

TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

ORIGINAL

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE: 06-031335

PATENTE DE INVENCION PCT: "INHIBIDORES HETEROCICLICOS DE MEK Y
MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS"

ACTUACION : COMPLEMENTO DE INFORMACION

Rad: 06-031335-00002-0000

Fez 2006-06-16 17:16:32 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEYS

Eva: 379 FASENACIONALI

Act 329 CTOINFORMACION

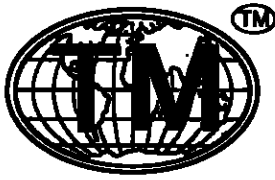
Folio: 94

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente PCT Fase Nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 30 de marzo de 2006 según expediente citado en la referencia, con el fin de presentar copias de los siguientes documentos expedidos según el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes:

1. Copia del formato de la publicación internacional No. WO 2005/023759 A2 de la patente PCT/US2004/028649, con su respectiva traducción al español.
2. Copia del formulario de Notificación para informar al solicitante sobre la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/308.
3. Copia de los Formularios de transmisión de informe de búsqueda internacional y de la Opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional, con su traducción al español, formulario PCT/ISA/220 y 210 y 237.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Finiquitada esta diligencia, ruego a usted ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal

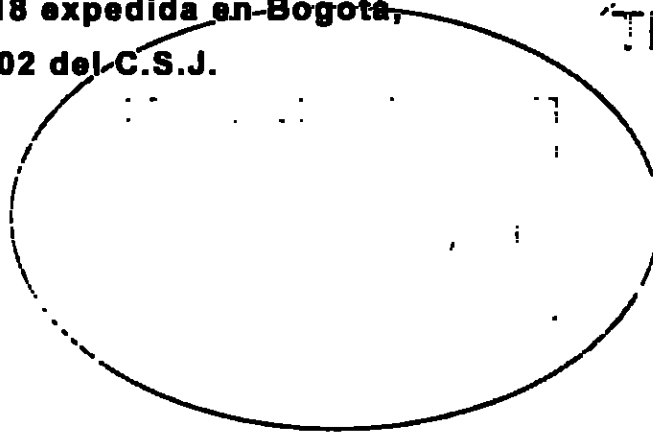
Del señor Jefe,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

No.17.117.818 expedida en Bogotá,

T.P No. 17.402 del C.S.J.

TM



Patentes
Registros Sanitarios
Derechos de Autor
Software

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023759 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D
(21) International Application Number: PCT/US2004/028549
(22) International Filing Date: 1 September 2004 (01.09.2004)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
10/654,580 3 September 2003 (03.09.2003) US
10/929,295 30 August 2004 (30.08.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ARRAY
BIOPHARMA INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boul-
der, CO 80301 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): WALLACE,
Eli [US/US]; P.O. Box 1727, Lyons, CO 80540 (US).
HURLEY, Brian [US/US]; 3725 Birchwood Drive
#22, Boulder, CO 80304 (US). YANG, Hoon, Woon
[KR/US]; 823 Maroon Peak Circle, Superior, CO 80027
(US). LYSSIKATOS, Joseph [US/US]; 1720 Eldorado
Circle, Superior, CO 80027 (US). MARLOW, Allison,
L. [US/US]; 286 W. Sycamore Lane, Louisville, CO
80027 (US). BLAKE, Jim [US/US]; 2435 Mallard Circle,
Longmont, CO 80504 (US).

(74) Agents: BURTON, Carol, W. et al.; Hogan & Hartson,
LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

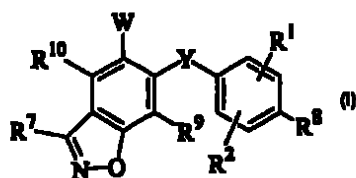
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: HETEROCYCLIC INHIBITORS OF MEK AND METHODS OF USE THEREOF



(57) Abstract: Disclosed are compounds of the Formula (I) and pharmaceutically ac-
ceptable salts and prodrugs thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R¹⁰, W and Y are
defined in the specification. Such compounds are MEK inhibitors and useful in the treat-
ment of hyperproliferative diseases, such as cancer and inflammation, in mammals. Also
disclosed are methods of using such compounds in the treatment of hyperproliferative
disease in mammals and pharmaceutical compositions containing such compounds.

WO 2005/023759 A2

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional

WIPO - OMPI

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional: 17 de marzo de 2005
(7-03-2005)

(10) Publicación Internacional Número: WO 2005/023759 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/US2004/028649

(22) Fecha de Presentación Internacional: 1 de septiembre de
2004 (1-09-2004)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

10/654.580 3 de septiembre de 2003 (3-09-2003) Estados Unidos

10/929.295 30 de agosto de 2003 (3-09-2003) Estados Unidos

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos): ARRAY BIOPHARMA INC. [US/US], 3200 Walnut
Street, Boulder, CO 80301 (Estados Unidos).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (exclusivamente para Estados
Unidos): WALLACE, Eli [US/US], P.O. Box 1727, Lyons, CO 80540
(Estados Unidos). HURLEY, Brian [US/US], 3725 Birchwood Drive,

298
300

#22, Boulder, CO 80304 (Estados Unidos). YANG, Hoon Woon [KR/US], 823 Maroon Peak Circle, Superior, CO 80027 (Estados Unidos). LYSSIKATOS, Joseph [US/US], 1720 Eldorado Circle, Superior, CO 80027 (Estados Unidos). MARLOW, Allison L. [US/US], 286 W. Sycamore Lane, Louisville, CO 80027 (Estados Unidos). BLAKE, Jim [US/US], 2435 Mallard Circle, Longmont, CO 80504 (Estados Unidos).

(74) Agentes: BURTON, Carol W. et al; Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202 (Estados Unidos).

(81) Estados Designados (excepto que se indique de otro modo para todos los tipos de protecciones nacionales existentes):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo que se indique de otro modo, para todos los tipos de protecciones regionales existentes):
Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,

SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

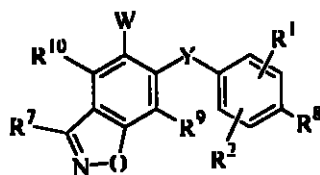
Publicado:

-- sin informe de búsqueda internacional y para ser republicado al recibirse ese informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, recurra a las "Notas de Guía acerca de Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular del Boletín del PCT.

(54) Título: INHIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE MEK Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

(57) Resumen: Se revelan compuestos de la fórmula I



I

y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , W e Y son tal como se definen en la memoria descriptiva. Compuestos de este tipo son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos. También se describen métodos de utilización de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

RECEIVED

13 2005

HOGAN & HARTSON LLC

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street, Suite 1500
Denver, CO 80202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

Date of mailing (day/month/year)
07 April 2005 (07.04.2005)

Applicant's or agent's file reference
ARR003 CIP PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US2004/028649

International filing date (day/month/year)
01 September 2004 (01.09.2004)

Priority date (day/month/year)
03 September 2003 (03.09.2003)

Applicant

AFFRAY BIOPHARMA INC. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
17 March 2005 (17.03.2005)

CH

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

LU, SE, TZ, UG, ZM

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

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

Authorized officer

Philippe Becamel

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 90

RECEIVED

JAN 13 2006

HOGAN & HARTSON LLC

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

8 PCT/US2004/02864

From the INTERNATIONAL BUREAU

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street, Suite 1500
Denver, CO 80202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

05 January 2006 (05.01.2006)

Applicant's or agent's file reference

ARR003 CIP PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/US2004/028649

International filing date (day/month/year)

01 September 2004 (01.09.2004)

Priority date (day/month/year)

03 September 2003 (03.09.2003)

Applicant

ARRAY BIOPHARMA INC. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
17 March 2005 (17.03.2005)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

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

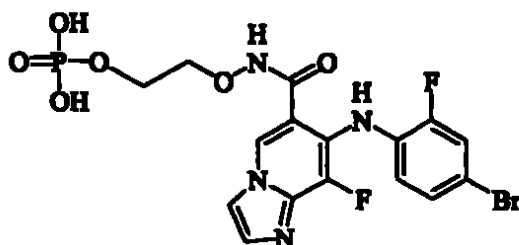
Authorized officer

Philippe Becamel

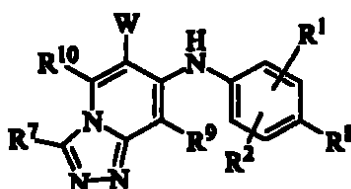
Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 90

- 9
302
394
38. (Withdrawn) The prodrug of claim 21, comprising the compound of Formula II covalently coupled to an amino acid residue.
 39. (Withdrawn) The prodrug of claim 38, wherein the amino acid residue is valine.
 40. (Withdrawn) The prodrug of claim 21, wherein said prodrug is a phosphate ester of the compound of Formula II.
 41. (Withdrawn) The prodrug of claim 40, wherein said prodrug has the formula



42. (Withdrawn) A method of inhibiting MEK activity in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 21 in an amount effective to inhibit said MEK activity.
43. (Withdrawn) A method for treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 21 in an amount effective to treat said hyperproliferative disorder.
44. (Withdrawn) A compound of the Formula III



III

and pharmaceutically accepted salts, prodrugs and solvates thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkylalkyl, $-S(O)_j(C_1$ - C_6 alkyl), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -aryl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl,

10
303
325

heterocyclalkyl, $-O(CR^4R^5)_m\text{-aryl}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-aryl}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heteroaryl}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heteroaryl}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heterocycl}$ or $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heterocycl}$, wherein any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl and heterocyclalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^3C(O)NR^3R^4$, $-NR^3C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl;

R^3 is hydrogen, trifluoromethyl, $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl, $C_2\text{-}C_{10}$ alkenyl, $C_2\text{-}C_{10}$ alkynyl, $C_3\text{-}C_{10}$ cycloalkyl, $C_3\text{-}C_{10}$ cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, heterocyclalkyl, phosphate or an amino acid residue, wherein any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl and heterocyclalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2NRR''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R'$, $-C(O)NRR''$, $-SR'$, $-S(O)R'''$, $-SO_2R''$, $-NRR''$, $-NR'C(O)NR''R''$, $-NR'C(NCN)NR''R''$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl;

or R^3 and R^4 together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic ring, wherein any of said saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2NRR''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R'$, $-C(O)NRR''$, $-SO_2R''$, $-NRR''$, $-NR'C(O)NR''R''$, $-NR'C(NCN)NR''R''$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl;

R' , R'' and R''' independently are hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, aryl or arylalkyl,

R''' is lower alkyl, lower alkenyl, aryl or arylalkyl,

or any two of R' , R'' , R''' or R''' together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic ring, wherein any of said alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy,

trifluoromethoxy, azido, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R⁴ and R⁵ independently are hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

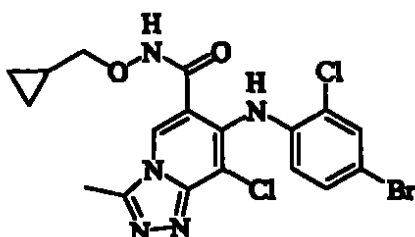
R⁶ is trifluoromethyl, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, or heterocyclylalkyl, wherein any of said alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, -NR¹SO₂R², -SO₂NR¹R², -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -OC(O)R¹, -NR¹C(O)OR², -NR¹C(O)R², -C(O)NR¹R², -SO₂R², -NR¹R², -NR¹C(O)NR²R³, -NR¹C(NCN)NR²R³, -OR¹, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

W is heteroaryl, heterocyclyl, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)R⁴OR³, -C(O)(C₃-C₁₀ cycloalkyl), -C(O)(C₁-C₁₀ alkyl), -C(O)(aryl), -C(O)(heteroaryl), -C(O)(heterocyclyl), or CR³OR³, wherein any of said heteroaryl, heterocyclyl, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)R⁴OR³, -C(O)(C₃-C₁₀ cycloalkyl), -C(O)(C₁-C₁₀ alkyl), -C(O)(aryl), -C(O)(heteroaryl), -C(O)(heterocyclyl), and CR³OR³ are optionally substituted with one or more groups independently selected from -NR³R⁴, -OR³, -R², C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, and C₂-C₁₀ alkynyl, wherein any of said C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, and C₂-C₁₀ alkynyl are optionally substituted with 1 or more groups independently selected from -NR³R⁴ and -OR³;

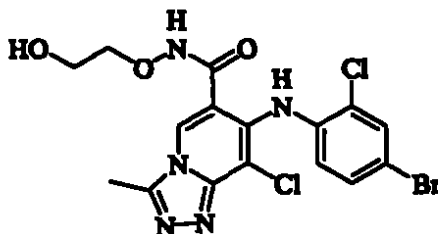
m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

j is 1 or 2.

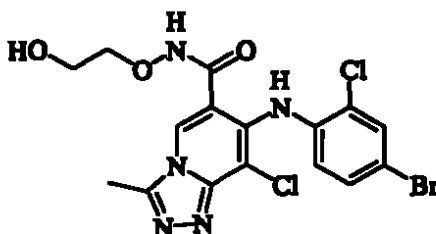
45. (Withdrawn) The compound of claim 44, where R¹ is Cl.
46. (Withdrawn) The compound of claim 44, where R⁷ is methyl or benzyl.
47. (Withdrawn) The compound of claim 44, where R⁸ is Br.
48. (Withdrawn) The compound of claim 44, where R⁹ is Cl.
49. (Withdrawn) The compound of claim 44, where W is -C(O)NHOCH₂-(cyclopropyl) or -C(O)NHO(CH₂)₂OH.
50. (Withdrawn) The compound of claim 44, having the formula



51. (Withdrawn) The compound of claim 44, having the formula



52. (Withdrawn) The compound of claim 44, having the formula



53. (Withdrawn) A composition comprising a compound of claim 44 and a pharmaceutically acceptable carrier.

54. (Withdrawn) The prodrug of claim 44, comprising the compound of Formula III covalently coupled to an amino acid residue.

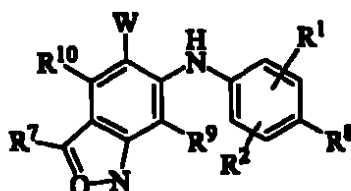
55. (Withdrawn) The prodrug of claim 54, wherein the amino acid residue is valine.

56. (Withdrawn) The prodrug of claim 44, wherein said prodrug is a phosphate ester of the compound of Formula III.

57. (Withdrawn) A method of inhibiting MEK activity in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 44 in an amount effective to inhibit said MEK activity.

58. (Withdrawn) A method for treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 44 in an amount effective to treat said hyperproliferative disorder.

59. (Previously presented) A compound of the Formula IV



IV

and pharmaceutically accepted salts, prodrugs and solvates thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} are independently hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3C(O)NR^3R^4$, $-NR^3C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkylalkyl, $-S(O)_2(C_1-C_6$ alkyl), $-S(O)_2(CR^4R^5)_m$ -aryl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, $-O(CR^4R^5)_m$ -aryl, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -aryl, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroaryl, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroaryl, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterocyclyl or $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocyclyl, wherein any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^3C(O)NR^3R^4$, $-NR^3C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^3 is hydrogen, trifluoromethyl, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, phosphate or an amino acid residue, wherein any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^3C(O)NR^3R^4$, $-NR^3C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl,

or R^3 and R^4 together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic ring, wherein any of said

14 307 309

saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R' , R'' and R''' independently are hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, aryl or arylalkyl,

R'''' is lower alkyl, lower alkenyl, aryl or arylalkyl,

or any two of R' , R'' , R''' or R'''' together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic ring, wherein any of said alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, and said saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^4 and R^5 independently are hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

R^6 is trifluoromethyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, or heterocyclylalkyl, wherein any of said alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

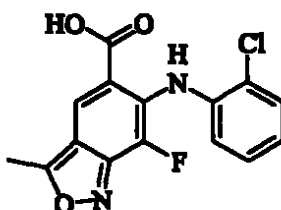
W is heteroaryl, heterocyclyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroaryl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heterocyclyl})$, or CR^3OR^3 , wherein any of said heteroaryl, heterocyclyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroaryl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heterocyclyl})$, and CR^3OR^3 are optionally substituted with one or more groups independently selected from $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, $-\text{R}^2$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, and $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl, wherein any of said $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, and $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl are optionally substituted with 1 or more groups independently selected from $-\text{NR}^3\text{R}^4$ and $-\text{OR}^3$;

15 308 310

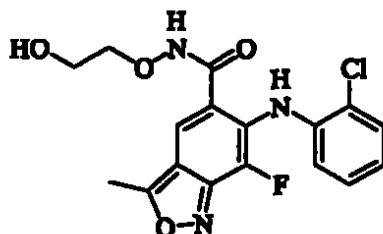
m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

j is 1 or 2.

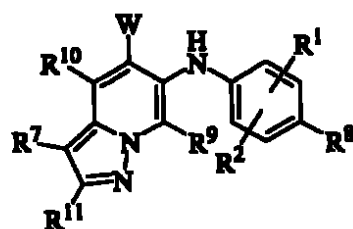
60. (Original) The compound of claim 59, where R^1 is 2-Cl.
61. (Original) The compound of claim 59, where R^7 is methyl.
62. (Original) The compound of claim 59, where R^9 is F.
63. (Original) The compound of claim 59, where W is $-\text{COOH}$ or $-\text{C(O)NHO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.
64. (Original) The compound of claim 59, having the formula



65. (Original) The compound of claim 59, having the formula



66. (Original) A composition comprising a compound of claim 59 and a pharmaceutically acceptable carrier.
67. (Withdrawn) The prodrug of claim 59, comprising the compound of Formula IV covalently coupled to an amino acid residue.
68. (Withdrawn) The prodrug of claim 59, wherein the amino acid residue is valine.
69. (Withdrawn) The prodrug of claim 59, wherein said prodrug is a phosphate ester of the compound of Formula IV.
70. (Withdrawn) A method of inhibiting MEK activity in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 59 in an amount effective to inhibit said MEK activity.
71. (Withdrawn) A method for treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 59 in an amount effective to treat said hyperproliferative disorder.
72. (Withdrawn) A compound of the Formula V



V

and pharmaceutically accepted salts, prodrugs and solvates thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkylalkyl, $-S(O)_2(C_1$ - C_6 alkyl), $-S(O)_2(CR^4R^5)_m$ -aryl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, $-O(CR^4R^5)_m$ -aryl, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -aryl, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroaryl, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroaryl, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterocyclyl and $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocyclyl, where any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl;

or R^7 and R^{11} together with the atoms to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated carbocyclic, or heterocyclic ring, wherein any of said saturated, unsaturated, or partially saturated carbocyclic, or heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl;

R^3 is selected from hydrogen, trifluoromethyl, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, phosphate and an amino acid residue, where any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl,

370
312

heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R^-$, $-SO_2NR'R^-$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR^-$, $-NR'C(O)R'$, $-C(O)NR'R^-$, $-SR'$, $-S(O)R'''$, $-SO_2R^-$, $-NR'R^-$, $-NR'C(O)NR''R^-$, $-NR'C(NCN)NR'R^-$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

or R^3 and R^4 together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic ring, wherein any of said saturated, unsaturated, and partially saturated heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R^-$, $-SO_2NR'R^-$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR^-$, $-NR'C(O)R'$, $-C(O)NR'R^-$, $-SO_2R^-$, $-NR'R^-$, $-NR'C(O)NR'R^-$, $-NR'C(NCN)NR'R^-$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R' , R'' and R''' independently are selected from hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, aryl and arylalkyl;

R''' is selected from lower alkyl, lower alkenyl, aryl and arylalkyl;

or any two of R' , R'' , R''' or R''' together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic ring, wherein any of said alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl saturated, unsaturated, or partially saturated heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^4 and R^5 independently represent hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;

R^6 is trifluoromethyl, C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, or heterocyclylalkyl, wherein any of said alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R^-$, $-SO_2NR'R^-$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR^-$, $-NR'C(O)R'$, $-C(O)NR'R^-$, $-SO_2R^-$, $-NR'R^-$, $-NR'C(O)NR'R^-$, $-NR'C(NCN)NR'R^-$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

377
313

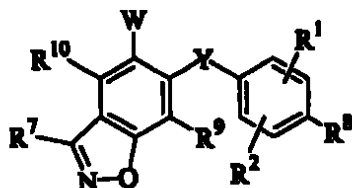
W is selected from heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, $C(O)(\text{heteroaryl})$, $-C(O)(\text{heterocyclyl})$ and $-CR^3OR^3$, wherein any of said heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, $-C(O)(\text{heteroaryl})$, $-C(O)(\text{heterocyclyl})$ and $-CR^3OR^3$ are optionally substituted with one or more groups independently selected from

$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, $C_1-C_{10} \text{ alkyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkenyl}$, and $C_2-C_{10} \text{ alkynyl}$, wherein any of said alkyl, alkenyl, and alkynyl portions are optionally substituted with 1 or more groups independently selected from $-NR^3R^4$ and $-OR^3$;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

j is 1 or 2.

73. (Withdrawn) The compound of claim 72, where R^1 is 2-Cl, 2-H, or 2-F.
74. (Withdrawn) The compound of claim 72, where R^8 is Cl or Br.
75. (Withdrawn) The compound of claim 72, where R^9 is H, F or Cl.
76. (Withdrawn) The compound of claim 72, where W is $-C(O)OH$, $-C(O)NHOCH_2-(\text{cyclopropyl})$, $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$, or $-CONH(SO_2)CH_3$.
77. (Withdrawn) A composition comprising a compound of claim 72 and a pharmaceutically acceptable carrier.
78. (Withdrawn) The prodrug of claim 72, comprising the compound of Formula V covalently coupled to an amino acid residue.
79. (Withdrawn) The prodrug of claim 72, wherein the amino acid residue is valine.
80. (Withdrawn) The prodrug of claim 72, wherein said prodrug is a phosphate ester of the compound of Formula V.
81. (Withdrawn) A method of inhibiting MEK activity in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of 72 in an amount effective to inhibit said MEK activity.
82. (Withdrawn) A method for treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal comprising administering to said mammal one or more compounds of claim 72 in an amount effective to treat said hyperproliferative disorder.
83. (Currently amended) A compound of the Formula (I)



I

and pharmaceutically accepted salts, prodrugs and solvates thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} are independently hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkylalkyl, $-S(O)_j(C_1$ - C_6 alkyl), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -aryl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, $-O(CR^4R^5)_m$ -aryl, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -aryl, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroaryl, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroaryl, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterocyclyl or $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocyclyl, wherein any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^3 is hydrogen, trifluoromethyl, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, phosphate or an amino acid residue, wherein any of said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl,

or R^3 and R^4 together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered carbocyclic, heteroaryl or heterocyclic ring, wherein any of said carbocyclic,

20
373
319

heteroaryl or heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2NRR''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NRR''$, $-SO_2R''$, $-NRR''$, $-NR'C(O)NR''R''$, $-NR'C(NCN)NR''R''$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R' , R'' and R''' independently are hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, aryl [[and]] or arylalkyl, and R'''' is lower alkyl, lower alkenyl, aryl [[and]] or arylalkyl, or any two of R' , R'' , R''' or R'''' together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered carbocyclic, heteroaryl or heterocyclic ring, wherein any of said alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, carbocyclic rings, heteroaryl rings or heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^4 and R^5 independently are hydrogen or C_1 - C_6 alkyl, or

R^4 and R^5 together with the atom to which they are attached form a 4 to 10 membered carbocyclic, heteroaryl or heterocyclic ring, wherein said alkyl or any of said carbocyclic, heteroaryl and heterocyclic rings are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2NRR''$, $-C(O)R''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NRR''$, $-SO_2R''$, $-NRR''$, $-NR'C(O)NR''R''$, $-NR'C(NCN)NR''R''$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^6 is trifluoromethyl, C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, or heterocyclylalkyl, wherein any of said alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl portions are optionally substituted with one or more groups independently selected from oxo, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2NRR''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NRR''$, $-SO_2R''$, $-NRR''$, $-NR'C(O)NR''R''$, $-NR'C(NCN)NR''R''$, $-OR'$, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

W is heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10}$ cycloalkyl), $-C(O)(C_1-C_{10}$ alkyl), $-C(O)(aryl)$, $-C(O)(heteroaryl)$,

21 374
316

$-C(O)(\text{heterocyclyl})$ [[and]] or CR^3OR^3 wherein any of said heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, $-C(O)(\text{heteroaryl})$, [[and]] $-C(O)(\text{heterocyclyl})$, and CR^3OR^3 are optionally substituted with one or more groups independently selected from $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, $C_1-C_{10} \text{ alkyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkenyl}$, and $C_2-C_{10} \text{ alkynyl}$, wherein any of said $C_1-C_{10} \text{ alkyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkenyl}$, and $C_2-C_{10} \text{ alkynyl}$ are optionally substituted with 1 or more groups independently selected from $-NR^3R^4$ and $-OR^3$;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

j is 1 or 2; and

Y is a linker.

84. (Previously presented) The compound of claim 1, wherein R^1 is halogen or H.

85. (Previously presented) The compound of claim 1, wherein R^7 is alkyl, NR^3R^4 , or H.

86. (Previously presented) The compound of claim 1, wherein R^8 is halogen.

87. (Previously presented) The compound of claim 1, wherein R_9 is halogen.

88. (Previously presented) The compound of claim 1, wherein W is $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$ or $-C(O)NR^4OR^3$.

89. (New) The compound of claim 1, wherein R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} are independently hydrogen, halogen, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, $C_1-C_{10} \text{ alkyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkenyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkynyl}$, $C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl}$, $C_3-C_{10} \text{ cycloalkylalkyl}$, aryl, or arylalkyl, wherein said trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, and arylalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl, aryl or arylalkyl.

90. (New) The compound of claim 89, wherein W is $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, or CR^3OR^3 , wherein said $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, and CR^3OR^3 are optionally substituted by one or more groups independently selected from alkyl, alkenyl or alkynyl.

91. (New) The compound of claim 90, wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen, trifluoromethyl, $C_1-C_{10} \text{ alkyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkenyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkynyl}$, $C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl}$, $C_3-C_{10} \text{ cycloalkylalkyl}$, aryl, or arylalkyl.

92. (New) The compound of claim 59, wherein R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} are independently hydrogen, halogen, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, $C_1-C_{10} \text{ alkyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkenyl}$, $C_2-C_{10} \text{ alkynyl}$, $C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl}$, $C_3-C_{10} \text{ cycloalkylalkyl}$, aryl, or

22
375
3/7

arylalkyl, wherein said trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, and arylalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl, aryl or arylalkyl.

93. (New) The compound of claim 92, wherein W is $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, or CR^3OR^3 , wherein said $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(O)(\text{aryl})$, and CR^3OR^3 are optionally substituted by one or more groups independently selected from alkyl, alkenyl or alkynyl.

94. (New) The compound of claim 93, wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen, trifluoromethyl, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkylalkyl, aryl, or arylalkyl.

23
376
318

REMARKS

In the Office Action mailed in the above-referenced application on September 29 2005, claims 1-88 were pending, claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 were rejected and objected to, and claims 15-17, 19-58 and 67-82 were withdrawn from consideration.

New claims 89-94 have been added to more completely claim the invention. Support for these claims can be found in the claims as filed, as well as throughout the Specification. In addition, claim 83 has been amended to correct obvious typographical errors. No new matter has been added by this Amendment. Reconsideration of the claims presently pending is respectfully requested.

Rejection under 35 USC § 101

Claims 1, 7-14, 18, and 59-66 are provisionally rejected under 35 USC § 101 as claiming the same invention as that of claims 1, 7-14, 18 and 59-66 of copending Application No. 10/929,295.

In an amendment filed in copending Application No. 10/929,295 on November 22, 2005, Applicants chose to withdraw claims 1, 7-14, 18 and 59-66 from consideration. A copy of this amendment is provided herewith. Claims 1, 7-14, 18 and 59-66 will be cancelled in a subsequent amendment filed in the '295 application. Accordingly, this rejection should be withdrawn as moot.

Rejection under Obviousness-Type Double Patenting

Claims 2-6 and 84-88 are provisionally rejected under the judicially created doctrine of double patenting over claims 1-6 of copending Application No. 10/929,295.

In the November 22, 2005 amendment filed in copending Application No. 10/929,295 noted above, Applicants chose to withdraw Claims 2-6 and 84-88 from consideration. Claims 2-6 and 84-88 will be cancelled in a subsequent amendment filed in the '295 application. Accordingly, this rejection should be withdrawn as moot.

Further Restriction of Claims 1 and 59 and Withdrawal of Claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 (in part)

The Office Action states on page 7 that claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 (in part) are withdrawn from further consideration. The Examiner's further restriction of claims 1 and 59, and the claims that depend therefrom, is hereby traversed.

Applicants had elected Groups I (claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88, drawn to products

24
377
319

of Formulas I and IV, as filed) for prosecution on the merits and elected a single species as requested by the Examiner in response to the July 7, 2005 Requirement for Restriction. However, at page 7 of the September 29, 2005 Office Action the Examiner asserts that the scope of the elected subject matter and the examined subject matter is the compounds of the Formula I as found in claim 1 wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, and W are as provided on pages 7 and 8 of the September 29, 2005 Office Action, and the compounds of the Formula IV as found in claim 59, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, and W are as provided on pages 8 and 9 of the September 29, 2005 Office Action.

It is asserted that Applicants did not "elect" the compounds of Formulas I and IV as stated in the September 29, 2005 Office Action. Rather, it is noted that such compounds belong to a subgroup selected by the Examiner for search and examination. It is respectfully submitted that it was improper for the Examiner to limit the search and examination to this sub-group of compounds. As stated in the MPEP at 803.02:

In applications containing a Markush-type claim that encompasses at least two independent or distinct inventions, the examiner may require a provisional election of a single species prior to examination on the merits. Following election, the Markush-type claim will be examined fully with respect to the elected species and further to the extent necessary to determine patentability. Should no prior art be found that anticipates or renders obvious the elected species, the search of the Markush-type claim will be extended. The prior art search will be extended to the extent necessary to determine patentability of the Markush-type claim. (emphasis added)

It is noted that no prior art was cited against the sub-group that was search and examined. Thus, since the Examiner did not find any art based on the limited search of claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88, the Examiner is required to broaden the scope of the search to include additional species, and continue the search either until prior art is found or until the claims include the full scope of the generic claim. MPEP 803.02. Accordingly, the Examiner is respectfully requested to search and examine the entire scope of claim 1 as required by MPEP 803.02.

Page 9, lines 7-10, of the Office Action states that the subject matter which was withdrawn from consideration as being non-elected subject matter materially differs in structure and composition from the elected subject matter so that a reference which anticipates the elected subject matter would not render obvious the non-elected subject matter. However, it is respectfully submitted that the compounds of claims 1 and 59 as filed

25
378
320

do possess unity of invention. As stated in the MPEP:

It is improper for the Office to refuse to examine that which applicants regard as their invention, unless the subject matter in a claim lacks unity of invention . . . Broadly, unity of invention exists where compounds included within a Markush group (1) share a common utility, and (2) share a substantial structural feature essential to that unity. MPEP 803.02

Contrary to the Examiner's assertion, the compounds of claim 1 have an NH-Ar substituted benzo[d]isoxazole core (i.e., a common substantial structural feature) and a disclosed common utility (i.e., MEK inhibitory activity). Likewise, the compounds of claim 59 have an NH-Ar substituted benzo[c]isoxazole core (i.e., a common substantial structural feature) and a disclosed common utility (i.e., MEK inhibitory activity). Therefore, it is respectfully submitted that the Examiner's statement that the subject matter withdrawn from his search differs in structure and composition from that of the searched subgroup is incorrect.

In light of the above remarks, it is respectfully submitted that any further restriction of the pending claims is not supported by MPEP 803.02. There is no reason for the Examiner to limit the values for R¹, R¹, etc. In fact, these further restrictions are improper under MPEP 803.02. The Examiner's arbitrary selections within these groups would make it impossible for the Applicants to protect their invention without filing a vast number of divisional applications. This would be an undue burden on the Applicants. Accordingly, such restriction is inappropriate. Applicants respectfully request that the Examiner 1) follow the provisions of MPEP 803.02, 2) expand his search and examination to cover the full scope of claims 1 and 59, and 3) find the claims allowable if no relevant art is identified.

If the Examiner does require some additional restriction of the subject matter of claims 1 and 59, it is respectfully requested that he clearly and completely identify *all the Restriction Groups* in a subsequent non-final Restriction Requirement so that Applicants will have an opportunity to consider and respond to a complete Requirement for Restriction.

Claim Objections

Claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 are objected to as being drawn to non-elected subject matter. This objection is respectfully traversed.

The arguments presented above with respect to the further restriction of claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 are relevant to these claim objections and are incorporated herein by

26
319
321

reference. As stated above, Applicants do not believe that claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 contain non-elected subject matter, and it is respectfully requested that the Examiner withdraw the objection of claims 1-14, 18, 59-66 and 83-88 and expand his search and examination to cover the full scope of claims 1 and 59.

Conclusions

This amendment is being filed along with the fees necessary for filing additional claims. Should any additional fees be due, the Examiner is authorized to charge any fee deficiency associated with this response to Deposit Account No. 50-1123.

Respectfully submitted,

December 21, 2005



Carol W. Hurton, No. 35,465
HOGAN & HARTSON, L.L.P.
1200 Seventeenth Street, Suite 1500
Denver, CO 80202
Telephone: (303) 454-2454
Facsimile: (303) 899-7333

27
320
322

PCT

PRIMERA NOTIFICACIÓN PARA INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA
COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS
DESIGNADAS QUE NO APLICAN EL PLAZO DE 30 MESES CONFORME A LA
CLÁUSULA 22(1))
(Norma PCT 47.1(c))

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: BURTON, Carol W. Hogan & Hartson, LLP. 1200 117th
Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. Estados Unidos

Fecha de remisión (día, mes, año): 7 de abril de 2005 (7-04-
2005)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: ARR003 CIP PCT
NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/028649

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 1 de
septiembre de 2004 (1-09-2004)

Fecha de Prioridad (día, mes, año): 3 de septiembre de 2003
(3-09-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

1. ATENCIÓN: Para todas las Oficinas designadas, para las
cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el
1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad),

28
327
323

sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Primera Notificación) emitido con anterioridad.

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

17 de marzo de 2005 (17-03-2005)

CH

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al momento de la remisión de la presente notificación, que la

29
~~322~~
324

comunicación de la solicitud internacional se efectúe conforme a la Norma 93bis.1:

LU, SE, TZ, UG, ZM

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(ii), aquellas Oficinas aceptan la presente notificación como prueba definitiva de que el Estado Firmante por el cual actúa la Oficina como Oficina designada no requiere la provisión, conforme a la Cláusula 22, por el solicitante de una copia de la solicitud internacional.

4. PLAZOS para el ingreso en la fase nacional.

Para las Oficinas designadas o elegidas enumeradas anteriormente, el plazo aplicable para ingresar en la fase nacional será, conforme a lo que se mencionan en el párrafo siguiente, será de 30 MESES desde la fecha de la prioridad.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 30 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas o elegidas enumeradas anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (30 o 31 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

30
323
325

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos
plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des
Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Philippe Becamel

Fax: 41-22-338-7090

Formulario PCT/IB/308 (Segunda Notificación y Notificación
Suplementaria) (enero de 2004)

31
324
326

PCT

SEGUNDA NOTIFICACIÓN Y NOTIFICACIÓN SUPLEMENTARIA PARA
INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD
INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS QUE NO APLICAN EL
PLAZO DE 30 MESES CONFORME A LA CLÁUSULA 22(1))
(Norma PCT 47.1(c))

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: BURTON, Carol W., Hogan & Hartson, LLP. 1200 17th
Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. Estados Unidos

Fecha de remisión (día, mes, año): 5 de enero de 2006 (5-01-
2006)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: ARR003 CIP PCT
NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/028649

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 1 de
septiembre de 2004 (1-09-2004)

Fecha de Prioridad (día, mes, año): 3 de septiembre de 2003
(3-09-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

1. ATENCIÓN: Para todas las Oficinas designadas, para las
cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el
1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad),

32
~~325~~
327

sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Primera Notificación) emitido con anterioridad.

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

17 de marzo de 2005 (17-03-2005)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al momento de la remisión de la presente notificación, que la

23
326
328

comunicación de la solicitud internacional se efectúe conforme a la Norma 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(ii), aquellas Oficinas aceptan la presente notificación como prueba definitiva de que el Estado Firmante por el cual actúa la Oficina como Oficina designada no requiere la provisión, conforme a la Cláusula 22, por el solicitante de una copia de la solicitud internacional.

4. PLAZOS para el ingreso en la fase nacional.

Para las Oficinas designadas o elegidas enumeradas anteriormente, el plazo aplicable para ingresar en la fase nacional será, conforme a lo que se mencionan en el párrafo siguiente, será de 30 MESES desde la fecha de la prioridad.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 30 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes periodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas o elegidas enumeradas anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (30 o 31 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la

34
~~327~~
329

Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Philippe Becamel

Fax: 41-22-338-7090

Formulario PCT/IB/308 (Segunda Notificación y Notificación Suplementaria) (enero de 2004)

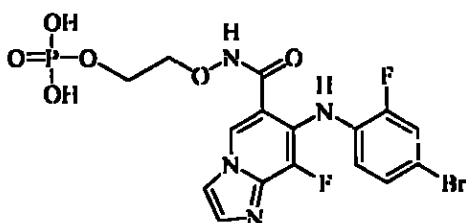
35
328
330

38. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende el compuesto de la fórmula II acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.

39. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el residuo de aminoácido es valina.

40. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula II.

41. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 40, en donde dicho profármaco tiene la fórmula



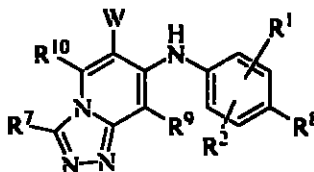
42. (Retirada) Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 21 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.

43. (Retirada) Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de

36
329
331

acuerdo con la reivindicación 21 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

44. (Retirada) Un compuesto de la fórmula III



III

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

3A
330
332

arilo, arilalquilo, heterocarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo,

38
~~33~~7
 333

heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo,
 R'''' es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo,

o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de

39
332
334

modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$, o CR^3OR^3 , en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$,

40
333
335

$-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10}), -C(O)(\text{arilo}), -C(O)(\text{heteroarilo}),$
 $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 están opcionalmente
sustituídos con uno o varios grupos seleccionados, de
modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} ,
alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de
dichos alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10}
están opcionalmente sustituídos con 1 o varios grupos
seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

45. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación
44, en donde R^1 es Cl.

46. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación
44, en donde R^7 es metilo o bencilo.

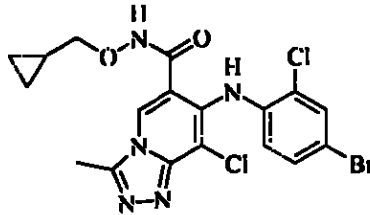
47. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación
44, en donde R^8 es Br.

48. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación
44, en donde R^9 es Cl.

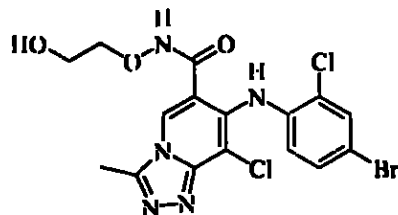
49. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación
44, en donde W es $-C(O)NHOCH_2-(\text{ciclopropilo})$ o
 $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$.

41
334
336

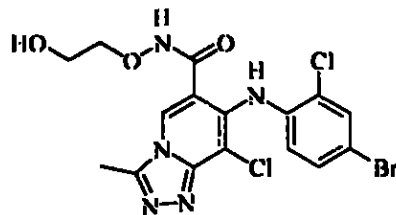
50. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula



51. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula



52. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula



53. (Retirada) Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 y un portador farmacéuticamente aceptable.

42
335
337

54. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 44, que comprende el compuesto de la fórmula III acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.

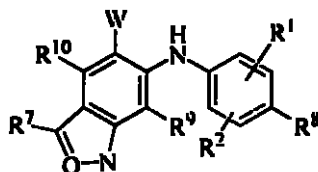
55. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el residuo de aminoácido es valina.

56. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula III.

57. (Retirada) Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 44 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.

58. (Retirada) Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 44 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

59. (Presentada previamente) Un compuesto de la fórmula IV

43
336
338

IV

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$,

339 44
337

$-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$,
alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo,
heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo,
heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido,
en donde cualquiera de dichas porciones alquilo,
alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,
heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y
heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con
uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente,
de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo,
difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'''''$, $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo,
heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un
anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente
saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de
dichos anillos heterocíclicos saturados, insaturados o
parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos

45
338
340

con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo,

R'''' es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo,

o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

46
339
341

heterociclilo o heterocicliclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(cicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_{10})$, $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$ y $-C(O)(heterociclilo)$, CR^3OR^3 , en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(cicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_{10})$, $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$ y $-C(O)(heterociclilo)$, CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichos alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10}

17
340
342

están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$; m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y j es 0, 1 o 2.

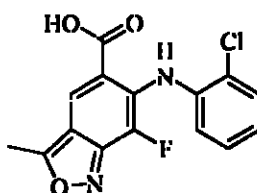
60. (Original) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^1 es 2-Cl.

61. (Original) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^7 es metilo.

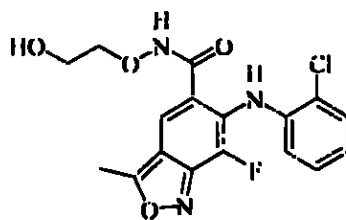
62. (Original) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^9 es F.

63. (Original) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde W es $-\text{COOH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

64. (Original) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, que tiene la fórmula



65. (Original) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, que tiene la fórmula

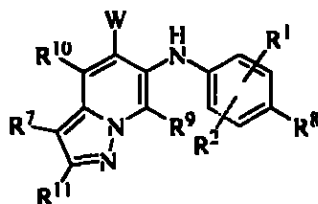
48
347
343

66. (Original) Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 59 y un portador farmacéuticamente aceptable.
67. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 59, que comprende el compuesto de la fórmula IV acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.
68. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 59, en donde el residuo de aminoácido es valina.
69. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 59, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula IV.
70. (Retirada) Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 59 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
71. (Retirada) Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la

344
A9
344

administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 59 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

72. (Retirada) Un compuesto de la fórmula V



V

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo y $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo,

345 50
35/3

arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o R^7 y R^{11} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''''$, $-NR'C(NCN)NR'R''''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo,

346 51
34/4

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato y un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

- o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos saturados, insaturados y parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$,

347 52
345

$-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo;

R'''' se selecciona de alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo;

o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^6 es trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

348 53
346

heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y $-CR^3OR^3$, en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y $-CR^3OR^3$ están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de

$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidas con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

349 54
347

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

73. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde R^1 es 2-Cl, 2-H, o 2-F.

74. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde R^8 es Cl o Br.

75. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde R^9 es H, F o Cl.

76. (Retirada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde W es $-C(O)OH$, $-C(O)NHOCH_2-(\text{ciclopropilo})$, $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$, o $-CONH(SO_2)CH_3$.

77. (Retirada) Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 y un portador farmacéuticamente aceptable.

78. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 72, que comprende el compuesto de la fórmula V acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.

79. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 72, en donde el residuo de aminoácido es valina.

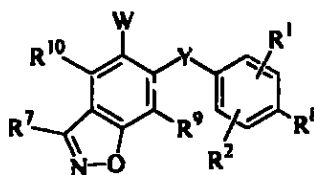
350 85
348

80. (Retirada) El profármaco de acuerdo con la reivindicación 72, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula V.

81. (Retirada) Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 72 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.

82. (Retirada) Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 72 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

83. Actualmente enmendada) Un compuesto de la fórmula (I)



I

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,

351 36
349

trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_j(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$ o $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido,

352 5A
JSC

en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

158
353 357

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo y R'''' es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo, o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, anillos heteroarilo o anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ,
o

R^4 y R^5 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclicos, heteroarilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$,

354 59
352

$-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$,
arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^6 es trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo, heterociclilalquilo, en donde cualquiera
de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo,
arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente
sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de
modo independiente, de oxo, halógeno, ciano, nitro,
trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}'$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo,
heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_{10})$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarilo})$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 en donde cualquiera de
dichos heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_{10})$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarilo})$ y
 $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 están opcionalmente

355 60
353

sustituídos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichas porciones alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 0, 1 o 2; y

Y es un ligador.

84. (Previamente presentada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es halógeno o H.

85. (Previamente presentada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^7 es alquilo, NR^3R^4 o H.

86. (Previamente presentada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es halógeno.

87. (Previamente presentada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^9 es halógeno.

356 61
354

88. (Previamente presentada) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$ o $-C(O)NR^4OR^3$.

89. (Nueva) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo o arilalquilo, en donde dichos trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo y arilalquilo se sustituyen optativamente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, arilo o arilalquilo.

90. (Nueva) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 89, en donde W es $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo de } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo de } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, o CR^3OR^3 , en donde dichos $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo de } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo de } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, y CR^3OR^3 se sustituyen optativamente por uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo o alquinilo.

357 62
TSS

91. (Nueva) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 90, en donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo o arilalquilo.

92. (Nueva) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 159, en donde R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo o arilalquilo, en donde dichos trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo y arilalquilo se sustituyen optativamente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, arilo o arilalquilo.

93. (Nueva) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, en donde W es $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo de } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo de } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, o CR^3OR^3 , en donde dichos $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo de } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo de } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, y CR^3OR^3 se sustituyen

optativamente por uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo o alquinilo.

94. (Nueva) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 93, en donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo o arilalquilo.

359 164
357OBSERVACIONES

En la Vista remitida en la solicitud de patente de la referencia el 29 de septiembre de 2005, las reivindicaciones 1-88 estaban en trámite, las reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88 se rechazaron se objetaron, y las reivindicaciones 15-17, 19-58 y 67-82 se retiraron de la consideración.

Las nuevas reivindicaciones 89-94 se han agregado para reivindicar en forma más completa la invención. Se puede hallar el respaldo para estas reivindicaciones en las reivindicaciones presentadas, así como en toda la Memoria Descriptiva. Además, la reivindicación 83 se ha enmendado para corregir errores tipográficos obvios. No se ha agregado ninguna materia nueva con esta Enmienda. Se solicita respetuosamente la reconsideración de las reivindicaciones actualmente en trámite.

Rechazo conforme al Título 35, artículo 101 del Código de Estados Unidos

Las reivindicaciones 1, 7-14, 18 y 59-66 rechazadas provisoriamente conforme al Título 35, artículo 101 que reivindican la misma invención que las reivindicaciones 11, 7-

360 65
358

114, 18 y 59-66 de la Solicitud de Patente en trámite N° 10/929.295.

En una enmienda presentada en la Solicitud de Patente en trámite N° 10/929.295 el 22 de noviembre de 2005, los Solicitantes eligieron retirar de la consideración las reivindicaciones 1, 7-14, 18 y 59-66. Se proporciona adjunta a la presente una copia de esta enmienda. Las reivindicaciones 1, 7-14, 18 y 59-66 se cancelarán en una enmienda posterior presentada en la solicitud de patente '295. Por consiguiente, este rechazo debería retirarse como debate.

Rechazo por Patentamiento Doble de Tipo de Obviedad

Las reivindicaciones 2-6 y 84-88 se rechazan provisoriamente de acuerdo con el principio jurídico creado judicialmente de doble patentamiento con respecto a las reivindicaciones 1-6 de la Solicitud de Patente en trámite N° 10/929.295.

En la enmienda del 22 de noviembre de 2005 presentada en la Solicitud de Patente en trámite N° 10/929.295 indicada anteriormente, los Solicitantes eligieron retirar de la consideración las reivindicaciones 2-6 y 84-88. Las reivindicaciones 2-6 y 84-88 se cancelarán en una enmienda posterior presentada en la solicitud de patente '295. Por consiguiente, este rechazo debería retirarse como debate.

36166
359

Limitación Adicional de las Reivindicaciones 1 y 59 y Retiro
de las Reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88 (en parte)

La Vista expresa en la página 7 que las reivindicaciones 1-114, 18, 59-66 y 83-88 (en parte) se retiran de nueva consideración. Por la presente nos oponemos a la limitación adicional del Examinador de las reivindicaciones 1 y 59, y las reivindicaciones que dependen de ellas.

Los solicitantes habían elegido los Grupos 1 (reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88, referidas a productos de las Fórmulas I y IV, presentadas) para el trámite basado en los méritos y eligieron una sola especie solicitada por el Examinador en respuesta al Requerimiento de Limitación del 7 de julio de 2005. Sin embargo, en la página 7 de la Vista del 29 de septiembre de 2005 el Examinador afirma que el alcance de la materia elegida y la materia examinada son los compuestos de la Fórmula I hallada en la reivindicación 1 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^9 , R^{10} y W son los proporcionados en las páginas 7 y 8 de la Vista del 29 de septiembre de 2005, y los compuestos de la Fórmula IV hallada en la reivindicación 59, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^9 , R^{10} y W son los proporcionados en las páginas 8 y 9 de la Vista del 29 de septiembre de 2005.

362-61
360

Se afirma que los Solicitantes no "eligieron" los compuestos de las Fórmulas I y IV como se expresa en la Vista del 29 de septiembre de 2005. Además, se indica que los compuestos pertenecen a un subgrupo seleccionado por el Examinador para la búsqueda y el examen. Se somete a consideración respetuosamente que era incorrecto que el Examinador limitara la búsqueda y el examen a este subgrupo de compuestos. Como se establece en MPEP en 803.02:

En las solicitudes de patentes que contienen una reivindicación de tipo de Markush que comprende al menos dos invenciones independientes o distinguibles, el examinador puede requerir una elección provisoria de una sola especie antes del examen basado en los méritos. Después de la elección, la reivindicación de tipo de Markush se examinará completamente con respecto a la especie elegida y además en la medida necesaria para determinar la patentabilidad. Si no se encuentra ningún antecedente del arte que anticipa o hace obvia la especie elegida, la búsqueda de la reivindicación de tipo de Markush se ampliara. La búsqueda del arte previo se extendera en la medida necesaria para determinar la patentabilidad de la reivindicación de tipo de Markush. (resaltado agregado).

363 367

Se hace notar que no se citó ningún antecedente del arte contra el subgrupo que se buscó y examinó. Por lo tanto, dado que el Examinador no encontró ningún antecedente basado en la búsqueda limitada de las reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88, se requiere que el Examinador amplie el alcance de la búsqueda para incluir especies adicionales, y continúe la búsqueda hasta que se encuentren antecedentes del arte o hasta que las reivindicaciones incluyan el alcance completo de la reivindicación genérica. MPEP 803.02. Por consiguiente, se solicita respetuosamente al Examinador que busque y examine el alcance completo de la reivindicación 1 como lo establece MPEP 803.02.

La página 9, líneas 7-10, de la Vista expresa que la materia que se retiró de consideración porque era una materia no elegida difiere sustancialmente en estructura y composición de la materia elegida de manera tal que una referencia que anticipa la materia elegida no haría obvia a la materia no elegida. Sin embargo, se somete a consideración respetuosamente que los compuestos de las reivindicaciones 1 y 59 presentadas sí tienen unidad de invención. Como se expresa en MPEP:

Es incorrecto que la Oficina se niegue a examinar aquello que los solicitantes consideran como su invención, a menos que la materia de la reivindicación carezca de unidad de

364 69
362

invención ... Ampliamente, existe unidad de invención cuando los compuestos incluidos dentro del grupo de Markus (1) comparten una utilidad común, y (2) comparten una característica estructural sustancial esencial para la unidad. MPEP 803.02.

Contrariamente a la afirmación del Examinador, los compuestos de la reivindicación 1 tienen un núcleo benzo[d]isoxazol sustituido de NH-Ar (es decir, una característica estructural sustancial común) y una utilidad común revelada (es decir, la actividad inhibidora de MEK). En forma similar, los compuestos de la reivindicación 59' tienen un núcleo de benzo[c]isoxazol sustituido de NH-Ar (es decir, una característica estructural sustancial común) y una utilidad común revelada (es decir, actividad inhibidora de MEK). En consecuencia, se somete a consideración respetuosamente que la manifestación del Examinador de que la materia retirada de su búsqueda difiere en estructura y composición de aquella del subgrupo buscado es incorrecta.

A la luz de las observaciones precedentes, se somete respetuosamente a consideración que ninguna otra limitación de las reivindicaciones en trámite carece de respaldo de MPEP 803.02. No hay ningún motivo para que el examinador limite los valores para R¹, R¹, etc. De hecho, estas nuevas limitaciones

36570
363

son incorrectas conforme a MPEP 1803.02. Las selecciones arbitrarias del Examinador dentro de estos grupos harían imposible para los Solicitantes proteger su invención sin presentar una vasta cantidad de solicitudes divisionales. Ésta sería una carga indebida sobre los Solicitantes. Por consiguiente, esa limitación es inapropiada. Los solicitantes respetuosamente solicitan que el Examinador 1) cumpla con las disposiciones de MPEP 803.02, 2) amplíe su búsqueda y examen para cubrir el alcance completo de las reivindicaciones 1 y 59, y 3) considere las reivindicaciones admisibles si no se identifica ningún antecedente relevante.

Si el Examinador sí requiere alguna limitación adicional de la materia de las reivindicaciones 1 y 59, se le solicita respetuosamente que identifique en forma clara y completa todos los Grupos de Limitación en un Requerimiento de Limitación posterior de manera que los Solicitantes tengan una oportunidad de considerar y responder a un Requerimiento de Limitación completo.

Objeciones de Reivindicaciones

Las reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88 se objetan porque se refieren a una materia no elegida. Nos oponemos respetuosamente a esta objeción.

Los argumentos presentados anteriormente con respecto a la limitación adicional de las reivindicaciones 1-14, 18, 59-166

366 FI
366/

y 83-88 son relevantes para estas objeciones de reivindicaciones y se incorporan aquí como referencia. Como se expresó anteriormente, los Solicitantes no creen que las reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88 contienen una materia no elegida, y se solicita respetuosamente que el Examinador retire las objeciones de las reivindicaciones 1-14, 18, 59-66 y 83-88 y que amplíe su búsqueda y examen para cubrir el alcance completo de las reivindicaciones 1 y 59.

Conclusiones

Esta enmienda se presenta junto con los aranceles necesarios para presentar reivindicaciones adicionales. Si se debieran pagar aranceles adicionales, se autoriza al Examinador a debitar todos los déficits de aranceles asociados con esta contestación de la Cuenta de Depósito N° 50-1123.

Presentado respetuosamente,

21 de diciembre de 2005

[Firma ilegible]

Carol W. Burton, N° 35.465

HOGAN & HARTSON, LLP

1200 Seventeenth Street, Suite 1500

Denver, CO 180202

Teléfono: (303) 454-2454

Fax: (303) 899-7333

PATENT COOPERATION TREATY

367 3116
265

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
CAROL W. BURTON
HOGAN & HARTSON, LLP
1200 17TH STREET, SUITE 1500
DENVER, CO 80202

PCT

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

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference ARR003 CIP PCT	Date of mailing (day/month/year) 28 JUL 2009
International application No. PCT/US04/28649	International filing date (day/month/year) 01 September 2004 (01.09.2004)
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
 Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):
 When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.
 Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35
 For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest: the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. **Reminders**
 Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
 The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
 Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
 In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.
 See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>J. Roberts for</i> Golam M. M. Shamsun, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600
--	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

78 368
266

Applicant's or agent's file reference ARR003 CIP PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US04/28649	International filing date (day/month/year) 01 September 2004 (01.09.2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03 September 2003 (03.09.2003)
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.		

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

This international search report consists of a total of 2 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, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐

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(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/28649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/42; C07D 261/20

US CL : 514/378, 379; 548/240, 241

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)

U.S. : 514/378, 379; 548/240, 241

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)
EAST, STN CAPLUS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 602 242 A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 22 June 1994 (22.06.1994), entire document.	1-85
A	US 5,525,625 A (BRIDGES et al) 11 June 1996 (11.06.1996), entire document.	1-85



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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

"A"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2005 (19.05.2005)

Date of mailing of the international search report

28 JUL 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Golam M. M. Shameem, Ph.D.

Telephone No. (571) 272-1600

PATENT COOPERATION TREATY

75
370-368

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
CAROL W. BURTON
HOGAN & HARTSON, LLP
1200 17TH STREET, SUITE 1500
DENVER, CO 80202

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference ARR003 CIP PCT		Date of mailing (day/month/year) 28 JUL 2009
International application No. PCT/US04/28649		International filing date (day/month/year) 01 September 2004 (01.09.2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 31/42; C07D 261/20 and US Cl.: 514/378, 379, 548/240, 241		Priority date (day/month/year) 03 September 2003 (03.09.2003)
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.		

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will 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.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>J. Roberts for</i> Golam M. M. Shomeem, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600
--	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/U304/28649

76 331
369

Box No. 1 Basis of this 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/28649

77-372
370

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

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-85 YES

Claims NONE NO

Inventive step (IS)

Claims 1-85 YES

Claims NONE NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-85 YES

Claims NONE NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-85 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the compounds as described in this application. The closest prior art of record is EP 0 602 242 A1.

Claims 1-85 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus claims 1-85 have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

78
373
377

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIAL DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Y DE LA OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA

INTERNACIONAL, O DE LA DECLARACIÓN

(PCT, Norma 44.1)

De la: AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: CAROL W. BURTON, HOGAN & HARTSON, LLP. 1200 17th STREET,
SUITE 1500, DENVER, CO 80202

Fecha de envío (día/mes/año): 28 de julio de 2005

Referencia de archivo del Solicitante o Agente: ARR003 CIP PCT

PARA OTROS TRAMITES: ver párrafos 1 y 4, más abajo

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/028649

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 1 de
septiembre de 2004 (1-09-2004)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. [x] Por la presente se notifica al solicitante que el informe de búsqueda internacional y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se han establecido y se transmiten con la presente:

Presentación de modificaciones y testimonio conforme a la Cláusula 19.

29
372
374

El solicitante tiene derecho, si lo desea, de modificar las reivindicaciones de la solicitud internacional (véase la Norma 46):

¿Cuándo? El plazo para presentar dichas modificaciones es normalmente de 2 meses desde la fecha de transmisión del Informe de Búsqueda Internacional.

¿Dónde? Directamente a la Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin de Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35

Para obtener instrucciones más detalladas, véanse las notas en la página adjunta.

2. [] Por la presente se notifica al solicitante que no se establecerá informe de búsqueda internacional y que la declaración conforme al Artículo 17(2)(a) a tal efecto y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se transmiten con la presente.

3. [] Con respecto a la protesta contra el pago de (un) arancel(es) adicionales conforme a la Norma 40.2, se notifica al solicitante que:

[] la protesta así como la resolución sobre ella ha sido transmitida a la Oficina Internacional junto con el pedido del

375 90-373

solicitante de remitir los textos de la protesta y de la resolución sobre ella a las Oficinas designadas.

[] aún no ha habido resolución sobre la protesta; el solicitante será notificado en cuanto haya una resolución.

4. Recordatorios:

Poco después de los 18 meses desde la fecha de prioridad, la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante desea impedir o postergar la publicación, un escrito de retiro de la solicitud internacional, o de la reivindicación de prioridad, deberán ser presentados ante la Oficina Internacional según lo previsto en las Normas 90bis.1 y 90bis.3, respectivamente, antes de la finalización de los preparativos técnicos para la publicación internacional.

El solicitante podrá presentar ante la Oficina Internacional observaciones en forma informal acerca de la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remitirá una copia de esas observaciones a todas las oficinas designadas a menos que se haya establecido o se deba establecer un informe del examen preliminar internacional. Estas observaciones también estarían disponibles para el público pero no con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses des de la fecha de prioridad.

81-374
376

Dentro de los 19 meses desde la fecha de prioridad, deberá presentarse un pedido de examen preliminar internacional si el solicitante desea postergar el ingreso en la fase nacional hasta los 30 meses desde la fecha de prioridad (en algunas Oficinas más); de lo contrario el solicitante deberá, dentro de los 20 meses, realizar los trámites previstos para el ingreso en la fase nacional ante aquellas Oficinas designadas. Con respecto a las demás Oficinas designadas, el plazo de 30 meses (o con posterioridad) será aplicable aún cuando no se presente ningún pedido dentro de los 19 meses.

Véase el Anexo al Formulario PCT/IB/301 y, para detalles acerca de los plazos aplicables, Oficina por Oficina, véase la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Sedes Nacionales y el sitio de Internet de la WIPO.

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/US

Casilla de PCT, At: ISA/US

Comisario de Patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Fax (1703) 305-3230

Funcionario Autorizado: [firma] Golam M.M. Shameem, Doctor en Medicina

Nº Telefónico: (571) 272-1600

Formulario PCT/ISA/220 (enero de 2004)

82
~~375~~
377

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Cláusula 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: ARR003 CIP PCT
PARA REALIZAR OTROS TRAMITES: Véase Notificación de
Transmisión de Informe de Búsqueda Internacional (Formulario
PCT/ISA/220) y, si fuere aplicable, del punto 5 más abajo.

Solicitud Internacional No: PCT/US2004/028649

Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 1 de
septiembre de 2004 (1-09-2004)

Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 3 de
septiembre de 2003 (3-09-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por
esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al
solicitante conforme a la Cláusula 18. Se transmite una copia
del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional consta de 2 páginas.

[x] Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de
arte previo citado en el informe

82-376
378

1. Fundamento de Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en la solicitud internacional en el idioma en que ésta se presentó, a menos que en este punto se indique lo contrario.

[] la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en una traducción de la solicitud internacional provista a esta Autoridad (Norma 23.1(b)).

b. [] Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, véase el Casillero N° I

2. [] Ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables (Véase Casillero N° II)

3. [] Falta Unidad de Invención (Véase Casillero N° III).

4. Con respecto al título:

[x] el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

[] el texto ha sido establecido por esta Autoridad como sigue:

5. Con respecto al resumen:

[x] el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

[] el texto ha sido establecido, conforme a la Norma 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Casillero N° IV. El Solicitante puede, dentro de un mes desde la

84
377
379

fecha de remisión de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La Lámina de dibujos que se publicará con el resumen es:

Figura No. ____.

☐ sugerida por el Solicitante

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que el Solicitante no sugirió una Figura.

☐ seleccionad por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor a la invención

b. ☒ No se debe publicar ninguna de las figuras con el resumen.

Formulario PCT/ISA/210 (página 1) (enero de 2004)

86
378
380

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US04/28649

A. Clasificación de la Materia:

IPC 7: A61K 31/42; C07D 261/20

US CL: 514/378, 3179; 548/240, 241

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.

B. Campos de Búsqueda:

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

U.S: 514/378, 3179; 548/240, 241

Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados):

EAST, STN CAPLUS ONLINE

381 86
379

C. Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
A	EP 0 602 242 A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 22 de junio de 1994 (22-06-1994), documento completo	1-85
A	US 5.525.625 A (BRIDGES et al) 11 de junio de 1996 (11-06-1996), documento completo	1-85

[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C.

[] Véase al anexo de familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia

"E": solicitud o patente anterior publicada en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.

"L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).

"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.

382 87
380

"P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T": documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención.

"X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte.

"&": documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 19 de mayo de 2005 (19-05-2005)

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 28 de julio de 2005

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/US

Casilla PCT, Atención: ISA/US

Comisario de Patentes. Casilla de Correo 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450. Fax: (703)305-3230

383 88
387

Funcionario autorizado: Golam M.M. Shameem, Doctor en Medicina

Teléfono 571-272-1600

Formulario PCT/ISA/210 (página dos) (enero de 2004)

384 89
382**TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES****PCT****OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL****(Norma 43bis.1 del PCT)**

De la Autoridad de Búsqueda Internacional

Para: CAROL W. BURTON. HOGAN & HARTSON, LLPL. 1200 17th
Street, Suite 1500, Denver, CO 80202

Fecha de remisión (día/mes/año): 28 de julio de 2005

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: ARR003 CIP
PCT

PARA OTRAS MEDIDAS. Véase el punto 2 a continuación

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/028649

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 1 de
septiembre de 2004 (1-09-2004)

Fecha de la prioridad (día/mes/año): 3 de septiembre de 2003
(3-09-2003)

Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto
clasificación nacional como IPC: A61K 31/42; C07D 261/20 y US
Cl: 514/378, 379; 548/240, 241

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. Esta opinión escrita contiene indicaciones relacionadas con
los siguientes puntos:

[x] Casillero N° I. Fundamento del informe

385 90
383

☐ Casillero N° II. Prioridad

☐ Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

☐ Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

☒ Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

☐ Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

☐ Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

☐ Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

2. OTRAS MEDIDAS

Si se presenta un pedido de informe preliminar internacional, esta opinión se considerará como la opinión escrita de la Autoridad de Examen de Búsqueda Internacional ("IPEA") excepto que ésta no corresponda cuando el solicitante elige una Autoridad diferente de ésta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional conforme a la Norma 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerará así.

386
(95)
384

Si esta opinión, proporcionada anteriormente, se considera la opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una contestación escrita junto con, cuando corresponda, enmiendas, con anterioridad al vencimiento de tres meses desde la fecha de la remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento de 22 meses desde la fecha de la prioridad, la que sea posterior.

Para más opciones, véase el Formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, véase las notas al Formulario PCT/ISA/220

Nombre y domicilio de la ISA/US:

Casilla de PCT, AT: ISA/US

Comisario de Patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Fax (703) 305-3230

Funcionario autorizado: Golem M.M. Shameem, Doctor en Medicina

Teléfono: 571-272-1600

387 92
385

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Solicitud Internacional N° PCT/US2004/028649

Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.

1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido basada en la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique de otro modo en este punto.

[] Esta opinión se ha establecido basada en la traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de la traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (conforme a las Normas 12.3 y 23.1(b) del PCT).

2. Con respecto a todas las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos que se describen en la solicitud internacional y que son necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido basada en:

a. tipo de material:

[] un listado de secuencias

[] tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias

388 (93
386

b. formato del material

- ☐ en formato escrito
- ☐ en forma legible por computadora

c. fecha de presentación/provisión

- ☐ contenida en la solicitud internacional presentada
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora
- ☐ presentada con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda.

3. ☐ Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o una tabla relacionada con él, se presentaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud presentada o no va más allá de la solicitud presentada, según corresponda.

4. Declaraciones adicionales

389 94
387

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/028649

Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-85	Sí
	Reivindicaciones NINGUNA	No
Paso Inventivo (IS)	Reivindicaciones NINGUNA	Si
	Reivindicaciones 1-85	No
Aplicabilidad industrial(IA)	Reivindicaciones 1-85	Si
	Reivindicaciones NINGUNA	No

2. Citas y Explicaciones:

Las reivindicaciones 1-85 cumplen con los criterios expuestos en las Cláusulas 33(2)-(3) del PCT, porque el arte previo no enseña o sugiere suficientemente los compuestos descritos en esta solicitud de patente. El arte previo más cercano es EP 0 602 242 A1.

Las reivindicaciones 1-85 cumplen con los criterios expuestos en la Cláusula 33(4) del PCT, y por lo tanto las reivindicaciones 1-85 tienen aplicabilidad industrial porque el objeto reivindicado puede fabricarse o usarse en la industria.

Formulario PCT/ISA/237 (Casillero N° V) (enero de 2004)