)tiofenilo, alcoxibifenilo, N-morfonilalquilo, piperazinilalquilo, ciclohexilalquilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, 1-acetil-2,3-dihidroindolilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hidroxifenilo, hidroxialquilfenilo, pirrolidin-1-ilalquilo, 4-amino(imino)metilfenilo, isoxazolilo, indazolilo, adamantilo, biciclohexilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazolilfenilo, fenilimidazolilo, fralamido, nafilo, benzofenona, anilino, anizolilo, quinolinilo, quinolinonilo, 9H-flouren-1-ilo, piperidin-1-ilalquilo, ciclopropilo, ciclopropilalquilo, pirimidin-5-ilfenilo, quinolidinilfenilo, furanilo, furanilfenilo, N-metilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-4-ilpiridinilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, dialquilaminopirrolidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, y (1,4'-bipepiridin-1'-ilcarbonil)fenil, sustituidos o sin sustituir; y

morfolinilo sustituido, N-piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo,

quinuclidinilo, piperidin-1-ilo, y 4.diazepan-1-ilo; y
fenilalquilsulfonilo sin sustituir.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R_1 es O y la línea punteada representa un enlace sencillo o doble.

8. El compuesto de la reivindicación 1 donde R_2 es NR_5R_6 , R_5 es hidrógeno y R_6 es seleccionado de hidrógeno, y alquilo sin sustituir, alquilo sustituido, alcoxi sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo sustituido, arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, $-CO_2$ -alquilo sin sustituir y $-C(O)$ -alquilo sin sustituir.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R_1 es tomado junto con R_2 para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R_3 es un alcoxi inferior.

11. Un compuesto de la reivindicación 10 donde R_3 es metoxi.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R_4 es un alquilo inferior.

13. Un compuesto de la reivindicación 12 donde R_4 es metil.

14. El compuesto de la reivindicación 1 donde R_1 es O, R_2 es NR_5R_6 , R_5 es H y R_6 es metilo.

15. Un compuesto de de la reivindicación 1, donde X_1 es NR_4 y X_2 es $=N-$.

16. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_4 es hidrógeno

17. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_4 es metil.

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

19. Un compuesto de la reivindicación 15 donde A_1 es seleccionado del grupo que consiste de: fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilalquilo, piridilalquilo, pirimidinilalquilo, heterociclilcarbonilfenilo, heterociclilfenilo, heterociclilalquilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenil, iodofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, alquilbenzoato, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, dialquilfenilo, trialquilfenilo, tiofeno, tiofen-2-carboxilato, alquiltiofenilo, trifluorometilfenilo, acetilfenilo, sulfamoilfenilo, bifenilo, ciclohexilfenilo, feniloxifenilo, dialquilaminofenilo, alquilbromofenilo, alquilclorofenilo, alquilfluorofenilo, trifluorometilclorofenilo, trifluorometilbromofenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, tetralinilo, trifluorofenilo, (trifluorometil)tiofenilo, alcoxibifenilo, N-morfonilalquilo, piperazinilalquilo, ciclohexilalquilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, 1-acetil-2,3-dihidroindolilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hidroxifenilo, hidroxialquilfenilo, pirrolidin-1-ilalquilo, 4-amino(imino)metilfenilo, isoxazolilo, indazolilo, adamantilo, biciclohexilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazolilfenilo, fenilimidazolilo, ftalamido, naftilo, benzofenona, anilino, anizolilo, quinolinilo, quinolinonilo, 9H-flouren-1-ilo, piperidin-1-ilalquilo, ciclopropilo, ciclopropilalquilo, pirimidin-5-ilfenilo, quinolidinilfenilo, furanilo, furanilfenilo, N-metilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-4-ilpiridinilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, dialquilaminopirrolidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, y (1,4'-bipepiridin-1'-ilcarbonil)fenil, sustituidos o sin sustituir; y
 morfolinilo sustituido, N-piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, quinuclidinilo, piperidin-1-ilo, y 4.diazepan-1-ilo; y
 fenilalquilsulfonilo sin sustituir.

20. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_1 es O y la línea punteada representa un enlace sencillo o doble.

21. El compuesto de la reivindicación 15 donde R_2 es NR_5R_6 , R_5 es hidrógeno y R_6 es seleccionado de hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquilo sustituido, alcoxi sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo sustituido, arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, $-CO_2$ -alquilo sin sustituir, y $C(O)$ -alquilo sin sustituir.

22. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_1 es tomado junto con R_2 para formar un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

23. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_1 es O, R_2 es NR_5R_6 , R_5 es H y R_6 es metil

24. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_3 es alcoxi inferior.

25. Un compuesto de la reivindicación 24 donde R_3 es un metoxi.

26. Un compuesto de la reivindicación 15 donde R_4 es alquilo inferior.

27. Un compuesto de la reivindicación 26 donde R_4 es metil.

28. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X_2 es $=N-$ y Y es O.

29. Un compuesto de la reivindicación 28 donde X es NR_4 .

30. Un compuesto de la reivindicación 29 donde R_4 es hidrógeno.

31. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_4 es metil.

32. Un compuesto de la reivindicación 28 donde A_1 es seleccionado del

grupo que consiste de: fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilalquilo, piridilalquilo, pirimidinilalquilo, heterociclicarbonilfenilo, heterociclicilfenilo, heterociclicilalquilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenil, iodofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, alquilbenzoato, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, dialquilfenilo, trialquilfenilo, tiofeno, tiofen-2-carboxilato, alquiltiofenilo, trifluorometilfenilo, acetilfenilo, sulfamoilfenilo, bifenilo, ciclohexilfenilo, feniloxifenilo, dialquilaminofenilo, alquilbromofenilo, alquilclorofenilo, alquilfluorofenilo, trifluorometilclorofenilo, trifluorometilbromofenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, tetralinilo, trifluorofenilo, (trifluorometil)tiofenilo, alcoxibifenilo, N-morfonilalquilo, piperazinilalquilo, ciclohexilalquilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, 1-acetil-2,3-dihidroindolilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hidroxifenilo, hidroxialquilfenilo, pirrolidin-1-ilalquilo, 4-amino(imino)metilfenilo, isoxazolilo, indazolilo, adamantilo, biciclohexilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazolilfenilo, fenilimidazolilo, ftalamido, naftilo, benzofenona, anilinilo, anizolilo, quinolinilo, quinolinonilo, 9H-flouren-1-ilo, piperidin-1-ilalquilo, ciclopropilo, ciclopropilalquilo, pirimidin-5-ilfenilo, quinolidinilfenilo, furanilo, furanilfenilo, N-metilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-4-ilpiridinilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, dialquilaminopirrilidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, y (1,4'-bipecipiridin-1'-ilcarbonil)fenil, sustituidos o sin sustituir; y

morfolinilo sustituido, N-piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, quinuclidinilo, piperidin-1-ilo, y 4.diazepan-1-ilo; y

fenilalquilsulfonilo sin sustituir.

33. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_1 es O y la línea punteada representa un enlace sencillo o doble.

34. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_2 es NR_5R_6 , R_5 es hidrógeno y R_6 es seleccionado de hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquilo sustituido, alcoxi sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo sustituido, arilo sin sustituir, arilo

sustituido, heteroarilo sin sustituir, $-\text{CO}_2$ -alquilo sin sustituir, y $\text{C}(\text{O})$ -alquilo sin sustituir.

35. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_1 es tomado junto con R_2 para formar heterocicloalquil sustituidos o no sustituidos o grupo heteroaril.

36. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_4 es alcoxi inferior.

37. Un compuesto de la reivindicación 36 donde R_3 es metoxi.

38. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_4 es alquilo inferior.

39. Un compuesto de la reivindicación 38 donde R_4 es metilo.

40. Un compuesto de la reivindicación 28 donde R_1 es O, R_2 es NR_5R_6 , R_5 es H y R_6 es metil.

41. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X_2 es $=\text{N}-$ y A_2 es 4-piridilo.

42. Un compuesto de la reivindicación 41 donde X es NR_4 .

43. Un compuesto de la reivindicación 42 donde R_4 es hidrógeno.

44. Un compuesto de la reivindicación 42 donde R_4 es metil.

45. Un compuesto de la reivindicación 41 donde Y es O

46. Un compuesto de la reivindicación 41 donde A_1 es seleccionado del grupo que consiste de: fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilalquilo, piridilalquilo, pirimidinilalquilo, heterociclilcarbonilfenilo, heterociclilfenilo,

heterociclilalquilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenil, iodofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, alquilbenzoato, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, dialquilfenilo, trialquilfenilo, tiofeno, tiofen-2-carboxilato, alquiltiofenilo, trifluorometilfenilo, acetilfenilo, sulfamoilfenilo, bifenilo, ciclohexilfenilo, feniloxifenilo, dialquilaminofenilo, alquilbromofenilo, alquilclorofenilo, alquilfluorofenilo, trifluorometilclorofenilo, trifluorometilbromofenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, tetralinilo, trifluorofenilo, (trifluorometil)tiofenilo, alcoxibifenilo, N-morfonilalquilo, piperazinilalquilo, ciclohexilalquilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, 1-acetil-2,3-dihidroindolilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hidroxifenilo, hidroxialquilfenilo, pirrolidin-1-ilalquilo, 4-amino(imino)metilfenilo, isoxazolilo, indazolilo, adamantilo, biciclohexilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazolilfenilo, fenilimidazolilo, ftalamido, naftilo, benzofenona, anilinilo, anizolilo, quinolinilo, quinolinonilo, 9H-flouren-1-ilo, piperidin-1-ilalquilo, ciclopropilo, ciclopropilalquilo, pirimidin-5-ilfenilo, quinolidinilfenilo, furanilo, furanilfenilo, N-metilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-4-ilpiridinilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, dialquilaminopirrilidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, y (1,4'-bipepiridin-1'-ilcarbonil)fenil, sustituidos o sin sustituir; y

morfolinilo sustituido, N-piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, quinuclidinilo, piperidin-1-ilo, y 4.diazepan-1-ilo; y

fenilalquilsulfonilo sin sustituir.

47. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R_1 es O y la línea punteada representa un enlace sencillo o doble.

48. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R_2 es NR_5R_6 , R_5 es hidrógeno y R_6 es seleccionado de hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquilo sustituido, alcoxi sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo sustituido, arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, $-CO_2$ -alquilo sin sustituir, y $C(O)$ -alquilo sin sustituir.

49. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R_1 es tomado junto con R_2 para formar heterocicloalquil sustituidos o no sustituidos o grupo heteroaril.
50. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R_3 es alcoxi inferior.
51. Un compuesto de la reivindicación 50 donde R_3 es metoxi.
52. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R_4 es alquilo inferior.
53. Un compuesto de la reivindicación 52 donde R_4 es metilo.
54. Un compuesto de la reivindicación 41 donde R_1 es O, R_2 es NR_5R_6 , R_5 es H y R_6 es metilo.
55. Una composición comprendiendo una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1, 15, 28 o 41, efectiva para inhibir la actividad Raf en un sujeto humano o animal cuando le es administrada esta composición junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
56. Una composición de la reivindicación 55 que incluye adicionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer.
57. Una composición de la reivindicación 56 en donde al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer es seleccionado de irinotecano, topotecano, gemcitabino, 5-fluorouracil, carboplatino leucovorino, cisplatino, taxanos, tezacitabino, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib, antraciclinos, rituximab y trastuzumab.